

ISSN 2664-472X

e ISSN 2664-4738

# Medical Science of Ukraine

## Медична наука України

Vol. 14, № 3-4, 2018



ISSN 2664-472X  
e ISSN 2664-4738  
<https://doi.org/10.32345>  
Medical science of Ukraine  
2018, Vol. 14, № 3-4

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

**Periodicity:**  
published four times a year

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

**Founder:**  
Bogomolets National Medical University

**Editor in Chief:** Naumenko O.M.

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

**Members of the editorial board:**

Ventskiivskiy B.M. (Ukraine), Vygovska O.V. (Ukraine),  
Guryanov V.G. (Ukraine), Dyndar O.A. (Ukraine),  
Zhaboedov G.D. (Ukraine), Zakharash U.M. (Ukraine),  
Kulbashna Y.A. (Ukraine), Mykhailichenko B.V. (Ukraine),  
Natrus L.V. (Ukraine), Netyazhenko N.V. (Ukraine),  
Nespyradko V.P. (Ukraine), Nizhenkivska I.V. (Ukraine),  
Omelchuk S.T. (Ukraine), Panova T.I. (Ukraine),  
Sova S.G. (Ukraine), Ushko Ia.A. (Ukraine),  
Fomin P.D. (Ukraine), Khaytovych M.V. (Ukraine),  
Chaly K.O. (Ukraine), Gruzeva O. (Sweden),  
Grando S.O. (USA), Guk I. (Austria), Kasula K. (Italy),  
Kulchytsky V.A. (Belarus), Mende M. (Austria),  
Rayschart H. (Belgium), Yapko M. (USA)

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

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

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

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

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

Signed for print 26.12.2018  
Conditional printed sheets 11. Format 60x84 1/8.  
Circulation 500 copies.  
Published by Publishing House "KIM"  
Krzhizhanovskogo Str., 3. Kyiv, 03680, Kyiv  
Phone: +38044 221 41 05  
Certificate DK № 2888 from 03.07.2007.

ISSN 2664-472X  
e ISSN 2664-4738  
<https://doi.org/10.32345>  
Медицина наука України  
2018, Т. 14, № 3-4

**Свідоцтво про державну реєстрацію**  
KB № 21521-11421ПР від 18.08.2015

**Періодичність видання**  
1 раз на квартал  
Галузь науки: медична  
Категорія: В  
Статус видання: розповсюджується в Україні та за кордоном

**Засновник**  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Головний редактор:** Науменко О. М.

**Заступник редактора:** Канюра О. А.

**Члени редколегії:**

Венцківський Б. М. (Україна), Виговська О. В. (Україна),  
Гур'янов В. Г. (Україна), Диндар О. А. (Україна),  
Жабоедов Г. Д. (Україна), Захараш Ю. М. (Україна),  
Кульбашна Я. А. (Україна), Михайліченко Б. В. (Україна),  
Нагрус Л. В. (Україна), Нетяженко Н. В. (Україна),  
Неспрядько В. П. (Україна), Ніженківська І. В. (Україна),  
Омельчук С. Т. (Україна), Панова Т. І. (Україна),  
Сова С. Г. (Україна), Ушко Я. А. (Україна),  
Фомін П. Д. (Україна), Хайтович М. В. (Україна),  
Чалий К. О. (Україна), Грузева О. (Швеція),  
Грандо С. О. (США), Гук І. (Австрія), Касула К. (Італія),  
Кульчицький В. А. (Білорусь), Менде М. (Австрія),  
Райсчарт Н. (Бельгія), Япко М. (США)

Журнал «Медицина наука України» включено в список наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації дисертаційних матеріалів на здобуття наукових наук. (Рішення ДАК України від 28.02.2017 р., затверджено наказом України від 13.03.2017 р. № 374)

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

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

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

**Рекомендовано до друку**  
Вченою радою Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Підписано до друку 26.12.2018  
Ум. друк. арк. 11. Формат 60x84 1/8.  
Тираж 500 прим.  
Надруковано у ТОВ «Видавництво КІМ»  
Україна, 03680, м. Київ, вул. Кржижановського, 3,  
Тел. +38044 221 41 05  
Свідоцтво ДК № 2888 від 03.07.2007.

# Medical Science of Ukraine

## Медицина наука України

Том 14, 2018, № 3–4  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
<https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2018>

Періодичність видання – 1 раз на квартал

### ЗМІСТ

### CONTENT

#### ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

#### THEORETICAL MEDICINE

*Зайченко Г.В., Стахорська М.О., Ходаківська О.В.*  
Вивчення лікувальної дії ректального крему  
комбінованого складу на моделі хронічної  
анальної тріщини

*Zaychenko G.V., Stakhorska M.O., Khodakivska O.V.*  
The reasearch of treatment activity of combined  
composition of rectal cream on the model of the  
chronic anal fissure

3

*Осадчук Ю.С., Чайковський Ю.Б., Натрус Л.В.,  
Брюзгина Т.С.* Особливості зміни жирнокислотного  
складу тканин при різних моделях  
експериментального цукрового діабету 1 типу

*Osadchuk Yu.S., Chaykovskii Yu.B., Natrus L.V.,  
Bryuzgina T.S.* Features of changes in fatty acids  
composition of tissues in different models of  
experimental type 1 diabetes

13

*Дронов О.І., Ковальська І.О., Козачук Є.С.,  
Лук'янова Н.Ю., Хоменко Д.І., Бакунець П.П.*  
Динаміка заморожування 10 % розчину кальцію  
хлориду рідким азотом *in vitro*

*Dronov O.I., Kovalska I.O., Kozachuk Ye.S.,  
Lukyanova N.Yu., Khomenko D.I., Bakunets P.P.*  
Freezing dynamics 10 % calcium chloride solution  
with liquid nitrogen *in vitro*

23

*Сорокопуд К.Ю., Зайченко Г.В., Горчакова Н.О.*  
Визначення актопротекторних властивостей  
глюкозаміну гідрохлориду в експериментах на  
щурах при швидкісному фізичному навантаженні

*Sorokopud K.Yu., Zaychenko G.V., Gorchakova N.O.*  
Determination of the actual properties of glucosamin  
hydrochloride in experiments with sufficiently speed  
physical loading

29

*Рижко І.М., Натрус Л.В.* Динамічні зміни  
клітинного складу кісткового мозку щурів при  
загоєнні опікової рани в нормі та за умов  
гіперглікемії

*Rizhko I.M., Natrus L.V.* Dynamic changes in the  
bone marrow cellular composition of rats in the burn  
wounds healing in norm and in conditions of  
hyperglycemia

33

#### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

#### CLINICAL MEDICINE

*Зябліцев С.В., Чернобривцев О.П., Зябліцев Д.С.*  
Значення фактору некрозу пухлин альфа  
у розвитку нефропатії при цукровому діабеті  
2 типу

*Ziablitsev S.V., Chernobrytsevs O.P., Ziablytsev D.S.*  
Significance of the tumor necrotic factor alpha in  
development of nephropathy in type 2 diabetes  
mellitus

43

<i>Зяблицев С.В., Чернобривцев О.П., Зяблицева М.В.</i> Характеристика клінічних та лабораторних показників у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від тяжкості захворювання	52	<i>Ziablitsev S.V., Chernobrivtsev A.P., Ziablitseva M.V.</i> Characteristics of clinical and laboratory indicators in patients with diabetes 2 type depending on the disease severity	52
<i>Панченко Ю.О., Могилевський С.Ю., Зяблицев С.В., Чернобривцев О.П.</i> Нові прогностичні чинники розвитку діабетичної макулопатії при цукровому діабеті 2 типу	60	<i>Panchenko Yu.O., Mogilevskyy S.Yu., Ziablitsev S.V., Chernobrivtsev O.P.</i> New predictive factors of diabetic maculopathy development in diabetes mellitus type 2	60
<i>Яременко О.Б., Іорданова Н.Х., Дудка П.Ф.</i> Значення сірковмісних амінокислот плазми крові в прогнозуванні ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегменту ST у хворих, яким не проводили реперфузійну терапію	66	<i>Iaremenko O.B., Iordanova N.Kh., Dudka P.F.</i> The value of sulphur-containing amino-acids in blood plasma as prognostic markers of complicated course of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) without reperfusion therapy	66
<i>Колосович І. В., Безродний Б. Г., Ганоль І. В.</i> Сучасні аспекти діагностики та лікування гострого біліарного панкреатиту	74	<i>Kolosovych I.V., Bezrodnyi B.H., Hanol I.V.</i> Current aspects of diagnostics and treatment of acute biliary pancreatitis	74
<i>Колосович А.І.</i> Удосконалення технологій діагностики та лікування внутрішньочеревної гіпертензії при гострій хірургічній патології органів черевної порожнини	80	<i>Kolosovych A.I.</i> Improvement of technologies of diagnostics and treatment of intra-abdominal hypertension in acute surgical pathology of abdominal cavity	80
<i>Плиська О.М., Остапко О.І.</i> Використання біокераміки при лікуванні посттравматичних періодонтитів постійних зубів у дітей	90	<i>Plyska O.M., Ostapko O.I.</i> Application of bioceramics in the treatment of post-traumatic periodontitis of permanent teeth in children	90
<b>ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА</b>		<b>PREVENTIVE MEDICINE</b>	
<i>Омельчук С.Т., Вавріневич О.П., Антоненко А.М., Борисенко А.А., Бардов В.Г., Козярін І.П.</i> Гігієнічна оцінка професійного ризику для працівників при застосуванні пестицидів для захисту посадок картоплі	95	<i>Omelchuk S.T., Vavrinevych O.P., Antonenko A.M., Borysenko A.A., Bardov V.G., Koziarin I.P.</i> Hygienic assessment of professional risk for employees when applying pesticides for protection of potatoes	95
<b>ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ</b>		<b>FOR A PRACTICING DOCTOR</b>	
<i>Мальцев Д.В.</i> Оцінка впливу левоцетиризину на пізню фазу atopічної реакції	103	<i>Maltsev D.V.</i> The evaluation of the influence of levocetirizine on the late phase of the atopіc reaction	103
<b>МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ</b>		<b>MEDICAL PSYCHOLOGY</b>	
<i>Місюра О.М.</i> Ефективність медико-психологічного супроводу підлітків із первинною артеріальною гіпертензією	108	<i>Misiura O.M.</i> Efficacy of medical-psychological care of adolescents with essential hypertension	108



УДК: 615.243:615.454.1:616.351:616-007.251

## ВИВЧЕННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ДІЇ РЕКТАЛЬНОГО КРЕМУ КОМБІНОВАНОГО СКЛАДУ НА МОДЕЛІ ХРОНІЧНОЇ АНАЛЬНОЇ ТРІЩИНИ

<sup>1</sup>Зайченко Г.В., <sup>2</sup>Стахорська М.О., <sup>1</sup>Ходаківська О.В.

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Рецензент: проф. Хайтович М.В.

**Мета** – вивчення фармакологічної дії нового ректального крему комбінованого складу (РККС) на моделі хронічної анальної тріщини.

**Матеріали та методи.** Хронічну анальну тріщину відтворювали за методикою Адієва Р.Ф. зі співавторами. Дослідження проведено на 48 білих нелінійних щурах. Оцінку лікувального ефекту ректального крему та препарату порівняння «Проктозан» проводили щодня протягом 14 діб експерименту за критеріями тяжкості перебігу патологічного процесу та даними макроскопічних спостережень, гематологічних і морфологічних досліджень, а також, в якості інтегрального показника, враховували коефіцієнт загибелі піддослідних тварин.

**Результати.** Визначили, що застосування фармацевтичної композиції на основі ділтіазему та метилурацилу в експерименті хронічної анальної тріщини призводить до зменшення виразності запального процесу на 31%, обмеження розвитку гнійно-некротичних ускладнень на 57,1 %, та покращення репаративних процесів крайової епітелізації на 42,9 %.

**Висновки.** Лікувальний ефект досліджуваного крему, ймовірно за все, обумовлений його здатністю знижувати тонус м'язових волокон внутрішнього анального сфінктера, нормалізувати мікроциркуляцію та стимулювати проліферацію. Референс препарат «Проктозан» поступається новому крему комбінованого складу за ефективністю та практично не виявляє лікувальної дії на моделі хронічної анальної тріщини.

**Ключові слова:** хронічна анальна тріщина, ректальний крем комбінованого складу: ділтіазем, лідокаїн, метилурацил

**Актуальність.** Хронічна анальна тріщина (ХАТ) є одним з найбільш розповсюджених проктологічних захворювань аноректальної зони, та вражає близько 20-23 осіб на 1000 дорослого населення [5]. Ця патологія має медико-соціальний характер, так як частіше спостерігається переважно у осіб працездатного віку.

Відомо, що в патогенезі анальної тріщини провідну роль відіграє гіпертонус внутрішнього сфінктера, і, як наслідок, ішемія анодерми призводить до хронічної травматизації тканин [2, 5]. Купірування спазму внутрішнього сфінктеру покращує локальне кровопостачання, сприяючи загоєнню тріщин.

В лікуванні хронічної анальної тріщини, яка діагностована вперше та супроводжується стійким сфінктероспазмом, перевагу віддають консервативній терапії. При відсутності позитивної динаміки від неінвазивної терапії, застосовують оперативний метод. До недавнього часу «золотим стандартом» лікування ХАТ була дівульсія сфінктера, бічна підшкірна і задня дозована внутрішня сфінктеротомія, яка, хоча і є ефективним методом лікування, проте, наскільки досконалими не були б методи проведення сфінктеротомії, вона залишається хірургічною операцією, що призводить до незворотного пошкодження м'язового апарату прямої кишки

з розвитком анального нетримання – більше ніж у 35 % пацієнтів, а також у чверті пацієнтів у віддалені терміни після операції виникають рецидиви [1, 7, 9, 14]. З урахуванням потенційних ризиків розвитку негативних наслідків та недосконалістю даного методу, як в гострий, так і у відстрочені терміни після хірургічного втручання, є необхідність пошуку альтернативного консервативного способу лікування у веденні таких хворих шляхом фармакологічної сфінктеротомії, без втручання в цілісність організму та пошкодження бар'єрних тканин.

Тимчасове зниження тонуусу сфінктера може бути досягнуто в амбулаторних умовах шляхом місцевого застосування лікарських препаратів, що забезпечують релаксацію внутрішнього анального сфінктера та містять у своєму складі органічні нітрати, ботулотоксин або блокатори кальцієвих каналів. Натепер серед топічних донаторів оксиду азоту використовують гліцерил тринітрат, проте його застосування обмежене рядом побічних реакцій, таких як: головний біль, ортостатична гіпотензія, нудота, запаморочення, контактний дерматит, анальний свербіж [11, 13].

Наступний сучасний метод лікування включає застосування ботулінотоксину типу А (БТА), продукованого бактерією *Clostridium botulinum*. БТА дає дозозалежний ефект, що при правильному підборі

доза та точок ін'єкцій дозволяє досягнути часткової хімічної денервації сфінктеру. Але в той же час, обмежене коло спеціалістів, які володіють методикою ботулінотерапії, низка побічних реакцій, зокрема нетримання сечі, м'язова слабкість, лихоманковий стан, головокружіння та головний біль, обмежують використання даного терапевтичного підходу до лікування ХАТ [10, 14].

Блокатори кальцієвих каналів (БКК) зменшують скоротливість міоцитів серця і гладких м'язів шляхом інгібування клітинного потоку іонів кальцію. Отже, препарати, такі як ніфедипін і дилтіазем, в декількох рандомізованих подвійно контрольованих багатоцентрових дослідженнях при пероральному використанні застосовували для лікування проктальгії, з виразним терапевтичним ефектом. Топічний 2 % дилтіазем в комбінації з 0,5 % каптоприлом показав високу ефективність при лікуванні хронічної анальної тріщини, і в той же час, на відміну від перорального, не викликав постуральні запаморочення [15].

Вищенаведене обґрунтовує розробку нової фармацевтичної композиції, у вигляді ректального крему, що містить дилтіазем, лідокаїн та метилурацил.

До цього часу в Україні не вироблявся жоден із зазначених лікарських засобів місцевої дії, що відповідав би сучасній патогенетичній концепції консервативної терапії ХАТ. Отже, впровадження нового вітчизняного лікарського засобу з метою імпортозаміщення у даній фармако-терапевтичній групі є актуальним завданням фармакологічної науки.

**Мета** – вивчення фармакологічної дії нового ректального крему комбінованого складу (РККС) на моделі ХАТ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджуваний крем був розроблений колективом технологів НДІ монокристалів НАН України під керівництвом доктора фармацевтичних наук професора Ляпунова М.О. Як активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), РККС містить дилтіазем, лідокаїн та метилурацил. Препарат пропонується для лікування проктологічних захворювань, зокрема геморою та анальної тріщини.

Експериментальну патологію ХАТ відтворювали за допомогою методики, що була запропонована Адієвим Р.Ф. зі співавторами [8]. Дослідження проведено на 48 білих нелінійних щурах-самицях, що були розподілені на 4 експериментальні групи: інтактні тварини, група контрольної патології; тварини з ХАТ, лікування яких здійснюється досліджуваним препаратом; тварини з ХАТ, лікування яких здійснюється препаратом порівняння «Проктозан».

Методика експериментального відтворення ХАТ полягала у наступному: по задній стінці анального

каналу в області переходу шкіри в анодерму в підслизову оболонку анального каналу вводили 0,7 мл розчину, що складався з суміші: 2 частин скипидару і 1 частини 2 % розчину новокаїну. Утворений уздовж анального каналу інфільтрат прошивали шовковою ниткою стібком завдовжки 10 мм і глибиною 2-3 мм до внутрішнього сфінктера. Кінці ниток щільно зав'язували для прорізання тканин. Додатково під шов на глибину 0,5-0,7 мм вводиться 0,3-0,4 мл суміші розчину скипидару з прокаїном. Спостереження за піддослідними тваринами проводили протягом 14 діб, після чого тварин виводили з експерименту.

Оцінку стану піддослідних тварин та виразності лікувальної дії ректального крему та препарату порівняння здійснювали щодня протягом усього досліду за впливом на наступні прояви патологічного процесу: виразність набряку, гіперемії, локальної кровотечі, гнійно-некротичних процесів з боку слизової оболонки прямої кишки, наявність зіяючого анатомічного дефекту в області переходу анодерми в слизову оболонку. Виразність патологічних змін за кожним із перелічених показників оцінювали за трибальною системою: 0 балів – зміни відсутні, або слабкі зміни; 1 бал – помірно виражені зміни; 2 бали – ярко виражені ознаки патології. В якості інтегрального показника, що характеризує ефективність лікування, розраховували суму балів, за усіма критеріями, що вивчалися. Крім того, при оцінці тяжкості перебігу патології враховували коефіцієнт загибелі піддослідних тварин.

На 14 добу експерименту тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

За допомогою методів світлової мікроскопії проводили морфологічні дослідження сфінктерного апарату прямої кишки. Для цього уражену ділянку стінки анального каналу видаляли блоком, відступивши на 5 мм від країв анальної тріщини з кожного боку. Зразки тканини фіксували у 10 % розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності та заливали у парафін. Мікротомовані зрізи фарбували гематоксиліном та еозинном, а для визначення та фарбування сполучної тканини – пікрофуксином за методом Ван-Гізона [4]. Перед декапітацією у піддослідних тварин проводили забір периферійної крові з метою визначення показників лейкоцитарної відповіді. Загальну кількість лейкоцитів (ЗЛ) підраховували у камері Горяєва, визначали також показники лейкоцитарної формули в абсолютному (профіль Машковського) і відносному (лейкограма) вираженні [3]. З метою більш глибокого аналізу змін лейкоцитарного профілю крові піддослідних тварин нами були використані деякі розрахункові коефіцієнти: Індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК) та Індекс Кребса (ІК) [7], що обчислю-

валися за наступними формулами з урахуванням видових особливостей лейкоцитарної ланки імунітету піддослідних тварин:

$$\text{ІЗЛК} = \frac{E + B + N (\text{СЯ} + \text{ПЯ} + \text{Мц} + \text{Юн})}{\text{Лімф} + \text{Мон}};$$

$$\text{ІК} = \frac{\text{ПЯ} + \text{СЯ}}{\text{Лімф}};$$

де E – еозинофіли, B – базофіли, Лімф – лімфоцити,

N – нейтрофіли, ПЯ – паличкоядерні, СЯ – сегментоядерні,

Мц – мієлоцити, Юн – юні, Мон – моноцити (форми лейкоцитів)

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою непараметричних методів статистики (критерій Манна-Уїтні) [6].

Дослідження проведені відповідно до положень “Директиви Європейського союзу 2010/63/EU про захист тварин, які використовуються для наукових цілей” [12].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На другу добу після проведення операції у піддослідних тварин в області шва утворювався об’ємний інфільтрат, внаслідок травматизації, запалення, набряку, стискання тканин. Виражене запалення, що розвивалося у перші дві доби після операції, було обумовлено, в першу чергу, дією флогогену (скипидар) та починало поступово зменшуватися вже на четверту добу. Порушення анато-

мічної цілісності тканин призводило в поодиноких випадках до кровотечі. Протягом перших трьох діб виразність набряку у тварин усіх трьох дослідних груп була співставною, втім, вже 4-5 доби виразність запальної реакції знову підвищувалася. Ймовірно, що посилення запалення в цей термін було вже обумовлено мікроциркуляторними порушеннями у тканинах, вторинною альтерацією та приєднанням інфекції. Необхідно зазначити, що виразність гнійно-запальних процесів помітно зростала саме у цей термін та характеризувалася тенденцією до неуклінного зростання в усіх трьох дослідних групах, хоча й варіювала у тварин різних експериментальних груп. Так, застосування препарату порівняння «Проктозан» не впливало на виразність гнійно-некротичних ускладнень, в той же час, РККС суттєво обмежував їхній розвиток, як у порівнянні з групою контрольної патології, так і з тваринами, що отримували лікування референс препаратом. Посилення процесів гнійного запалення призвело до розвитку явищ ендогенної інтоксикації та спричинило загибель частини піддослідних тварин, причому рівень летальності складав у групі щурів контрольної патології 50 %; серед тварин, яких лікували досліджуваним кремом, – 41,7 %; серед тварин, яких лікували препаратом порівняння «Проктозан» – 58,3 %. Загибель тварин, яких лікували проктозаном, та в групі контрольної патології спостерігали з 2 по 5 добу досліді.

В той же час, останній летальний випадок серед тварин, яких лікували РККС, був зафіксований на 5 добу. В цілому ж тенденція до зростання тяжкості патологічного процесу спостерігалася до 9 доби у тварин, яких лікували РККС та проктозаном, та до

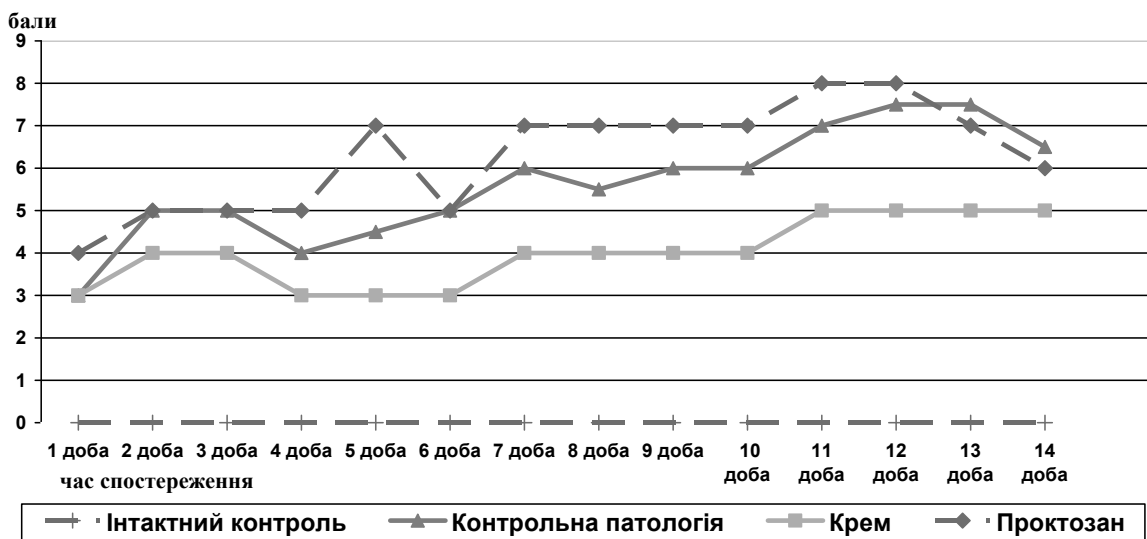


Рис. 1. Вплив ректального крему комбінованого складу та препарату порівняння «Проктозан» на показник інтегральної оцінки патологічних змін на моделі хронічної анальної тріщини щурів протягом 14 діб спостереження

12 – в групі контрольної патології (рис. 1). Значної регресії патологічного процесу не спостерігалось в жодній з дослідних груп до кінця експерименту, що, очевидно, обумовлено важким характером та експериментальною тривалістю дії ушкоджуючого чинника (рис. 1).

Визначення показників лейкоцитарного профілю крові показало, що на 14 добу експерименту у тварин з ХАТ спостерігали зокрема зміни гематологічних показників. У нелікованих тварин з ХАТ загальна кількість лейкоцитів в периферичній крові у 1,64 рази перевищувала значення цього показника в групі інтактного контролю. Лейкоцитарна реакція у тварин з групи контрольної патології характеризувалася наступними особливостями: реєструвався виражений нейтрофіліоз (абсолютна кількість нейтрофілів перевищувала показники інтактних тварин більше ніж у 3 рази) з незначним зсувом ліворуч. Крім того, ми спостерігали значне зростання кількості моноцитів, як абсолютної, так і відносної, що, ймовірно, може бути свідченням хронізації запалення. Кількість еозинофілів при цьому практично не змінювалася. Лімфоцитарна ланка лейкоцитарної реакції характеризувалася помірним зростанням абсолютної кількості лімфоцитів, втім ми спостерігали помітне (на 18 %) зменшення відносної кількості лімфоцитів, що очевидно пояснюється багаторазовим збільшенням кількості нейтрофілів.

Застосування РККС протягом 14 днів супроводжувалося зниженням загальної кількості лейкоцитів приблизно на 30 %, порівняно з нелікованими тваринами. В той же час застосування препарату порівняння «Проктозан» не призводило до статистично значущого зменшення кількості лейкоцитів. На фоні лікування, яке проводилося, відбувався також істотний перерозподіл компонентів лейкоцитарної формули. Так, при застосуванні РККС кількість сегментоядерних нейтрофілів зменшувалася удвічі. Суттєво зменшувалася абсолютна кількість моноцитів та нормалізувалася кількість лімфоцитів. Застосування препарату порівняння «Проктозан» практично не впливало на жодну ланку лейкоцитарної реакції.

Більш конкретно сутність зазначених змін можна тлумачити на підставі порівняння розрахункових лейкоцитаних індексів. Так, у тварин з групи контрольної патології ми відзначали підвищення ІЗЛК більше ніж у 2 рази порівняно з інтактним контролем (табл. 2). Його збільшення обумовлене значним нейтрофіліозом і свідчить про активний запальний процес. При застосуванні досліджуваного крему у тварин з хронічною анальною тріщиною показник ІЗЛК зменшувався відносно групи контрольної патології на 31 %, що відображає редукцію запальної реакції на фоні терапії. В той же час, застосування препарату порівняння «Проктозан» не призводило до статистично значущого зменшення ІЗЛК. Необхідно зазначити, що ІЗЛК не завжди відповідає тяжкості ендогенної інтоксикації, тому він, як правило, повинен використовуватися в комплексі дослідження показників ендогенної інтоксикації. З цією метою нами розраховувався Індекс Кребса, який, за даними багатьох авторів, об'єктивно відображає ступінь інтоксикації, хоча і не отримав значного поширення у клінічній практиці, оскільки не враховує зміни усіх елементів лейкоцитарної формули [7]. Так, значення ІК у тварин групи контрольної патології зростало у 2,5 рази порівняно з інтактним контролем, що дозволяє оцінювати ступінь ендогенної інтоксикації у тварин, що вижили, як помірний. Ми також спостерігали зменшення показника ІК при застосуванні РККС на 35 % у порівнянні з групою контрольної патології, а застосування проктозану так само, як і у випадку з ІЗЛК, не призводило до статистично значущого зменшення ІК. Односпрямована динаміка змін показників ІЗЛК та ІК дозволяє зробити висновок про зменшення проявів за-

Таблиця 1  
Вплив ректального крему комбінованого складу та препарату порівняння «Проктозан» на показники лейкоцитарної відповіді в умовах хронічної анальної тріщини (M ± m)

Дослідні групи, n=6	ЗЛ, ( $\times 10^9$ /л)	ПЯ, ( $\times 10^9$ /л)	СЯ, ( $\times 10^9$ /л)	Е, ( $\times 10^9$ /л)	Мон, ( $\times 10^9$ /л)	Лімф, ( $\times 10^9$ /л)
Інтактний контроль	17,667 ±1,178	0,048 ±0,025	2,004 ±0,236	0,382 ±0,059	0,217 ±0,025	15,026 ±1,013
Контрольна патологія	28,958 ±1,869*	0,202 ±0,066*	6,617 ±0,845*	0,466 ±0,182	1,440 ±0,158*	20,233 ±1,414*
РККС	20,250 ±2,283*/**	0,070 ±0,048	3,347 ±0,486*/**	0,366 ±0,154	0,865 ±0,164*/**	15,602 ±1,761
Проктозан	25,600 ±1,667*	0,111 ±0,068	4,623 ±1,010*	0,576 ±0,231	0,932 ±0,108*/**	19,359 ±1,554

Примітка:

\* – відхилення достовірне відносно групи інтактного контролю,

\*\* – відхилення достовірне відносно групи контрольної патології,

\*\*\* – відхилення достовірне відносно препарату порівняння.



Зміни значення лейкоцитарних коефіцієнтів у щурів на фоні хронічної анальної тріщини та під впливом лікування ( $M \pm m$ )

Дослідні групи, n=6	ІЗЛК	ІК
Інтактний контроль	0,159 ± 0,016	0,136 ± 0,013
Контрольна патологія	0,340 ± 0,033*	0,341 ± 0,038*
РККС	0,234 ± 0,017*/**	0,222 ± 0,020*/**
Проктозан	0,271 ± 0,061	0,255 ± 0,060

Примітка:

\* – відхилення достовірне відносно групи інтактного контролю,

\*\* – відхилення достовірне відносно групи контрольної патології,

\*\*\* – відхилення достовірне відносно препарату порівняння.

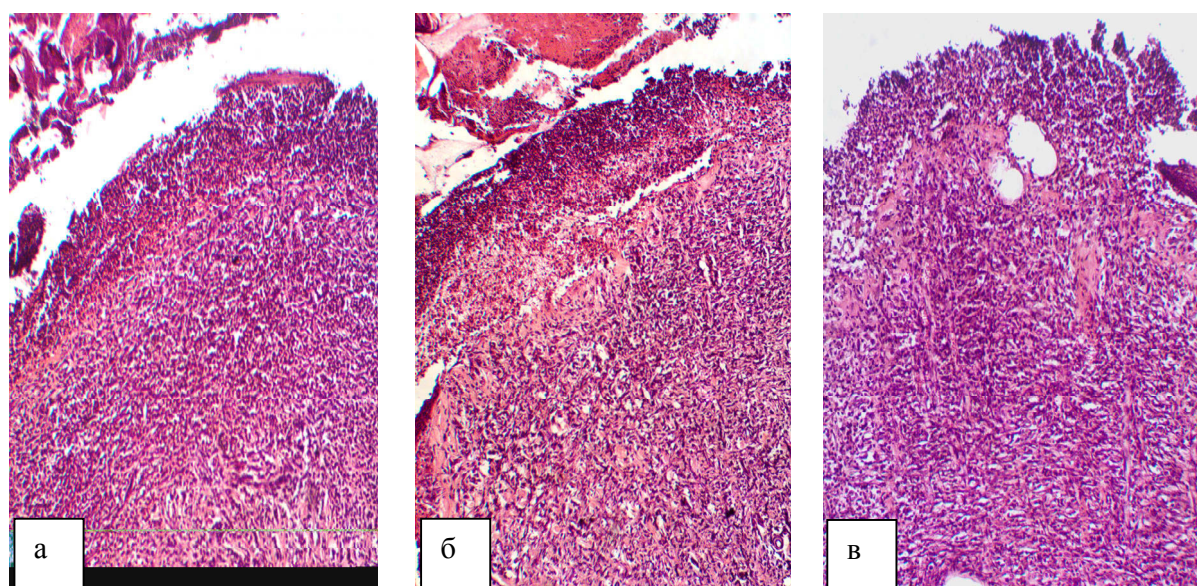


Рис. 2. Фрагмент анодерми на рівні середнього відділу анального каналу у щурів групи контрольної патології. Гематоксилін-еозин. x100.

пального процесу у тварин та підтвердити ефективність терапії зазначеної патології РККС.

З метою оцінки лікувальної дії нами були проведені гістологічні дослідження стану тканин анодерми, перианальної ділянки, внутрішнього анального сфінктеру прямої кишки тварин всіх дослідних груп.

У м'язах внутрішнього анального сфінктеру виявлялась виразна запальна інфільтрація, ознаки підвищення тону, дистрофічні зміни. На відносно збережених ділянках простежувалися прояви підвищення тону гладеньком'язових клітин. Вони потужно фарбувалися еозином, ядра клітин були «густо» розташовані, форма їх трохи звужена, була «штопороподібною» (рис. 3).

У всіх тварин групи контрольної патології на 14 день дослідження в анодермі зберігався обширний незагоєний виразковий дефект з некрозом та запальною інфільтрацією прилеглих тканин, у тому числі і м'язових. Після лікування РККС у трьох з семи щурів групи (42,9 %) була виявлена помітна

крайова епітелізація ураженої ділянки (рис. 4), а у одному з цих випадків ще і виразне зменшення площі дефекту.

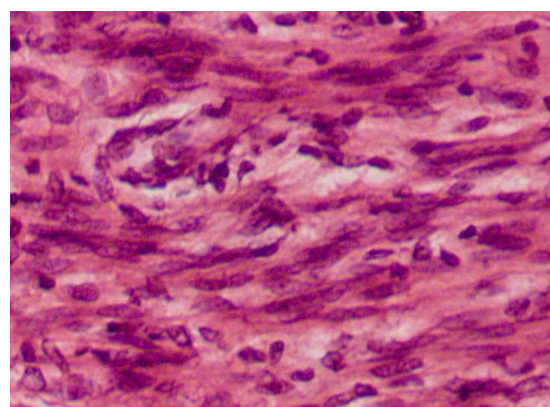


Рис. 3. Гладеньком'язова тканина внутрішнього анального сфінктеру на рівні середнього відділу анального каналу щурів групи контрольної патології. Гематоксилін-еозин. x400.



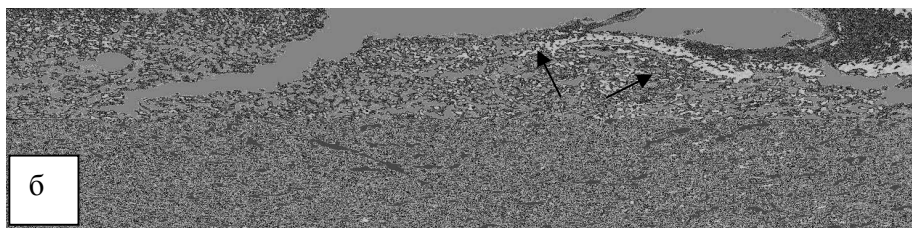
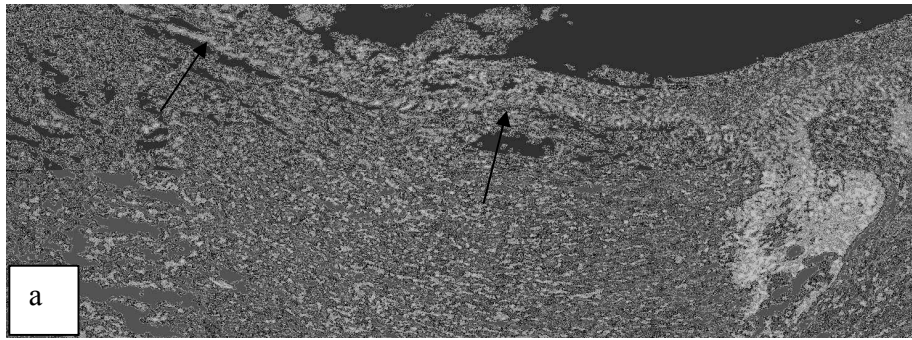


Рис. 4. Фрагмент анодерми на рівні середнього відділу анального каналу у щурів, яких лікували РККС. Гематоксилін-еозин. x100.

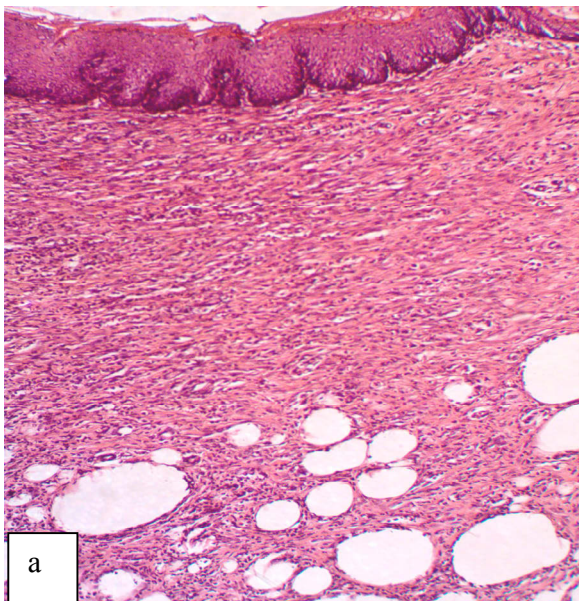


Рис. 5. Фрагмент анодерми на рівні середнього відділу анального каналу у щура, якого лікували РККС. а) – гематоксилін-еозин, x 100; б) – пікрофуксин за Ван-Гізона, x 100.

У одного щура (14,3 %) не виявлено дефекту стінки анального каналу. На ділянках, де була виразка, візуалізувалася пухка волокниста тканина, що заміщувала слизову та підслизову оболонки стінки каналу, вона була вкрита потовщеним багаточаровим зроговілим епітелієм (рис. 5а). У новоутвореної тканини спостерігали редуковані крово-

носні судини, клітинний вміст був дещо підвищений, колагенові волокна помірно фуксинофільні, не зібрані у грубі жмутки. Ознаки рубцювання новоутвореної тканини відсутні (рис. 5б).

У решти 42,9 % щурів у середньому відділі анального каналу виявлялися доволі великі виразкові дефекти без ознак епітелізації, заповнений гра-



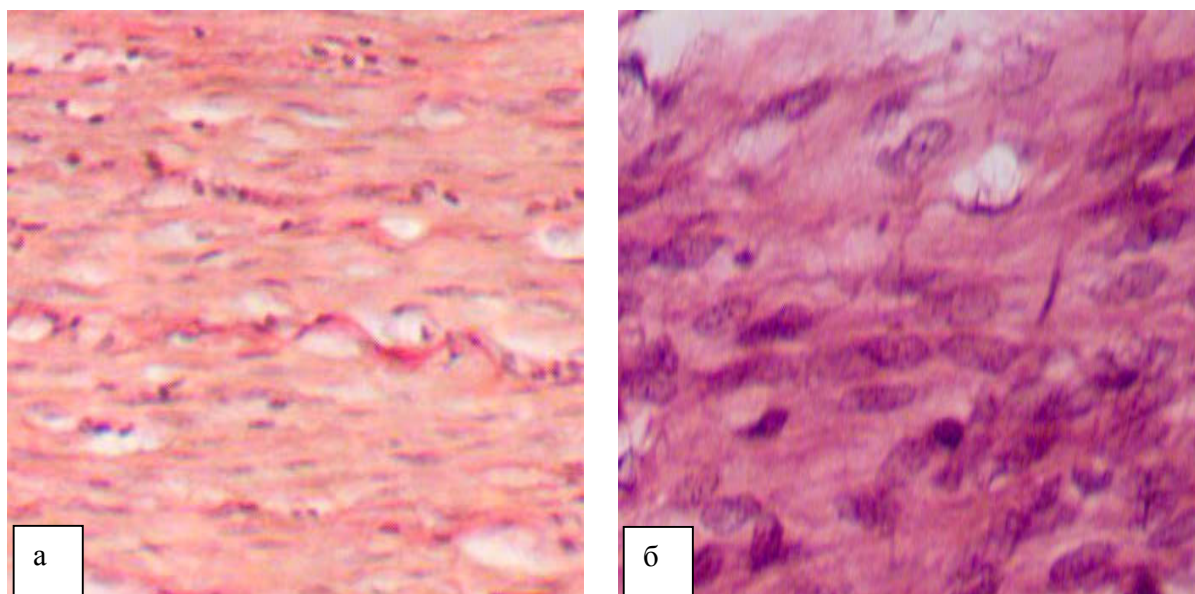


Рис. 6. Гладеньком'язова тканина внутрішнього анального сфінктеру на рівні середнього відділу анального каналу щурів, яких лікували РККС. а) – пікрофуксин за Ван-Гізон, х250; б) – гематоксилін-еозин, х400.

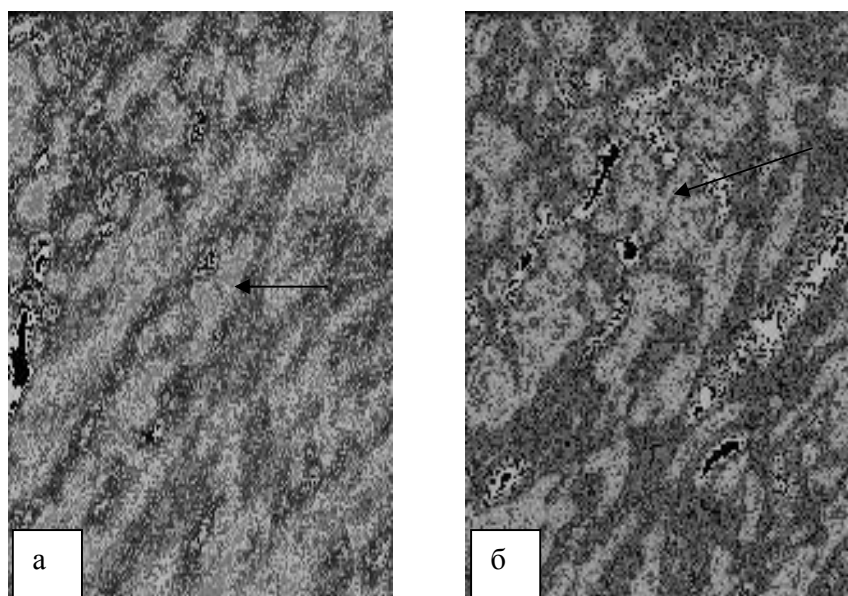


Рис. 7. Гладеньком'язова тканина внутрішнього анального сфінктеру на рівні середнього відділу анального каналу щурів, яких лікували РККС. Гематоксилін-еозин. а) – х100, б) – х400.

нуляційною тканиною, різного ступеню зрілості. Виразність запальної інфільтрації коливалася, але суттєво була меншою за контрольну патологію. Ознаки фіброзу (рис. 6а) та підвищення тону гладеньком'язових клітин (рис. 6б) відсутні.

Морфологічні ознаки, що спостерігали, свідчили про початок регенерації м'язових клітин, що виявлялося появою на кінцях зруйнованих волокон скупчень ядер – так званих м'язових бруньок, утворень міосимпластів (рис. 7).

Препарат порівняння – мазь «Проктозан» – поступався за лікувальною дією РККС. Виразковий дефект виявлено у 100 % щурів, розмір та гістологічний стан виразок відповідали контрольній патології. У одного щура всі тканини області анодерми були некротизовані, на їх поверхні був гнійний екссудат. У всіх інших щурів (83,3 %) виявлено виразковий дефект, розмір, глибина і мікроскопічний стан якого співпадали з такими у тварин з групи контрольної патології (рис. 8а-б). Епітелізації по-



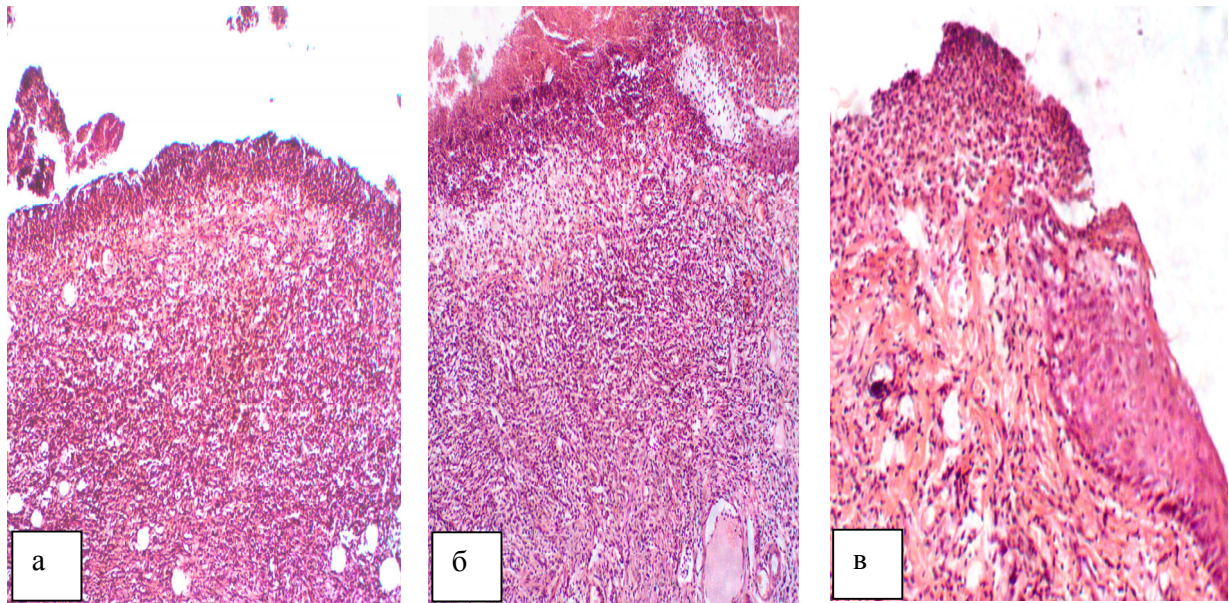


Рис. 8. Фрагмент анодерми на рівні середнього відділу анального каналу у щурів, яких лікували препаратом порівняння «Проктозан». Гематоксилін-еозин. а-б) – x100; в) – x200.

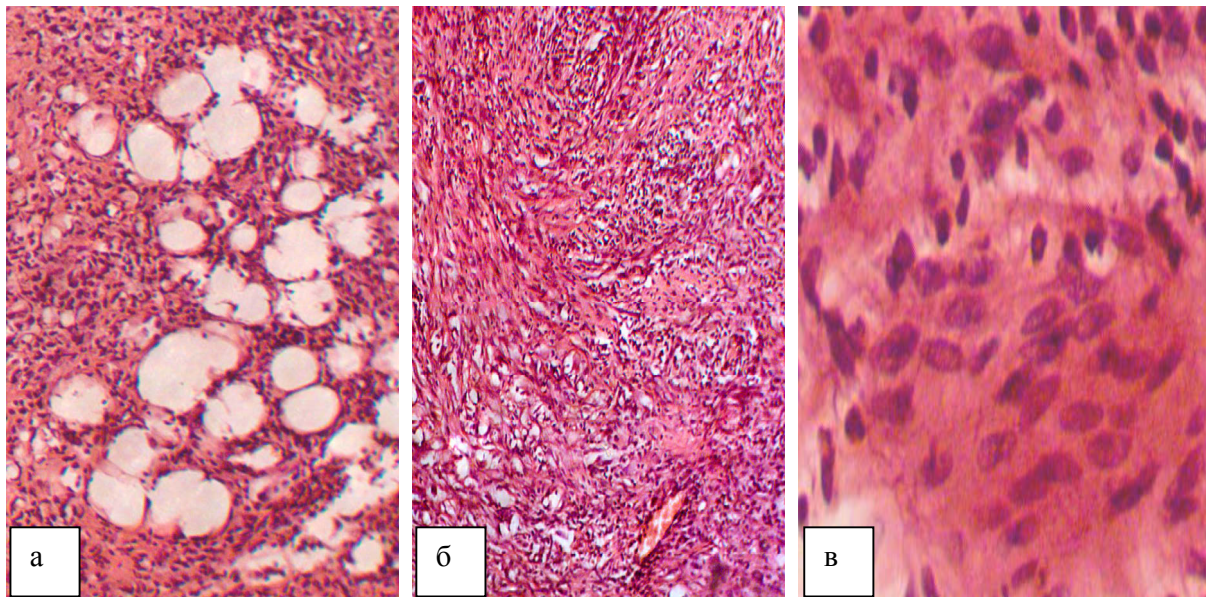


Рис. 9. Фрагмент анодерми на рівні середнього відділу анального каналу у щурів, яких лікували препаратом порівняння «Проктозан». Гематоксилін-еозин. а-б) – x100; в) – x400.

верхні слизової оболонки не відбувалося (рис. 8в). Жирова тканина (рис. 9а) та м'язові волокна внутрішнього анального сфінктеру (рис. 9б) були інфільтровані клітинами запалення. Тонус м'язового шару був трохи підвищеним: виявлялася «густота» розташування ядер клітин, але форма ядер була не зміненою (рис. 9в). При фарбуванні пікрофуксином за Ван-Гізон у новоутвореній тканині у ділянці дефекту не виявлялося ознак волокноутворення, втім перифокально розташовані колагенові волокна

були доволі грубі (рис. 10а). У деяких місцях м'язу внутрішнього анального сфінктеру візуалізувалися фуксинофільні елементи (рис. 10в).

Таким чином, лікування досліджуваним РККС сприяло повному загоєнню анальної тріщини у одного щура і частковій епітелізації та скороченню розміру виразки, наявності більш зрілої грануляційної тканини в ній ще у трьох тварин (57,1%). У всіх щурів була виразно знижена запальна реакція у тканинах анодерми, не виявлено ознак огрубіння кола-



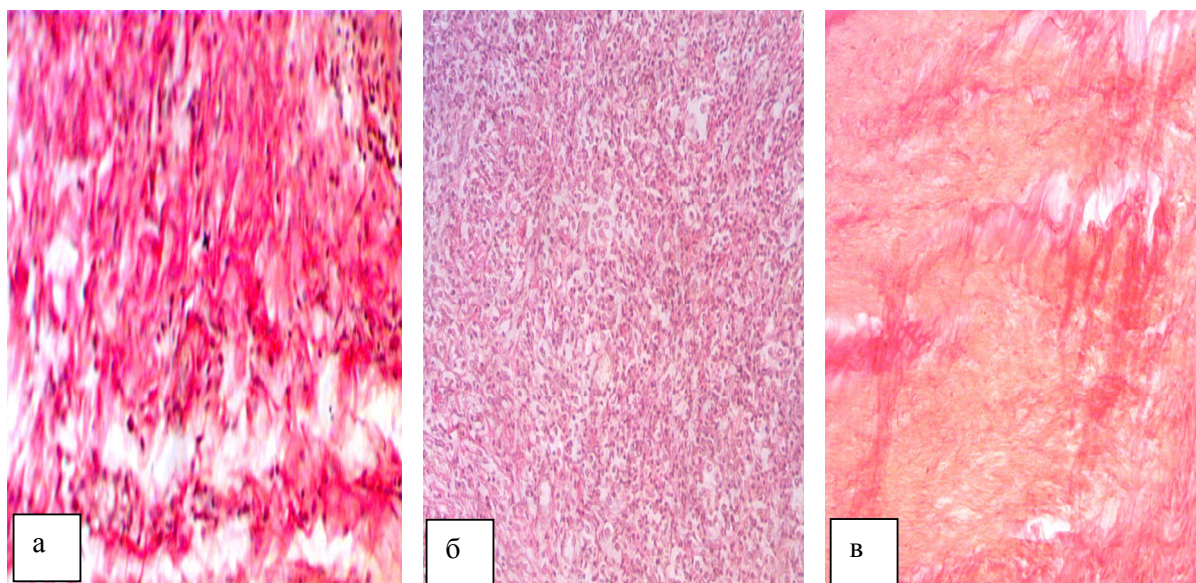


Рис. 10. Фрагмент анодерми на рівні середнього відділу анального каналу у шурів, яких лікували препаратом порівняння «Проктозан». Пікрофуксін за Ван-Гізона. а, в – x250, б – x200.

генових волокон перифокально і в новоутвореній тканині, відсутні прояви початкового фіброзу м'язу внутрішнього анального сфінктеру, значно зменшені ознаки підвищення тону м'язу.

## ВИСНОВКИ

1. Результати проведеного фармакологічного дослідження свідчать, що застосування нового ректального крему комбінованого складу на моделі ХАТ у шурів призводить до зменшення виразності запального процесу, обмеження розвитку гнійно-некротичних ускладнень, знижує тонус внутрішнього анального сфінктеру та стимулює процеси епітелізації, що підтверджується даними макроскопічних спостережень, а також гематологічних та морфологічних досліджень.

2. Лікувальний ефект РККС на фоні ХАТ, ймовірно за все, обумовлено його здатністю знижувати тонус м'язових волокон ВНАС, нормалізувати мікроциркуляцію та стимулювати проліферацію, що також підтверджується даними гістологічних досліджень анодерми, анального сфінктеру тощо.

3. Препарат порівняння мазь «Проктозан» поступається РККС за ефективністю та практично не виявляє лікувальної дії на моделі хронічної анальної тріщини.

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

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

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кравченко С.П. Спосіб оптимізації хірургічного лікування хворих з хронічною анальною тріщиною // Вісник проблем біології і медицини. 2015. Том 2, № 4 (125). С. 266-269.
2. Лікування анальних тріщин у дітей фітоциліндрами з плодів шипшини й екстракту ромашки / І.О. Крицький та ін. // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018. № 1 С. 15-18
3. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / М., 1987. 368 с.
4. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники / М. Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. 424 с.
5. Патогенетичне лікування анальної тріщини / В.С. Андриць та ін. // Хірургія України. 2017. №2. С. 50-52.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2006. Т 3. 312 с.
7. Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения // Острые и неотложные состояния в практике врача. 2009. Т 19, № 6. С. 37-45.
8. Экспериментальная модель хронической анальной трещины / Р.Ф. Адиев, и др. // Весник молодых ученых республики Башкортостан. 2012. № 5. С. 5-8.
9. Ariane M. Abcarian, Herand Abcarian. The Evolution of the Treatment of Anal Fissure in the United States / Internal Medicine Review. 2018. Vol. 4, No. 1. P. 1-9.
10. Botulinum toxin therapy for chronic anal fissures: where are we at currently?/ A. Dat, et al. // ANZ Journal of Surgery. 2017. No. 87. P. 7073.

11. Clinical Practice Guideline for the Management of Anal Fissures / D.B. Stewart Sr. et al. // *Diseases of the Colon & Rect.* 2017. Vol. 60, No. 1. P. 7-14.
12. *Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official Journal of the European Union.* 2010. No. L276. P. 33-79.
13. ElElla A.A, Hassan K., AlKhaleegy A. Evaluation of botulinum toxin therapy for chronic anal fissure // *Journal of Medicine in Scientific Research.* 2018. No. 1. P. 114116.
14. Nessar G., Topbas M. Lateral internal partial sphincterotomy technique for chronic anal fissure // *Indian J Surg.* 2017. Vol.79. P. 185-187.
15. Outcome of 0,2 % glyceryl trinitrate cream versus 2 % diltiazem cream in the treatment of chronic anal fissure / M.S. Khan et al. // *Med. Coll. Abbottabad.* 2017. Vol. 29. P. 280-284.

Отримано: 28.10.2018

## ИЗУЧЕНИЕ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ РЕКТАЛЬНОГО КРЕМА КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ

<sup>1</sup>Зайченко А.В., <sup>2</sup>Стахорская М.О., <sup>1</sup>Ходаковская О.В.

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>2</sup>Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

**Цель** – изучение фармакологического действия нового ректального крема комбинированного состава на модели хронической анальной трещины.

**Материалы и методы.** Хроническую анальную трещину воспроизводили по методике Адиева Р.Ф. с соавторами. Исследование проведено на 48 белых нелинейных крысах. Оценку лечебного эффекта ректального крема и референс препарата проводили ежедневно на протяжении всего эксперимента по критериям тяжести патологического процесса и данными макроскопических наблюдений, гематологических и морфологических исследований, а также в качестве интегрального показателя, учитывали коэффициент гибели подопытных животных.

**Результаты.** Применение фармацевтической композиции на основе дилтиазема, лидокаина и метилурацила в эксперименте хронической анальной трещины приводит к уменьшению выраженности воспалительного процесса на 31 %, уменьшение гнойно-некротических осложнений на 57,1 %, и улучшение репаративных процессов краевой эпителизации на 42,9 %.

**Выводы.** Лечебный эффект обусловлен способностью РККС снижать тонус мышечных волокон внутреннего анального сфинктера, нормализовать микроциркуляцию и стимулировать пролиферацию тканей. Также установлено, что референс препарат «Проктозан» уступает новому крему комбинированного состава по эффективности и практически не оказывает лечебного действия на модели хронической анальной трещины.

**Ключевые слова:** хроническая анальная трещина, ректальный крем комбинированного состава: дилтиазем, лидокаин, метилурацил.

## THE RESEARCH OF TREATMENT ACTIVITY OF COMBINED COMPOSITION OF RECTAL CREAM ON THE MODEL OF THE CHRONIC ANAL FISSURE

<sup>1</sup>Zaychenko G.V., <sup>2</sup>Stakhorska M.O., <sup>1</sup>Khodakivska O.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

**Objective** of the trial is to research the therapeutic effect of the rectal cream of the combined composition (RCCC) on the model of chronic anal fissure.

**Materials and methods.** Chronic anal fissures were reproduced using the method of Adieva R.F. with co-authors. The research was performed on 48 white nonlinear rats. Evaluation of the therapeutic effect of the rectal cream and the comparator was carried out daily during the experiment based on criteria of severity of the pathological process and data macroscopic observations, hematological and morphological examination, as well as the integral index, considered the death rate of the animals.

**Results.** The research allowed to determine that use of pharmaceutical composition which contains diltiazem, lidocaine and methyluracil in the experiment of chronic anal fissure leads to decreasing the severity of inflammation on 31 %, decreasing of the purulonecrotic complications on 57,1 % as well as improving the reparative processes of marginal epithelialization on 42,9 %.

**Conclusion.** The therapeutic effect of the investigated cream is most likely caused its ability to decrease the tone of the muscle fibers of the internal anal sphincter, normalize the microcirculation and stimulate cell proliferation. It was also concluded that the comparator product “Proctosan” is inferior to the investigated cream on the effectiveness and practically does not show a therapeutic effect on the model of chronic anal fissure.

**Key words:** chronic anal fissure, rectal cream of the combined composition (RCCC), diltiazem, lidocaine and methyluracil.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2018.02>  
УДК 616.379-008.64-092.9:577.115.3

## ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТКАНИН ПРИ РІЗНИХ МОДЕЛЯХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

<sup>1</sup>*Осадчук Ю.С. (ORCID 0000-0002-1365-4930),*

<sup>1</sup>*Чайковський Ю.Б. (ORCID 0000-0002-8821-8930),*

<sup>2</sup>*Намрус Л.В. (ORCID 0000-0002-0416-2600),*

<sup>2</sup>*Брюзгина Т.С. (ORCID 0000-0003-1763-0618)*

<sup>1</sup>*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*

<sup>2</sup>*Науково-дослідний інститут експериментальної та клінічної медицини,  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна  
[citrusju88@gmail.com](mailto:citrusju88@gmail.com)*

Рецензент: проф. Гайова Л.В.

**Актуальність.** Для експериментального моделювання гіперглікемії використовують аллоксан та стрептозотин. Ушкодження в-клітин цими сполуками викликає зниження синтезу і секреції в кров інсуліну, в результаті чого у тварин розвиваються гіперглікемія і діабетичний синдром, аналогічний інсулінозалежному цукровому діабету (ЦД) 1 типу. Одним із методологічних підходів оцінки ступеню і розвитку пошкодження тканин життєвоважливих органів, в тому числі при ЦД, є вивчення їх жирнокислотного складу. Але для планування експерименту з ЦД 1 типу необхідно враховувати розбіжність даних, які отримані на різних моделях.

**Мета:** вивчення зміни жирнокислотного складу ліпідів кардіоміоцитів та гепатоцитів у щурів з ЦД 1 типу, створеним за різними моделями: аллоксановою (Allox) та стрептозотинною (STZ).

**Матеріали та методи.** В експерименті на білих щурах створювали моделі ЦД 1 типу шляхом одноразового введення стрептозотину (50 мг/кг) та аллоксану моногідрату в дозі 130 мг/кг. У більшості експериментальних тварин їх введення викликало стійку гіперглікемію (20-34 ммоль/л). Дослідження вмісту 9 найінформативніших жирних кислот (ЖК) у складі гомогенату міокарду та печінки проводили методом газорідинної хроматографії. Статистичну значущість відмінностей середніх величин груп порівнянь оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

**Результати.** При Allox моделі, на відмінність від STZ, ми виявили в гепатоцитах достовірне в 2 рази зменшення долі пальмітинової ЖК до  $9,5 \pm 0,5$  % відносно показників контрольної групи  $18,6 \pm 1,0$  % і стеаринової ЖК до  $5,5 \pm 0,6$  % відносно контролю  $11,1 \pm 1,0$  %. Поряд з цим спостерігали зростання в 12 разів вмісту міристинової ЖК та пентадеканової ЖК з  $0,1 \pm 0,05$  % в контролі до  $1,2 \pm 0,1$  % у щурів з Allox моделлю ЦД. Серед ненасичених ЖК в печінці виявили достовірне в 2 рази зростання олеїнової ЖК з  $14,8 \pm 1,5$  % до  $34,2 \pm 1,6$  %, і достовірне в 1,5 рази зменшення арахідонової ЖК з  $30,1 \pm 1,5$  % в контролі до  $19,6 \pm 1,0$  % у щурів з ЦД.

В міокарді щурів з Allox моделлю ЦД виявили достовірне в 2 рази зростання олеїнової ЖК з  $15,1 \pm 0,7$  % в контролі до  $33,1 \pm 1,5$  %, і зменшення в 1,3 рази лінолевої ЖК з  $28,8 \pm 1,0$  % в контролі до  $21,8 \pm 2,0$  %. У щурів із STZ моделлю, навпаки, підвищувався вміст лінолевої до  $34,9 \pm 1,0$  %, що складало достовірну різницю із контролем та Allox моделлю.

Вважаємо, розбіжність даних обумовлена різними патогенетичними механізмами дії препаратів на тканини, які стають мішенями ушкодження.

**Висновок.** Allox модель ЦД 1 типу віддзеркалює агресивну дію високоактивних радикалів і може успішно використовуватися для вивчення механізмів оксидативного стресу, який обов'язково виникає за умов гіперглікемії. Розвиток STZ моделі ЦД відображає менш трагічні наслідки ушкодження клітин, і таке моделювання доцільно використовувати при вивченні порушень тканин та органів, які виникають при тривалій та стійкій гіперглікемії.

**Ключові слова:** стрептозотин, аллоксан, хроматографія, гепатоцити, міокард.

**Актуальність.** Захворювання на цукровий діабет (ЦД) 1 типу в усьому світі набуває загрозливого масштабу світової епідемії. Незважаючи на багаторічне вивчення розвитку ЦД і використання нових

сучасних методів лікування, хвороба продовжує прогресувати [14]. Суттєве значення для виявлення питань патогенезу, клініки, лікування та профілактики захворювання має експериментальна діабето-

логія. Відтворення моделі ЦД дозволяє отримати цінні відомості не тільки для розуміння патофізіології захворювання, а й механізму антидіабетичної дії різних препаратів, з метою спрямованого їх застосування.

В експерименті стійка гіперглікемія розвивається в організмі тварини на тлі абсолютної або відносної недостатності інсуліну, яку, в свою чергу, викликають шляхом руйнування в-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози. У більшості досліджень, для пошкодження інсулінпродукуючих клітин використовують такі хімічні сполуки як аллоксан або стрептозотозин. Аллоксан (уреїд мезоксалевої кислоти) і стрептозотозин (антибіотик широкого спектру дії) являють собою структурні аналоги глюкози, за рахунок чого вони зв'язуються з транспортером глюкози GLUT2 і вибірково накопичуються в β-клітинах підшлункової залози експериментальних тварин [9, 11]. Одноразове внутрішньочеревинне введення дози препарату достатньо для розвитку гіперглікемії вже на 3-4 добу, а подальше спостереження демонструє стійку тривалу гіперглікемію. Ушкодження в-клітин цими сполуками викликає зниження синтезу і секреції в кров інсуліну, в результаті чого у тварин розвиваються гіперглікемія і діабетичний синдром, аналогічний інсулінозалежному ЦД, що надає можливість використовувати ці моделі для вивчення усіх прояв захворювання та ефективності лікування [1].

Доведено, що гормонально-біохімічні коливання, включаючи рівень гіпоінсулінемії та гіперглікемії, однакові у високочутливих до дії аллоксану або стрептозотозину щурів, що дозволяє використовувати обидві ці моделі експериментального діабету для дослідження механізмів, що розвиваються при гіпоінсулінемічних порушеннях метаболізму і за умов їх корекції різними сполуками [1]. Дослідники підкреслюють доцільність використання аллоксанової моделі для визначення антиоксидантних властивостей різних препаратів, для оцінки на рівні організму резистентності до індукції оксидативного стресу і дослідження способів його модуляції різними сполуками.

Основним механізмом деструктивної дії аллоксану є генерація в циклічній реакції з гіалуриновою кислотою активних форм кисню, які ініціюють руйнування в-клітин, запобігти якому система антиоксидантного захисту вже не може [4, 8, 9]. Руйнування β-клітин стрептозотозином, обумовлене алкілюванням ДНК, спричинює активацію процесів полі-ADP-рибозилування за участі ферменту полі-ADP-рибозополімерази, що супроводжується виснаженням клітинного пулу NAD і призводить до некрозу клітин [1, 11].

Стійка і тривала гіперглікемія в організмі, не залежно від етіологічного фактору, неминуче призводить до надлишкової генерації вільних радикалів

(ВР) – високореактивних нестабільних хімічних сполук. Вільні радикали пошкоджують ліпідні та білкові компоненти клітин, сприяють утворенню та накопиченню високотоксичних перекисних сполук, які підсилюють процеси дестабілізації клітинних мембран і субклітинних структур [4, 8, 10]. Хоча є дані про «неочікуваний» ефект продуктів ВР в нервовій системі. Автори описали антиоксидантну та протизапальну дію продукту перекисного окислення ліпідів – докозагексаєнової кислоти – на стимульовані ліпополісахаридом клітини мікроглії BV-2 [13].

В умовах інтенсифікації утворення ВР під впливом різних патогенних факторів, а також недостатності антиоксидантної системи, мембрани стають мішенями високореактивних радикалів кисню, причому об'єктами дезорганізації, перш за все, являються їх ліпіди – жирні кислоти (ЖК) [4]. Жирні кислоти (особливо поліненасичені) мають істотний вплив на структуру і фізичні властивості мембран. Вони модулюють активність ферментів, транспортерів та мембранних рецепторів (рецепторів ЛПНЩ, інсуліну, антитіл, нейромедіаторів, рецепторів для лікарських засобів і т.д.) [7].

Взагалі, роль ЖК в організмі неможливо переоцінити [12]. Перш за все, це енергетична функція, під час їх окислення виділяється основна маса енергії хімічних зв'язків більшої частини ліпідів. Так, при окисленні до кінцевих продуктів 1 молу стеаринової кислоти виділяється 2632 ккал енергії. Жирні кислоти виконують структурну функцію, оскільки вони входять до складу різноманітних, більш складних за хімічною будовою, ліпідів. Крім того, жирні кислоти забезпечують в організмі пластичну функцію, оскільки проміжні продукти їх окисного розпаду використовуються для синтезу інших сполук. Слід відзначити, що ряд поліненасичених вищих жирних кислот відносяться до незамінних компонентів їжі, оскільки вони не синтезуються в організмі.

Одним із методологічних підходів оцінки ступеню і розвитку пошкодження тканин життєвоважливих органів, в тому числі при ЦД, є вивчення їх жирнокислотного складу [2]. Але для планування експерименту з ЦД 1 типу необхідно враховувати розбіжність даних, які отримані на різних моделях.

Тому **метою** наших досліджень було вивчення зміни жирнокислотного складу ліпідів кардіоміоцитів та гепатоцитів у щурів з ЦД 1 типу, створеним за різними моделями: аллоксановою та стрептозотозиновою.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі експериментальні дослідження проведені згідно положень Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22.09.2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових



цілей, наказу МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», у повній відповідності до вимог комісії з біоетики НМУ імені О.О. Богомольця. Лабораторних тварин вирощували й утримували в стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Кров для визначення рівня глюкози (глюкометром) протягом експерименту брали натще з хвостової вени щурів. Виведення дослідних тварин із експерименту здійснювали шляхом введення летальної дози тіопенталу натрію (80-100 мг/кг). Після декапітації змішану кров збирали для визначення біохімічних показників та вилучали органи для створення гомогенату.

Дослідження складу ЖК проводили методом газової хроматографії в лабораторії експериментальних досліджень НДІ ЕКМ НМУ імені О.О. Богомольця за стандартною методикою [2, 6]. Ідентифікували ЖК за піками на газовій хроматограмі, порівнюючи час їх утримання з часом утримання піків стандартних чистих речовин з відомим якісним та кількісним складом. Кількісну оцінку спектру ЖК проводили методом нормування площин піків метильованих похідних ЖК та визначали їхній склад у відсотках. Похибка становила  $\pm 10\%$

У спектрі ЖК ліпідів кардіоміоцитів та гепатоцитів було ідентифіковано 9 найінформативніших ЖК: із них міристинова  $C_{14:0}$ , пентодеканова  $C_{15:0}$ , пальмітинова  $C_{16:0}$ , маргарінова  $C_{17:0}$ , стеаринова  $C_{18:0}$ , що складають суму насичених жирних кислот (НЖК), а також олеїнова  $C_{18:1}$ , лінолева  $C_{18:2}$ , ліноленова  $C_{18:3}$ , арахідонова  $C_{20:4}$ , що складають групу ненасичених жирних кислот (ННЖК). Лінолева  $C_{18:2}$ , ліноленова  $C_{18:3}$ , арахідонова  $C_{20:4}$  ЖК входять у суму поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і визначаються як незамінні.

Отримані результати представлено у вигляді середньоарифметичного (M) і стандартної похибки (m), з урахуванням кількісної вибірки (n). Перевірку на нормальність проводили за критерієм Шапіро-Уїлка. Відмінність середніх значень порівнювали за критерієм Стьюдента (програма MedStat).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівень глюкози крові щурів вимірювали кожних 5 днів протягом місяця в обох групах і виявили значну розбіжність результатів, обумовлену індивідуальною гетерогенністю. Із групи тварин (n=20), яким вводили стрептозотин, ми виключили 1/4 щурів (n=5), в яких не розвилася гіперглікемія, і рівень глюкози на 7 добу в середньому складав

$6,87 \pm 1,18$  ммоль/л. У інших 15 щурів характерним була тенденція до зростання рівня глікемії на 5 добу ( $20,90 \pm 0,45$  ммоль/л), у більшості щурів на 15 добу виникало зниження гіперглікемії, в середньому до  $11,5 \pm 2,2$  ммоль/л, але к 30 добі в усіх тварин був високий рівень глюкози крові, в середньому складав  $22,51 \pm 0,37$  ммоль/л. З них для подальшого спостереження була стохастично сформована група 6 тварин – STZ модель.

При введенні аллоксану щурам із групи з 20 тварин ми спостерігали загибель 3 тварин на 2-4 добу. Також із спостереження ми виключили щурів (n=3), у яких не розвилася гіперглікемія, і рівень глюкози в середньому складав  $6,91 \pm 0,11$  ммоль/л. У останніх також ми виявили суттєве коливання рівня глюкози крові. Але воно було різноспрямованим. На 5 добу у 8 тварин рівень глюкози складав  $30,6 \pm 3,7$  ммоль/л, а у 6 тварин він, навпаки, знизився до  $13,54 \pm 2,2$  ммоль/л, але к 30 добі ми спостерігали стабілізацію рівня глюкози в середньому  $24,9 \pm 0,26$  ммоль/л. З них для подальшого спостереження була стохастично сформована група 6 тварин – Allox модель.

Схожа розбіжність результатів при спостереженні глюкози крові щурів з аллоксановою та стрептозотоциновою моделлю ЦД описана дослідниками і пояснюється [1] тим, що експериментальні тварини проявляють виражену варіабельність в індивідуальній чутливості до діабетогенної дії цих цитотоксичних аналогів глюкози. Даний феномен може бути пов'язаний з відмінностями в стані окислювально-відновного балансу, з активністю процесів регенерації острівкового апарату підшлункової залози, відновлення його структури і функції, зі ступенем активації глюкোকортикоїдної функції надниркових залоз і т. д. Ми з цього приводу не маємо власної думки через зовсім невелику кількість досліджень в цьому напрямку, але підтверджуємо факт існування таких розбіжностей.

Таким чином, одноразове введення тваринам стрептозотину або аллоксану – препаратів-індукторів розвитку гіперглікемії у більшості експериментальних тварин викликає стійку гіперглікемію і може використовуватися для моделювання експериментального ЦД 1 типу. Поряд з цим набувають розвитку інші порушення метаболізму, пошкодження тканин і клітин, характерні для ЦД 1 типу. Але на їх розвиток не може не впливати суттєва різниця реалізації механізму гіпоінсулінемії, яку викликають введені речовини.

Наші спостереження базувалися на дослідженні жирнокислотного складу ліпідів міокарду та печінки експериментальних щурів, і ми виявили суттєві відмінності в групах щурів з різними моделями, що, з нашої точки зору, віддзеркалює різний рівень і ступень пошкодження тканин у щурів з стрептозотоциновим і аллоксановим ЦД, що необхідно враховувати дослідникам при плануванні експерименту.

Таблиця 1

Вміст (%) жирних кислот в міокарді інтактних щурів та щурів з різними моделями ЦД 1 типу (M±m)

Жирна кислота	Контроль	STZ модель	Allox модель
C14:0 Міристинова	0,3±0,1	0,7±0,1*	0,7± 0,1*
C15:0 Пентадеканова	0,8±0,1	0,5±0,1*	0,7± 0,1
C16:0 Пальмітинова	12,5±1,0	10,7±0,1	11,1±1,0
C17:0 Маргарінова	0,2±0,05	0,1±0,05	0,2±0,1
C18:0 Стеаринова	9,4±0,5	11,1±0,1	10,2±0,9
C18:1 Олеїнова	15,1±0,7	15,6±0,1	33,1±1,5*#
C18:2 Лінолева	28,8±1,0	34,9±1,0*	21,8±2,0*#
C18:3 Ліноленова	0,2±0,05	0,1±0,05	0,1±0,05
C20:4 Арахідонова	32,7±1,5	26,3±1,5*	22,1±1,3*#
∑ насичених	23,2±1,3	23,1±1,5	22,9±1,7
∑ Ненасичен	76,8±1,3	76,9±1,5	77,1±1,7
∑ ПНЖК	61,7±1,2	61,3±1,3	44,0±1,6*#

**Примітки:**

\* – Статистично достовірна різниця порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ); # – Статистично достовірна різниця між моделями ( $p < 0,05$ ); ПНЖК – сума поліненасичених жирних кислот; STZ модель – стрептозотоцинова модель ЦД; Allox модель – аллоксанова модель ЦД

В таблиці 1 наведені дані оцінки вмісту (%) складу жирних кислот в гомогенаті міокарду щурів із експериментальним ЦД, створеним за різними моделями у порівнянні з групою інтактних тварин.

Основним показником вважається співвідношення сумарної кількості НЖК, ННЖК та долі ПНЖК. Ми виявили, що ці показники в групах практично не відрізняються, але спостерігається достовірно в 1,4 рази зниження суми ПНЖК в групі Allox модель.

Для більш наочного аналізу ми пропонуємо розглянути розподіл ЖК та їх порівняння в групі насичених і ненасичених (рис.1, рис. 2).

Пальмітинову і стеаринову ЖК відносять до «основних» (мажорних) насичених ЖК, оскільки їх вміст практично визначає 95 % всієї суми НЖК. А міристинову, пентадеканову і маргарінову ЖК відносять до «слідових» (мінорних), оскільки вони присутні в організмі у невеличкій кількості. Але

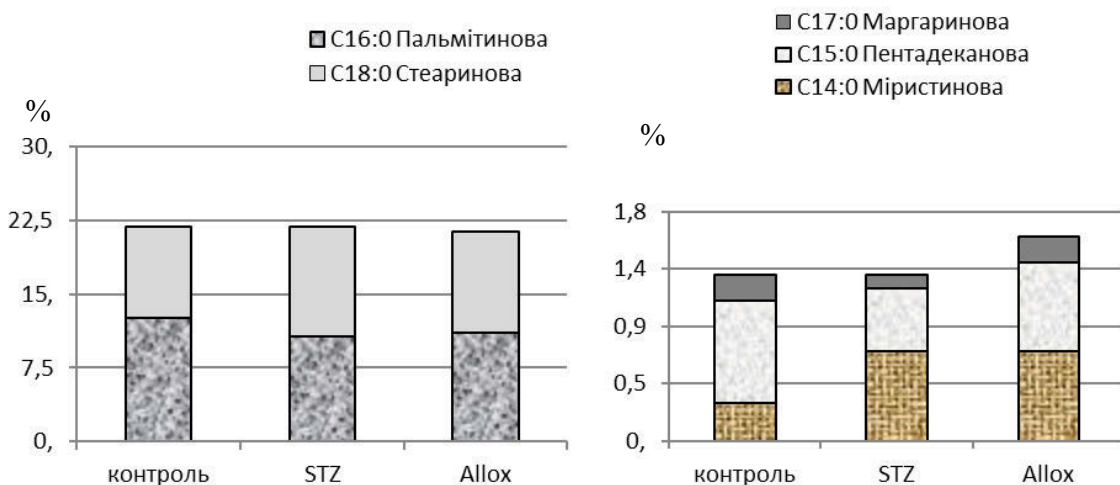


Рис.1. Розподіл насичених ЖК (%) у гомогенаті міокарду щурів з різними моделями ЦД у порівнянні із інтактними

біологічну роль жодної з них не можна принижувати. Важливим критерієм оцінки ліпідного обміну та його регуляції є співвідношення вмісту окремих ЖК в загальному спектрі, що виявляють в плазмі крові або в тканинах щурів із ЦД та у порівнянні із інтактними.

У інтактних щурів пальмітинова і стеаринова ЖК в міокарді присутні практично в рівних концентраціях, але в 1,3 рази переважає пальмітинова. Експериментальне моделювання ЦД знижує різницю, але статистично недостовірно. При дії аллоксану вміст пальмітинової і стеаринової ЖК практично урівнюється, а вплив стрептозотоцину викликає інший перерозподіл – збільшується вміст стеаринової ЖК.

Статистично достовірні зміни ми спостерігали при аналізі вмісту слідових ЖК. В контролі домінує пентадеканова, її вміст практично в 4 рази перевищує вміст міристинової та маргаринової. Експериментальне моделювання ЦД в обох групах викликає збільшення в 2 рази вмісту міристинової ЖК. При дії аллоксану зростає сума усіх слідових НЖК, із збереженням вмісту пентадеканової, а дія стрептозотоцину викликає достовірне зниження в 1,6 разів вмісту пентадеканової ЖК у порівнянні з контролем.

Аналіз розподілу ненасичених ЖК показав відмінності жирнокислотного спектру міокарду щурів різних груп. Дія аллоксану викликала достовірне збільшення олеїнової ЖК в 2 рази, за рахунок зменшення в 1,3 рази лінолевої та в 1,5 рази арахідонової ЖК. А при введенні стрептозотоцину ми спостерігали статистично достовірне збільшення вмісту лінолевої в 1,2 рази за рахунок зменшення в 1,2 рази арахідонової ЖК. Зменшення в 2 рази лінолевої ЖК відносно контролю було однаковим при створенні моделей ЦД.

Таким чином, створення моделей ЦД шляхом введення стрептозотоцину і аллоксану викликає деякі відмінності в тканині міокарду щурів. Співвідношення НЖК, ННЖК, ПНЖК в контрольній групі та при STZ моделі практично не відрізняється, а при Allox моделі достовірно знижується доля ПНЖК. Склад основних НЖК пальмітинової та стеаринової ЖК в міокарді щурів також статистично не відрізняється від контролю. Вміст слідових НЖК змінюється у порівнянні з контролем. В обох моделях ЦД зростає в 2 рази вміст міристинової ЖК, але в STZ моделі за рахунок пентадеканової, кількість якої зменшується, а в Allox моделі – за рахунок збільшення загальної доли слідових НЖК.

Також виявлені статистично достовірні протилежні зміни вмісту ННЖК в міокарді щурів при моделюванні ЦД. STZ модель призводить до підвищення відносно контролю лінолевої ЖК за рахунок зменшення арахідонової, а Allox модель викликає збільшення в 2 рази олеїнової ЖК за рахунок зменшення лінолевої і арахідонової ЖК, що і віддзеркалює сумарне зниження ПНЖК.

Аналіз жирнокислотного спектру печінки щурів різних груп є вкрай доцільним, оскільки саме цей орган є найбільш активним учасником процесу окиснення або утилізації ЖК і віддзеркалює самі наявні метаболічні розлади в організмі.

Найпотужнішим ендogenous джерелом ЖК є вісцеральна жирова тканина. Вісцеральний жир, присутній навколо внутрішніх органів, брижі і сальнику, відрізняється від підшкірного за типом адипоцитів, їх ендокринної функції, ліполітичної активності, чутливості до інсуліну та інших гормонів. Венозна кров, відтікає від вісцерального жиру і че-

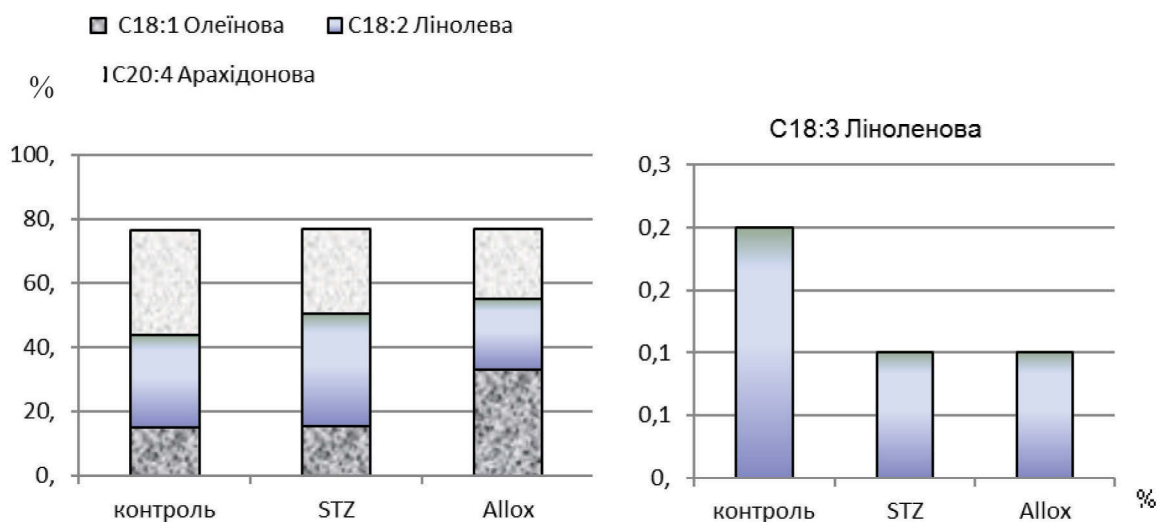


Рис. 2. Розподіл ненасичених ЖК (%) у гомогенаті міокарду щурів з різними моделями ЦД у порівнянні із інтактними

рез порталну систему безпосередньо надходить в печінку. Це обумовлює безпосереднє надходження в печінку великої кількості вільних ЖК, а також регуляторів їх обміну – адипокінів, які, в свою чергу, активують печінкові імунні механізми, що ведуть до утворення прозапальних медіаторів, таких як С-реактивний білок та інші. Так, при вісцеральному ожирінні, що притаманно для цукрового діабету 2 типу, в печінку через систему ворітної вени надходить надмірна (в 20-30 разів перевищує норму) кількість вільних ЖК, що є серйозним навантаженням на орган і, в підсумку, призводить до розвитку ряду метаболічних порушень.

При аналізі жирнокислотного складу в гомогенаті печінки щурів з різними моделями ЦД 1 типу ми виявили суттєві розбіжності, які були статистично достовірні. Перш за все, моделювання ЦД змінювало співвідношення суми НЖК, ННЖК і ПНЖК. При створенні стрептозотоцинової моделі ЦД незначно зменшувалась сума НЖК, але достовірно зростала доля ПНЖК. При аллоксановій моделі ЦД ці зміни носили інший характер: зменшувалась в 1,7 разів відносно контролю сума НЖК і в 1,1 раз зменшувалась сума ПНЖК, але в 1,2 рази зростала доля ННЖК. Особливо треба підкреслити, що ці показники статистично відрізнялися в групах тварин з різними моделями ЦД.

Детальний аналіз показав, що зміни спектру насичених ЖК у печінці щурів з ЦД носять односпря-

мований характер – зменшується кількість основних ЖК пальмітинової та стеаринової, і зростає доля слідових ЖК. Однак їх вміст в гепатоцитах щурів з різними моделями суттєво розрізняється. У STZ моделі в 1,2 рази зменшується вміст стеаринової, а кількість пальмітинової суттєво не змінюється. В той же час при Allox моделі вміст кожної з цих ЖК зменшується у порівнянні з контролем в 2 рази. Співвідношення слідових ЖК змінюється ще більш суттєво. Дія аллоксану призводить до перерозподілу ЖК і різкому – в 12 разів – збільшенню кількості міристинової та пентадеканової ЖК відносно контролю. Створення стрептозотоцинової моделі підвищує вміст цих ЖК тільки в 2 рази відносно контролю. Тобто різниця вмісту міристинової та пентадеканової ЖК між групами складає 6 разів.

Серед ненасичених ЖК ми також спостерігаємо розбіжність між показниками в експериментальних групах.

Створення аллоксанової моделі ЦД призводить до збільшення вмісту олеїнової ЖК в 2 рази відносно контролю і до зменшення в 1,5 разів вмісту арахідонової. Створення стрептозотоцинової моделі ЦД, навпаки, викликає незначне зменшення вмісту олеїнової та збільшення арахідонової ЖК. Ці показники достовірно відрізняються між собою в моделях. Також в аллоксановій моделі відносно контролю ми виявили збільшення в 1,1 раз вмісту лінолевої ЖК і

Таблиця 2

Вміст (%) жирних кислот у печінці інтактних щурів та з різними моделями ЦД 1 типу ( $M \pm m$ )

Жирна кислота	Контроль	STZ модель	Allox модель
C14:0 Міристинова	0,1±0,05	0,2±0,1	1,2±0,1*#
C15:0 Пентадеканова	0,1±0,05	0,2±0,1	1,2±0,1*#
C16:0 Пальмітинова	18,6±1,0	17,6±1,5	9,5±0,5*#
C17:0 Маргарінова	0,1±0,05	0,2±0,1	0,1±0,05
C18:0 Стеаринова	11,1±1,0	9,5±0,6	5,5±0,6*#
C18:1 Олеїнова	14,8±1,5	12,7±0,8	34,2±1,6*#
C18:2 Лінолева	24,8±1,3	23,7±1,0	28,4±1,3#
C18:3 Ліноленова	0,2±0,1	0,2±0,1	0,1±0,05
C20:4 Арахідонова	30,1±1,5	35,7±1,5*	19,6±1,0*#
∑ насичених	30,0±1,6	27,7±1,8	17,5±1,8*#
∑ Ненасичен	70,0±1,6	72,3±1,8	82,5±1,8*#
∑ ПНЖК	55,1±1,5	59,6±1,6*	48,1±1,6*#

**Примітки:**

\* – Статистично достовірна різниця порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ); # – Статистично достовірна різниця між моделями ( $p < 0,05$ );

∑ – ПНЖК – сума поліненасичених жирних кислот; STZ модель – стрептозотоцинова модель ЦД; Allox модель – аллоксанова модель ЦД



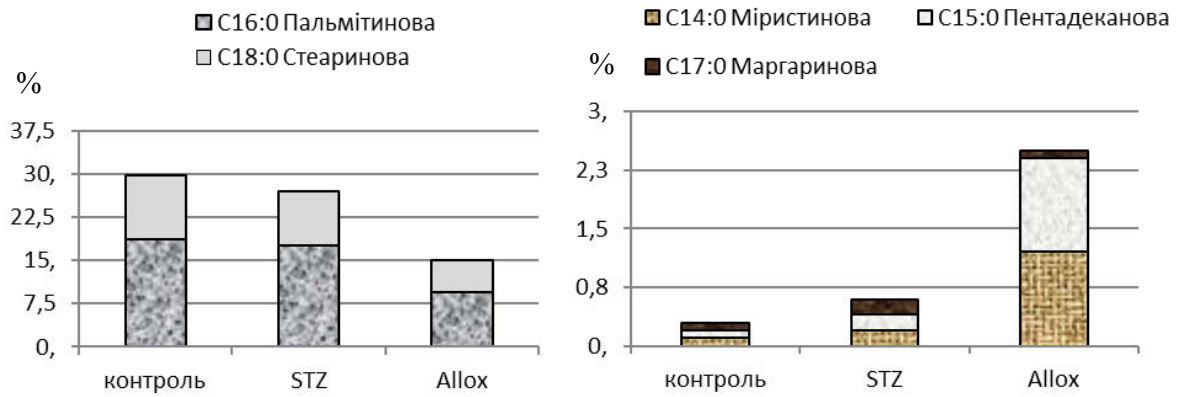


Рис. 3. Розподіл насичених ЖК (%) у гомогенаті печінки щурів з різними моделями ЦД у порівнянні із інтактними

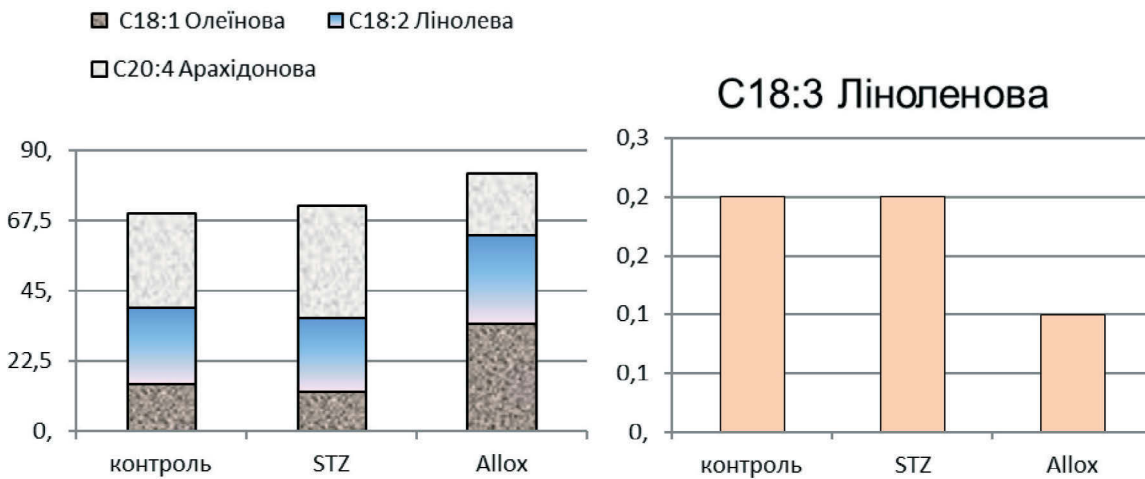


Рис. 4. Розподіл ненасичених ЖК (%) у гомогенаті печінки щурів з різними моделями ЦД у порівнянні із інтактними

зменшення в 2 рази ліноленової ЖК. При стрептозотоцинової моделі ЦД таких змін ми не спостерігали, показники були на рівні інтактних щурів.

Таким чином, жирнокислотний склад в гомогенаті печінки щурів з різними моделями ЦД суттєво розрізняється. Незначне коливання співвідношення суми НЖК, ННЖК і ПНЖК при STZ моделі викликане підвищенням в 2 рази усіх слідових НЖК, при зменшенні в 1,2 рази стеаринової ЖК. Серед ННЖК спостерігали незначне підвищення арахідонової ЖК.

А в Allox моделі ми виявили перерозподіл НЖК – зменшення в 2 рази відносно контролю стеаринової і пальмітинової ЖК і підвищення в 12 разів міристинової і пентадеканової ЖК. Серед ННЖК підвищення в 2 рази олеїнової ЖК, на тлі зменшення в 2 рази арахідонової і ліноленової ЖК, тобто протилежні зміни в різних моделях.

## ВИСНОВОК

Allox модель ЦД 1 типу може успішно використовуватися для вивчення механізмів оксидативного стресу, який обов'язково виникає за умов гіперглікемії, або для вивчення антиоксидантних фармакологічних впливів, оскільки, за даними змін ЖК спектру, ця модель віддзеркалює агресивну дію високоактивних радикалів. Розвиток STZ моделі ЦД відображає менш трагічні наслідки ушкодження клітин, і таке моделювання доцільно використовувати при вивченні порушень тканин та органів, які виникають при тривалій та стійкій гіперглікемії.

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

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

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гормонально-биохимические особенности аллоксановой и стрептозотоциновой моделей экспериментального диабета / Н.А. Пальчикова, Н.В. Кузнецова, О.И. Кузьминова, В.Г. Селятицкая // Бюл. СО РАМН. 2013. № 6. С. 18-24. Режим доступу: <https://cyberleninka.ru/article/n/gormonalno-biohimicheskie-osobennosti-alloksanovoy-i-streptozototsinovoy-modeley-eksperimentalnogo-diabeta>
2. Патент 125810 UA, МПК G01N 33/49 (2006.01) B01D15/08 (2006.01) Спосіб оцінки механізмів ушкодження тканин при експериментальному цукровому діабеті 1-го типу у щурів / Натрус Л.В., Рижко І.М., Черновол П.А., Брюзгіна Т.С.; Власник Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України. – у 201709175; заявл 18.09.2017; опубл 12.03.2018, Бюл. №15, 2018 р. Режим доступу: <http://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=245098>
3. Colin W. Fatty acid oxidation and synthesis // Diapedia. 2015. 5105592814 rev. no. 23 doi: 10.14496/dia.5105592814.23
4. Dean R.T. Free radicals, membrane damage and cell-mediated cytotoxicity // Br J Cancer Suppl. 1987. 8: 39-45.
5. Docosahexaenoic acid (DHA): An essential nutrient and a nutraceutical for brain health and diseases / Sun G.Y., et al. // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2018.136: 3-13. doi: 10.1016/j.plefa. 2017. 03.006
6. Effect of modification of the extraction technique of the substance in a Soxhlet for content of fatty acids. Natrus L.V., Kryvosheyeva O.I., Lamazyan G.R., Bruzgina T.S // Medical science of Ukraine. 2018. Vol. 14, 1-2. P. 18-24. Access mode: <https://msu-journal.com/index.php/journal/issue/view/2/12-2018-pdf>
7. Effects of fatty acid unsaturation numbers on membrane fluidity and  $\beta$ -secretase-dependent amyloid precursor protein processing / Yang Xi, et al. // Neurochem Int. 2011. 58 (3): 321-329. doi: 10.1016/j.neuint.2010.12.004
8. Lane N. Oxygen: The Molecule that Made the World. Oxford University Press. 2002.
9. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes // Diabetologia. 2008. Vol. 51, N 2. P. 216-226. doi: 10.1007/s00125-007-0886-7
10. Qiujuan Yu and Chunjiu Zhong. Membrane Aging as the Real Culprit of Alzheimer's Disease: Modification of a Hypothesis // Neurosci Bull. 2018. 34 (2): 369-381. doi: 10.1007/s12264-017-0192-4
11. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas // Physiol. Res. 2001. Vol. 50, N 6. P. 536-546.
12. The Role of Glucose and Fatty Acid Metabolism in the Development of Insulin Resistance in Skeletal Muscle / Mazibuko-Mbeje et al. // 2018. doi: 10.5772/intechopen.75904
13. Unveiling anti-oxidative and anti-inflammatory effects of docosahexaenoic acid and its lipid peroxidation product on lipopolysaccharide-stimulated BV-2 microglial cells/ Yang B, et al. // J Neuroinflammation. 2018. 15 (1): 202 doi: 10.1186/s12974-018-1232-3
14. [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)

Отримано: 15.12.2018

**FEATURES OF CHANGES IN fatty acids COMPOSITION OF TISSUES IN DIFFERENT MODELS OF EXPERIMENTAL TYPE 1 DIABETES**<sup>1</sup>*Osadchuk Yu.S. (ID ORCID 0000-0002-1365-4930),*<sup>1</sup>*Chaykovskii Yu.B. (ID ORCID 0000-0002-8821-8930),*<sup>2</sup>*Natrus L.V. (ID ORCID 0000-0002-0416-2600),*<sup>2</sup>*Bryuzgina T.S. (ID ORCID 0000-0003-1763-0618)*<sup>1</sup>*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*<sup>2</sup>*Scientific research institute of experimental and clinical medicine,  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine  
citrusju88@gmail.com*

**Relevance.** Alloxan and streptozotocin are used for experimental modeling of hyperglycemia. Damaged  $\beta$ -cells with these compounds lead to the reduction of synthesis and secretion of the level of insulin in the blood, as a result of which animals develop hyperglycemia and diabetic syndrome, similar to insulin-dependent type 1 diabetes. One of the methodological approaches for assessing the degree and development of tissue damage of vital organs, including diabetes, is the study of their fatty acid composition. But for the planning of an experiment with type 1 diabetes, it is necessary to take into account the discrepancy between the data obtained on different models.

**Objective.** The aim of the work is to study the changes in the fatty acid composition of cardiomyocyte and hepatocyte lipids in type 1 diabetes of the rats which are created on different models: alloxan (Allox) and streptozotocin (STZ).

**Material and methods.** In the experiment, the model of type 1 diabetes was developed by the single-dose administration of streptozotocin (50 mg/kg) and alloxane monohydrate in a dose of 130 mg/kg to white rats. Their administration caused a persistent hyperglycemia (20-34 mmol/L) to the majority of experimental animals. Research of the contents of 9 most informative fatty acids (FA) in the composition of the myocardium and liver homogenate was carried out by gas-vapor chromatography in the experimental laboratory of Scientific research institute. The statistical significance of differences in the meanings of the groups of comparisons was estimated by the Student's *t*-criterion.

**Results.** In the Allox model, we discovered a significant ( $p < 0,05$ ) 2-fold decrease in the proportion of palmitic FA to  $9,5 \pm 0,5\%$  relative to the control group  $18,6 \pm 1,0\%$  and stearic liquid crystal to  $5,5 \pm 0,6\%$  relative to the control  $11,1 \pm 1,0\%$  in the hepatocytes than in to STZ model. Additionally, we observed, a 12-fold increase in the content of meristic FA and pentadecane FA from  $0,1 \pm 0,05\%$  in the control to  $1,2 \pm 0,1\%$  in rats with the Allox model of diabetes. Among the unsaturated FA a significant increase ( $p < 0,05$ ) of 2,4 times the growth of oleinic FA from  $14,8 \pm 1,5\%$  to  $34,2 \pm 1,6\%$ , and a significant ( $p < 0,05$ ) in 1,5 times reduction of arachidone FA from  $30,1 \pm 1,5\%$  in control to  $19,6 \pm 1,0\%$  in rats with diabetes in the liver could be noted.

A significant increase ( $p < 0,05$ ) of oleinic FA from  $15,1 \pm 0,7$  in the control to  $33,1 \pm 1,5\%$  and a decrease of 1,3 times the linoleic FA from  $28,8 \pm 1,0\%$  in control to  $21,8 \pm 2,0\%$  in the Allox model of rats with 1 type diabetes was showed in the myocardium. On the other hand, the STZ model rats increased the content of linoleic acid to  $34,9 \pm 1,0\%$ , which was a significant ( $p < 0,05$ ) difference with the control and Allox model.

It is believed that the discrepancy in data is due to different pathogenetic mechanisms of action of drugs on tissues, which become targets of damage.

**Conclusions.** The Allox model of type 1 diabetes shows the aggressive effects of high-level radicals and can be successfully used to study the mechanisms of oxidative stress, which necessarily occurs in conditions of hyperglycemia. The development of the STZ model of diabetes reflects the less awful effects of cell's damage, and such simulations should be used in the study of tissue and organ disorders that occur with prolonged and persistent hyperglycemia.

**Key words:** streptozotocin, alloxane, chromatography, hepatocytes, myocardium

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ТКАНЕЙ ПРИ РАЗНЫХ МОДЕЛЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

<sup>1</sup>Осадчук Ю.С., <sup>1</sup>Чайковский Ю.Б., <sup>2</sup>Натрус Л.В., <sup>2</sup>Брюзгина Т.С.

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

**Актуальность.** Для экспериментального моделирования гипергликемии используют аллоксан и стрептозотоцин. Повреждения в-клеток этими веществами вызывает снижение синтеза и секреции в кровь инсулина, в результате чего у животных развивается гипергликемия и диабетический синдром, аналогичный инсулинозависимому сахарному диабету (СД) 1 типа. Одним из методологических подходов оценки степени и развития повреждения тканей жизненноважных органов, в том числе при СД, является изучение их жирнокислотного состава. Но для планирования эксперимента с СД 1 типа необходимо учитывать расхождение данных, полученных на различных моделях.

**Цель:** изучение изменения жирнокислотного состава липидов кардиомиоцитов и гепатоцитов у крыс с СД 1 типа, созданному по разным моделям: аллоксановой (Allox) и стрептозотоциновой (STZ).

**Материалы и методы.** В эксперименте на белых крысах создавали модели СД 1 типа путем однократного введения стрептозотоцина (50 мг/кг) и аллоксана моногидрата в дозе 130 мг/кг. У большинства экспериментальных животных указанное введение вызвало устойчивую гипергликемию (20-34 ммоль/л). Исследование содержания 9 наиболее информативных жирных кислот (ЖК) в составе гомогената миокарда и печени проводили методом газовой-жидкостной хроматографии в лаборатории экспериментальных исследований НИИ ЭКМ НМУ имени Богомольца. Статистическую значимость различий средних величин групп сравнений оценивали по t-критерию Стьюдента.

**Результаты.** При Allox модели в отличие от STZ мы обнаружили в гепатоцитах достоверное ( $p < 0,05$ ) двухкратное уменьшения доли пальмитиновой ЖК до  $9,5 \pm 0,5\%$  относительно показателей контрольной группы  $18,6 \pm 1,0\%$  и стеариновой ЖК до  $5,5 \pm 0,6\%$  относительно контроля  $11,1 \pm 1,0\%$ . Наряду с этим наблюдали рост в 12 раз содержания миристиновой ЖК и пентадекановой ЖК с  $0,1 \pm 0,05\%$  в контроле до  $1,2 \pm 0,1\%$  у крыс с аллоксановой моделью СД. Среди ненасыщенных ЖК в печени обнаружили достоверное ( $p < 0,05$ ) двухкратное увеличение олеиновой ЖК с  $14,8 \pm 1,5\%$  в контроле до  $34,2 \pm 1,6\%$ , и достоверное ( $p < 0,05$ ) в 1,5 раза уменьшения арахидоновой ЖК с  $30,1 \pm 1,5\%$  в контроле до  $19,6 \pm 1,0\%$  у крыс с СД.

В миокарде крыс с Allox моделью СД обнаружили достоверное ( $p < 0,05$ ) двухкратное увеличение олеиновой ЖК с  $15,1 \pm 0,7\%$  в контроле до  $33,1 \pm 1,5\%$ , и уменьшение в 1,3 раза линолевой ЖК с  $28,8 \pm 1,0\%$  в контроле до  $21,8 \pm 2,0\%$ . У крыс с STZ моделью наоборот повышалось содержание линолевой до  $34,9 \pm 1,0\%$ , что составляло достоверную ( $p < 0,05$ ) разницу с контролем и Allox моделью.

Считаем, расхождение данных обусловлено различными патогенетическими механизмами действия препаратов на ткани, которые становятся мишенями повреждения.

**Вывод.** Allox модель СД 1 типа отражает агрессивное воздействие высокоактивных радикалов и может успешно использоваться для изучения механизмов оксидативного стресса, который обязательно возникает в условиях гипергликемии. Развитие STZ модели СД отражает менее трагические последствия повреждения клеток и такое моделирование целесообразно использовать при изучении нарушений тканей и органов, которые возникают при длительной и устойчивой гипергликемии.

**Ключевые слова:** стрептозотоцин, аллоксан, хроматография, гепатоциты, миокард.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2018.03>  
УДК 616-72:536.483:53.087.44

## ДИНАМІКА ЗАМОРОЖУВАННЯ 10 % РОЗЧИНУ КАЛЬЦІУ ХЛОРИДУ РІДКИМ АЗОТОМ *IN VITRO*

<sup>1</sup>Дронов О.І. ([orcid.org/0000-0003-4033-3195](https://orcid.org/0000-0003-4033-3195)),

<sup>1</sup>Ковальська І.О. ([orcid.org/0000-0002-6264-2928](https://orcid.org/0000-0002-6264-2928)),

<sup>1</sup>Козачук Є.С. ([orcid.org/0000-0002-2453-2496](https://orcid.org/0000-0002-2453-2496)),

<sup>2</sup>Лук'янова Н.Ю.,

<sup>1</sup>Хоменко Д.І. ([orcid.org/0000-0002-3911-1088](https://orcid.org/0000-0002-3911-1088)),

<sup>1</sup>Бакунець П.П. ([orcid.org/0000-0003-2792-0993](https://orcid.org/0000-0003-2792-0993))

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

<sup>2</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології  
імені Р.С. Кавецького НАН України, Київ, Україна

[lizakozachuk@gmail.com](mailto:lizakozachuk@gmail.com)

Рецензент: проф. Верещако Р.І.

**Актуальність.** Кріохірургічний метод – метод локального впливу наднизьких температур, з метою повної деструкції патологічного вогнища. На сьогодні, питання радикальності кріохірургічного методу залишається відкритим, в зв'язку з неможливістю досягти летальних для пухлинних клітин температур в найбільш віддалених від кріоаплікатора ділянках вогнища. У зв'язку з чим тривають спроби удосконалення кріохірургічної деструкції, шляхом розробки методик потенціювання цитодеструктивного ефекту наднизьких температур, зокрема, їх поєднання з хімічними агентами.

**Метою** дослідження було встановити особливості змін температурних показників при заморожуванні 10 % розчину CaCl<sub>2</sub> в порівнянні з 0,9 % розчином натрію хлориду *in vitro*.

**Матеріали та методи.** Зміни низькотемпературних показників в розчинах 10 % CaCl<sub>2</sub> та 0,9 % NaCl вимірювали на контрольних глибинах 3, 8, 13 та 18 мм за допомогою комплексу вимірювального термпарного чотириканального «КВІТ-4». Кріогенний вплив виконували кріоінструментом оригінальної конструкції. Кріоагент – рідкий азот (температура -180°C). Фіксацію температурних показників здійснювали впродовж 10-хвилинної експозиції рідкого азоту.

**Результати.** Під час кріогенного впливу впродовж 10 хвилин на відстані 13 та 18 мм від кріоаплікатора середні температури в розчині 10 % CaCl<sub>2</sub> були достовірно нижчими, ніж 0,9 % NaCl (p<0,05). На контрольних глибинах, починаючи з п'ятої і до десятої хвилини експозиції, в розчині 10 % CaCl<sub>2</sub> температури були достовірно нижчими в порівнянні з 0,9 % NaCl (p<0,001).

**Висновок.** 10 % CaCl<sub>2</sub> може потенціювати процеси заморожування *in vitro* і може використовуватись для подальшої розробки способів підвищення ефективності кріодеструкції *in vivo*.

**Ключові слова:** кріодеструкція, локальний кріовплив, посилення кріодеструкції, 10 % розчин кальцію хлориду.

**Актуальність.** Кріохірургічний метод – метод, що характеризується локальним застосуванням наднизьких температур, з метою повної деструкції патологічного вогнища. Даний метод активно використовується в онкологічній та хірургічній практиці впродовж багатьох років. Ефективність локальної кріогенної деструкції патологічно змінених тканин залежить не лише від швидкості заморожування і танення, часу експозиції, особливостей місцевого кровопостачання та резистентності тканин до дії низьких температур, а й від можливості досягнення летальних для клітин температур у всьому об'ємі вогнища [5, 6].

Відомо, що в процесі локального заморожування біологічних тканин відбувається формування трьох

зон пошкодження: 1) зона глибокого заморожування – розповсюджується на 15-40 мм вглиб від аплікатора (t<sup>0</sup>= -180°C); 2) перехідна зона – зона часткового пошкодження клітин (10-20мм, t<sup>0</sup> не менше -50°C), майже 50 % клітин можуть вижити; 3) погранична зона – зона дегідратації клітин (не більше 10 мм, t<sup>0</sup> від 0°C до -20°C), більшість пухлинних клітин можуть залишатись неушкодженими [1].

Враховуючи те, що в пограничній зоні кріогенного впливу низькотемпературні показники не завжди призводять до тотальної цитодеструкції, питання радикальності кріохірургічного методу залишається відкритим. У зв'язку з чим тривають спроби удосконалення кріохірургічного методу шляхом розробки методик потенціювання цитодест-



руктивного ефекту наднизьких температур: повторення кріоциклів, введення в зону майбутнього кровопливу розчинів лідокаїну, адреналіну, дистильованої води, створення попередньої ішемізації зони інтересу, застосування ультразвуку [2, 3, 4]. На наш погляд, найбільш перспективним напрямком підвищення ефективності кріохірургічного методу є розробка способів, що дозволяють збільшити зону некротичних змін в патологічному субстраті шляхом поєднання дії наднизьких температур та хімічних агентів зі збереженням всіх переваг застосування наднизьких температур.

**Мета дослідження** – встановити особливості змін температурних показників при заморожуванні 10 % розчину  $\text{CaCl}_2$  у порівнянні з 0,9 % розчином натрію хлориду *in vitro*.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконали на базі Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України.

Визначення особливостей змін низькотемпературних показників в розчинах 10 %  $\text{CaCl}_2$  та 0,9 %  $\text{NaCl}$  здійснювали шляхом вимірювання температур на контрольних глибинах 3, 8, 13 та 18 мм за допомогою комплексу вимірювального терморного чотириканального «КВІТ-4», дослідний екземпляр якого було розроблено кафедрою загальної хірургії №1 спільно з ТОВ НВФ «Пульс» (Київ). Кріогенний вплив виконували за допомогою кріоінструменту оригінальної конструкції, який розроблений в Інституті фізики АН УРСР. Кріоагент –

рідкий азот (температура  $-180^\circ\text{C}$ ). Фіксацію температурних показників здійснювали впродовж 10-хвилинної експозиції рідкого азоту.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics Version 23.0. Середні значення показників вказували як  $M \pm m$ , де  $M$  – середнє,  $m$  – стандартна похибка. Використовували параметричні методи статистичного аналізу. Статистично значимим вважали показники, що відповідали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка зниження температур на контрольних глибинах 3, 8, 13 та 18 мм при заморожуванні рідким азотом *in vitro* розчинів 0,9 %  $\text{NaCl}$  та 10 %  $\text{CaCl}_2$  впродовж 10 хвилин експозиції наведено на рисунках 1-2.

Унаслідок кріогенного впливу формування льодяного шару в розчині 0,9 %  $\text{NaCl}$  на глибині 3 мм розпочиналось з першої хвилини, 8 мм – з четвертої хвилини, 13 мм – з 6 хвилини, 18 мм – з 9 хвилини. Процес заморожування 10 %  $\text{CaCl}_2$  на глибині 3мм від поверхні аплікатора розпочинався з 3 хвилини, 8 мм – з 4 хвилини, 13 мм – з 5 хвилини, та 18 мм – з 6 хвилини.

Узагальнення середніх показників температур в розчинах 0,9 %  $\text{NaCl}$  та 10 %  $\text{CaCl}_2$  на контрольних глибинах при їх заморожуванні впродовж 10 хвилин наведено в таблиці 1.

Дані, наведені в таблиці 1, свідчать, що достовірної різниці між середніми температурами в досліджуваних розчинах на глибині 3 мм та 8 мм від по-

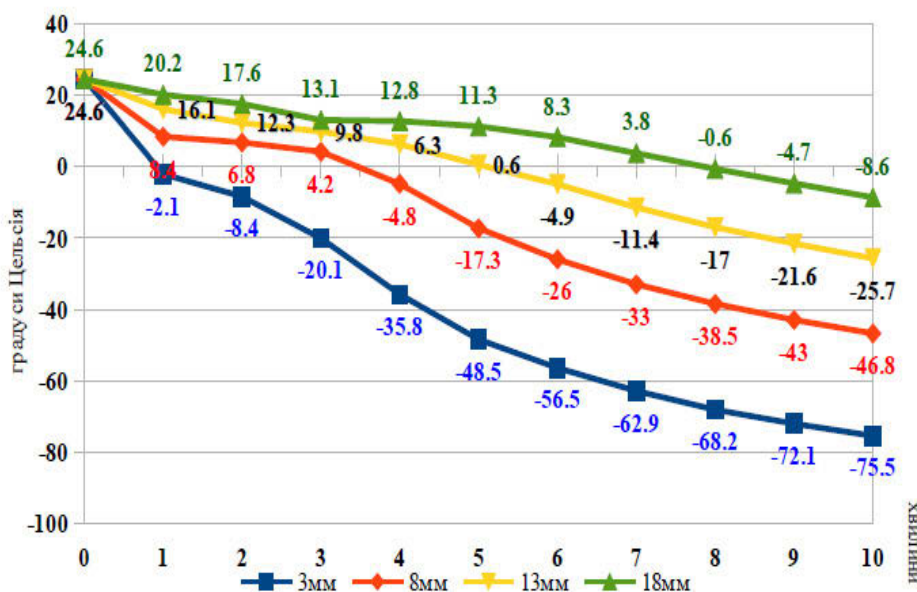
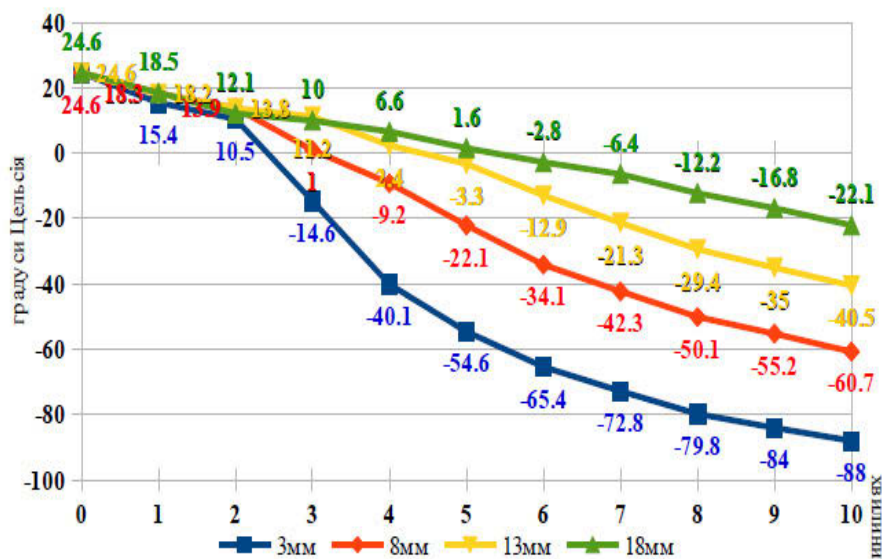


Рис. 1. Динаміка зміни температурних показників заморожування 0,9 %  $\text{NaCl}$  *in vitro*

Рис. 2. Динаміка зміни температурних показників заморожування 10 % CaCl<sub>2</sub> *in vitro*

Дані, наведені в таблиці 1, свідчать, що достовірної різниці між середніми температурами в досліджуваних розчинах на глибині 3 мм та 8 мм від поверхні кріоаплікатора не виявлено: (-40,5±2,5)<sup>o</sup>C і (-15,3±1,95) <sup>o</sup>C для 0,9 % NaCl (p=0,81) та (-41,6±3,49) <sup>o</sup>C і (-19,6±2,56) <sup>o</sup>C для 10 % CaCl<sub>2</sub> (p=0,19), відповідно. Однак, на відстані 13 та 18 мм від кріоаплікатора середні температурні показники в розчині 10 % CaCl<sub>2</sub> були статистично нижчими в порівнянні з 0,9 % NaCl (p=0,01 та p<0,001): (-0,7±1,33) <sup>o</sup>C і (9,05±0,82) <sup>o</sup>C для 0,9 % NaCl і (-6,6±1,85) <sup>o</sup>C і (1,3±1,18) <sup>o</sup>C для 10 % CaCl<sub>2</sub>, відповідно.

В таблиці 2 наведено середні значення температур у розчинах 0,9 % NaCl та 10 % CaCl<sub>2</sub> на контрольних глибинах в залежності від часу.

При аналізі динаміки температур до п'ятої хвилини експозиції на глибині 3мм середні температури в 0,9 % NaCl (-17,19±2,33<sup>o</sup>C) були статистично значимо нижчими, порівняно з 10 % CaCl<sub>2</sub> (-8,87±3,31<sup>o</sup>C)

(p=0,042), однак на 8 та 13 мм в досліджуваних розчинах достовірної різниці між ними не виявлено (p=0,557 і p=0,524, відповідно). На відстані 18 мм середні температури в обох розчинах були значно вище 0<sup>o</sup>C, проте в 10 % CaCl<sub>2</sub> (12,28±0,85<sup>o</sup>C) на 4,2<sup>o</sup>C була достовірно нижчою, ніж в 0,9 % NaCl (16,43±0,51<sup>o</sup>C) (p<0,001). Починаючи з п'ятої до десятої хвилини, в розчині 10 % CaCl<sub>2</sub> на всіх контрольних глибинах середні температури були статистично значимо нижчими в порівнянні з такими в 0,9 % NaCl (p<0,001). Зокрема, середня температура в розчині 10 % CaCl<sub>2</sub> (-74,44±1,28 <sup>o</sup>C) на відстані 3 мм від кріоаплікатора була на 10,8 <sup>o</sup>C нижчою, ніж в 0,9 % NaCl (-63,97±1,02 <sup>o</sup>C), 8 мм – на 9,9 <sup>o</sup>C (-44,43±1,43 <sup>o</sup>C і -34,56±1,10 <sup>o</sup>C відповідно, p<0,001), 13 мм – на 10,9 <sup>o</sup>C (-24,31±1,41 <sup>o</sup>C і -13,40±1,01 <sup>o</sup>C відповідно, p<0,001) і на відстані 18 мм – на 11,4 <sup>o</sup>C (-9,73±0,88 <sup>o</sup>C і 1,70±0,78 <sup>o</sup>C відповідно, p<0,001) (див.табл. 2, рис. 3-4).

Таблиця 1  
Середні показники температур в розчинах 0,9 % NaCl та 10 % CaCl<sub>2</sub> на контрольних глибинах при заморожуванні *in vitro* впродовж 10 хвилин

Глибина	Температура (°C)		P	95% Довірчі межі	
	0,9 % NaCl	10 % CaCl <sub>2</sub>		нижня	верхня
8мм	-15,3±1,95	-19,6±2,56	0,19	-2,07	10,61
13мм	-0,7±1,33	-6,6±1,85	0,01	1,41	10,37
18мм	9,05±0,82	1,3±1,18	0,000	4,94	10,61

Таблиця 2

Середні значення температур в розчинах 0,9 % NaCl та 10 % CaCl<sub>2</sub> на контрольних глибинах та їх статистичні відмінності в залежності від часу експозиції *in vitro*

Глибина	Час, хв	Температура (°C)		P	95% Довірчі межі	
		0,9 % NaCl	10 % CaCl <sub>2</sub>		нижня	верхня
3мм	0-5	-17,19±2,33	-8,87±3,31	0,042	-16,34	-0,31
	5-10	-63,97±1,02	-74,44±1,28	0,000	7,22	13,72
8мм	0-5	3,84±1,27	5,16±1,84	0,557	-5,75	3,12
	5-10	-34,56±1,10	-44,43±1,43	0,000	6,29	13,44
13мм	0-5	11,97±0,78	11,12±1,06	0,524	-1,77	3,45
	5-10	-13,40±1,01	-24,31±1,41	0,000	7,47	14,34
18мм	0-5	16,43±0,51	12,28±0,85	0,000	2,19	6,11
	5-10	1,70±0,78	-9,73±0,88	0,000	9,09	13,76

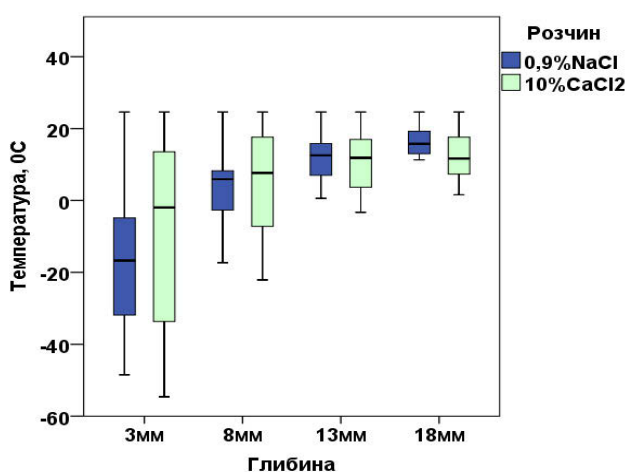


Рис 3. Медіани та міжквартильний розмах значень температурних показників в досліджуваних розчинах на контрольних глибинах в перші 5 хвилин експозиції

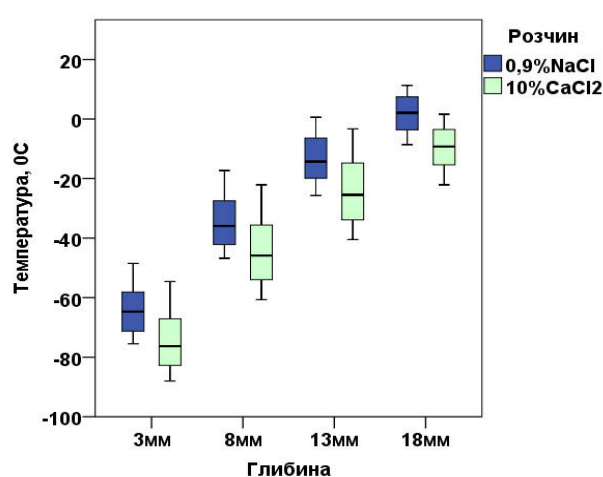


Рис 4. Медіани та міжквартильний розмах значень температурних показників в досліджуваних розчинах на контрольних глибинах з 5 по 10 хвилину експозиції

Аналіз результатів вивчення особливостей динаміки низькотемпературних показників на дискретних відстанях від кріоаплікатора показав, що в розчині 10 % CaCl<sub>2</sub> процеси заморожування перебігають більш ефективно, порівняно з 0,9 % NaCl, що визначає доцільність для подальшого його застосування в експериментальних дослідженнях у якості агенту, що може потенціювати кріогенний вплив на біологічні тканини.

## ВИСНОВОК

Отримані результати свідчать, що 10 % розчин кальцію хлориду може потенціювати процеси замо-

рожування *in vitro*. Тому його доцільно використовувати з метою подальшої розробки способів підвищення ефективності кріодеструкції *in vivo*.

**Конфлікт інтересів.** Автори даної статті не мають конфлікту інтересів, який може сприйматись таким, що може завдати шкоди неупередженості статті

**Джерела фінансування.** Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Застосування кріохірургічних технологій в комплексному лікуванні пухлин гепатопанкреатодуоденальної зони», № держреєстрації 116U00490I; 2016-2018 рр., що виконувалась на кафедрі загальної хірургії №1 НМУ імені О.О. Богомольця і фінансувалось МОЗ України.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Чжао А.В., Ионкин Д.А., Жаворонкова О.И., Шуракова А.Б., Кунгурцев С.В. Комбинация методов локальной деструкции при первичном и метастатическом раке печени // Российский онкологический журнал. 2014. Т. 19, № 4. С. 53-54. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kombinatsiya-metodov-lokalnoy-destruktsii-pri-pervichnom-i-metastaticheskom-rake-pecheni>
2. Дронов О.І., Хоменко Д.І., Бакунець П.П., Тетеріна В.В. Температурні показники після криовпливу, потенційованого дистильованою водою, на експериментальній моделі печінки свині за умов відсутності спланхнічного кровотоку // Probl Cryobiol Cryomed. 2017. Т. 27, № 4. С. 348-355. <https://doi.org/10.15407/cryo27.04.348>
3. Дронов А.И. Ковалская И.А., Хоменко Д.И., Жарков А.Я., Лещенко В.М., Крутько О.А. и др. Термометрия процесса локального криовоздействия в биологической ткани на дискретных глубинах: разработка комплекса измерительного интраоперационного термопарного четырехканального (КИИТ-4) // Хирургия. Восточная Европа. 2018. Т. 7, № 1. С. 21-27. Режим доступа: [http://surgery.recipe.by/ru/?editions=2018-tom-7-n-1-2&group\\_id=item\\_8&article\\_id=line\\_0](http://surgery.recipe.by/ru/?editions=2018-tom-7-n-1-2&group_id=item_8&article_id=line_0)
4. Шафранов В.В. Механизмы разрушения биологических тканей при локальном криовоздействии // Вестник РАЕН. 2012. № 1. С. 68-77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23715960>
5. Щит Н.М., Міхановський О.А., Казмірук О.В. Можливості застосування низьких температур в онкології // УРЖ. 2010. Т. 18, № 4. С. 467-474. Т. 178, № 3. С. 243-266. Режим доступа: [http://medradiologia.org.ua/assets/files/arch/2010/4/p467\\_473.pdf](http://medradiologia.org.ua/assets/files/arch/2010/4/p467_473.pdf)
6. Жмакин А.И. Физические основы криобиологии // Успехи физических наук. 2008. Т. 178, № 3. С. 23-25. DOI: 10.3367/UFNr.0178.200803b.024 3. Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2014. Vol. 19, No. 4. P. 53-54. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kombinatsiya-metodov-lokalnoy-destruktsii-pri-pervichnom-i-metastaticheskom-rake-pecheni> [In Russian].
2. Dronov O.I., Khomenko D.I., Bakunecj P.P., Teterina V.V. Temperaturni pokaznyky pislja kriovplyvu, potencijovanogho dystyljovanoju vodoju, na eksperymentalnij modeli pechinky svyni za umov vidsutnosti splankhnicnogho krovotoku [Temperature changes during cryoeffect potentiated with distilled water assessed in porcine liver model without splanchnic blood flow] // Probl Cryobiol Cryomed. 2017. Vol. 27, No. 4. P. 348-355. <https://doi.org/10.15407/cryo27.04.348> [in Ukrainian]
3. Dronov, A.I., Kovalskaja, I.A., Homenko, D.I., Zharkov, A.Ja., Leshhenko, V.M., Krutko, O.A. et al. Termometrija processa lokalnogo kriovozdejstvija v biologicheskoj tkani na diskretnyh glubinah: razrabotka kompleksa izmeritelnogo intraoperacionogo termoparnogo chetyrehkanalnogo (KIIT-4) [Thermometry of the process of local cryoinfluence in biological tissue at discrete depths: development of a complex of measuring intraoperative four-channel thermocouple (KIIT-4)] // Hirurgija. Vostochnaja Yevropa. 2018. Vol. 7, No. 1. P. 21-27. Available at: [http://surgery.recipe.by/ru/?editions=2018-tom-7-n-1-2&group\\_id=item\\_8&article\\_id=line\\_0](http://surgery.recipe.by/ru/?editions=2018-tom-7-n-1-2&group_id=item_8&article_id=line_0) [In Russian]
4. Shafranov V.V. Mehanizmy razrushenija biologicheskikh tkanej pri lokalnom kriovozdejstvii [The mechanism of destruction of biological tissue at a local cryodestruction] // Vestnik RAEN. 2012. No. 1. P. 68-77. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23715960> [In Russian]
5. Shchit N.M., Mihanovskij O.A., Kazmiruk O.V. Mozhlivosti zastosuvannja nizkih temperatur v onkologii [The capabilities of low temperature application in oncology] // Ukrainskij radiologichnij zhurnal. 2010. Vol. 18, No. 1. P. 467-473. Available at: [http://medradiologia.org.ua/assets/files/arch/2010/4/p467\\_473.pdf](http://medradiologia.org.ua/assets/files/arch/2010/4/p467_473.pdf) [In Ukrainian]
6. Zhmakin A.I. Fizicheskie osnovi kriobiologii [Physical aspects of cryobiology] // Uspehi fizicheskikh nauk. 2008. Vol. 178, No. 3. P. 23-25. DOI: 10.3367/UFNr.0178.200803b.024 3 [In Russian]

## REFERENCES

1. Chzhao A.V., Ionkin D.A., Zhavoronkova O.I., Shurakova A.B., Kungurcev S.V. Kombinacija metodov lokalnoj destrukcii pri pervichnom i metastaticheskom rake pecheni [Combination of local destruction methods in primary and metastatic liver cancer] //

Отримано: 12.11.2018

## ДИНАМИКА ЗАМОРОЖИВАНИЯ 10 % РАСТВОРА ХЛОРИДА КАЛЬЦИЯ ЖИДКИМ АЗОТОМ *IN VITRO*

<sup>1</sup>Дронов А.И., <sup>1</sup>Ковальская И.А., <sup>1</sup>Козачук Е.С., <sup>2</sup>Лукьянова Н.Ю., <sup>1</sup>Хоменко Д.И., <sup>1</sup>Бакунец П.П.

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, Киев, Украина

<sup>2</sup>Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии

имени Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

**Актуальность.** Криохирургический метод - метод локального воздействия сверхнизких температур, с целью полной деструкции патологического очага. На сегодня, вопрос радикальности криохирургического метода остается открытым, в связи с невозможностью достичь летальных для опухолевых клеток температур в наиболее удаленных от криоапликатора участках очага. В связи с чем продолжают попытки усовершенствования криодеструкции, путем разработки методик потенцирования цитодеструктивного эффекта сверхнизких температур, в частности, их сочетанием с химическими агентами.

**Целью** исследования было установить особенности изменений температурных показателей при замораживании 10 % раствора CaCl<sub>2</sub> по сравнению с 0,9 % NaCl *in vitro*.

**Материалы и методы.** Изменения низкотемпературных показателей в растворах 10% CaCl<sub>2</sub> и 0,9% NaCl измеряли на контрольных глубинах 3, 8, 13 и 18 мм с помощью комплекса измерительного термопарного четырехканального «КИИТ-4». Для заморозки использовали криоинструмент оригинальной конструкции. Криоагент - жидкий азот (температура -180°C). Фиксацию температурных показателей осуществляли в течение 10-минутной экспозиции жидкого азота.

**Результаты.** Во время криогенного воздействия в течение 10 минут на глубине 13 и 18мм от криоапликатора средние температуры в CaCl<sub>2</sub> были достоверно ниже, чем 0,9% NaCl (p <0,05). На контрольных глубинах, начиная с 5 и до 10 минуты экспозиции, в CaCl<sub>2</sub> температуры были достоверно ниже по сравнению с 0,9 % NaCl (p <0,001).

**Вывод.** CaCl<sub>2</sub> может потенцировать процессы замораживания *in vitro* и может использоваться для дальнейшей разработки способов повышения эффективности криодеструкции *in vivo*.

**Ключевые слова:** криодеструкция, локальное криовоздействие, потенцирование криодеструкции, 10% раствор кальция хлорида.

## FREEZING DYNAMICS 10% CALCIUM CHLORIDE SOLUTION WITH LIQUID NITROGEN *IN VITRO*

<sup>1</sup>Dronov O.I., <sup>1</sup>Kovalska I.O., <sup>1</sup>Kozachuk Ye.S., <sup>2</sup>Lukyanova N.Yu., <sup>1</sup>Khomenko D.I., <sup>1</sup>Bakunets P.P.

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology,

National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

[lizakozachuk@gmail.com](mailto:lizakozachuk@gmail.com)

**Relevance.** Cryosurgical method is method of ultra-low temperatures local application for complete destruction of the pathological focus.

Nowadays, question of cryosurgery radicality remains unsolve, because of inability to achieve lethal for tumor cells temperatures in depth from cryoapplicator. That's why, attempts of cryodestruction improving are still keep going by developing methods of ultra-low temperatures cytodestructive effect potentiation, particularly, by their combination with chemical agents.

**Objective** of the study was to determine the peculiarities of changes in temperature indices 10 % CaCl<sub>2</sub> solution freezing in comparison with 0,9 % sodium chloride solution (0,9 % NaCl) *in vitro*.

**Materials and methods.** Dynamic of low-temperatures changes were measured at control depths of 3, 8, 13, and 18 mm in 10% CaCl<sub>2</sub> and 0.9% NaCl solutions by a four-channel measuring thermocouple complex KIIT-4. Cryo-tool of the original design was used for freezing. Cryoagent - liquid nitrogen (temperature -180°C). The temperature indices were detected during 10-minute exposure to liquid nitrogen.

**Results.** During cryogenic exposure for 10 minutes at a distance of 13 and 18 mm from the cryoprobe, the mean temperatures in 10 % CaCl<sub>2</sub> were significantly lower than 0,9 % NaCl (p <0,05). At control depths from 5th and 10th minute of exposure in 10 % CaCl<sub>2</sub> the temperatures were significantly lower than 0,9 % NaCl (p <0,001).

**Conclusion.** Consequently, 10 % CaCl<sub>2</sub> can potentiate *in vitro* freezing processes and can be used to further improve cryosurgery efficiency *in vivo*.

**Key words:** cryodestruction, local cryoeffect, enhancement of cryodestruction, 10 % solution of calcium chloride

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2018.04>  
УДК547.455.623:615:015:615.272

## ВИЗНАЧЕННЯ АКТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ЕКСПЕРИМЕНТАХ НА ЩУРАХ ПРИ ШВИДКІСНОМУ ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ

*Сорокопуд К.Ю.,*

*Зайченко Г.В. (ORCID 0000-0002-3506-4800),*

*Горчакова Н.О.*

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна*

*[bog95voloshin@gmail.com](mailto:bog95voloshin@gmail.com)*

Рецензент: проф. Хайтович М.В.

**Актуальність.** Глюкозаміну гідрохлорид, як лікарський засіб, впроваджується у різні галузі медицини. Визначені його фригидо- та кардіопротекторні властивості, однак досі не визначені його актопротекторні характеристики. Існує необхідність обґрунтування доцільності застосування глюकोзаміну гідрохлориду в якості метаболітного та метаболітотропного засобу, як такого, що поліпшує працездатність та прискорює процеси відновлення в екстремальних умовах та при фізичному навантаженні.

**Мета.** Дослідити можливі актопротекторні властивості глюкозаміну гідрохлориду в експерименті на щурах при швидкісному фізичному навантаженні.

**Матеріали та методи.** Експерименти виконані на 35 білих щурах самців лінії Вістар, масою 180-200 г. Швидкісне навантаження створювали шляхом бігу щурів на тредбані зі швидкістю руху стрічки 42 м/хв та за тестом «плавання з додатковим навантаженням до повного виснаження». Глюкозаміну гідрохлорид вводили до навантаження внутрішньошлунково у дозі 50 мг/кг за допомогою зонду протягом 10 днів. Під тіопентал-натрієвим наркозом проводили декапітацію, вилучали міокард, печінку, скелетний м'яз, в яких визначали вміст компонентів прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу (рівень ПОЛ-дієнових кон'югатів (ДК), вторинних малонових діальдегідів (МДА), активність ферментів супероксиддисмутази (СОД), каталази).

**Результати.** Введення глюкозаміну гідрохлориду подовжувало у щурів час плавання на 59 % та тривалість бігу на 52 %, що свідчить про адаптивний та актопротекторний вплив засобу. При фізичному навантаженні без застосування актопротектору спостерігається зростання рівня показників перекисного окиснення ліпідів (ДК, МДА) та зниження активності ферментів антиоксидантного захисту (СОД, каталази). Однак, при використанні глюкозаміну гідрохлориду знижується рівень показників перекисного окиснення ліпідів (ДК, МДА) та підвищується рівень показників антиоксидантного захисту (СОД, каталази), що доводить його актопротекторні властивості. Отже, глюкозаміну гідрохлорид запобігає зміні показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, що пояснюється наявністю у нього мембранотропні і антиоксидантної дії.

**Висновки.** Глюкозаміну гідрохлорид має актопротекторні властивості. Реалізація актопротекторної дії може бути опосередкована завдяки антиоксидантному впливу.

**Ключові слова:** глюкозаміну гідрохлорид, фізичне навантаження, прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз, актопротекторна дія.

В умовах надмірних фізичних навантажень при екстремальних і стресових ситуаціях з метою запобігання порушення функцій та підвищення адаптивних можливостей організму рекомендовано застосування метаболітних та метаболітотропних засобів, які поліпшують працездатність та прискорюють процеси відновлення в екстремальних умовах. У метаболітних та метаболітотропних препаратів в системі стресопротекції встановлені актопротекторні властивості. Актопротектори – це препарати, які пришвидшують розумові процеси, зміцнюють організм при фізичних навантаженнях, не збільшуючи при цьому використання кисню. Ці засоби відносять до субкласу адаптогенів, що грають значну роль у посиленні фізичних і захисних

можливостей організму [5]. До актопротекторів належать похідні бурштинової кислоти, мельдоній, тивортин, ангіолін та інші препарати [2, 3]. До групи метаболітотропних препаратів належить глюкозаміну гідрохлорид, що має мембраностабілізуючі, протизапальні, антиоксидантні, імунотропні властивості, регулюючий вплив на репродуктивну систему. Також була виявлена у глюкозаміну гідрохлориду кардіопротекторна дія внаслідок нормалізації процесу надходження і розподілу кальцію в субклітинних структурах кардіоміоцитів. Для глюкозаміну гідрохлориду також характерні фригидопротекторні властивості, ця сполука нормалізує артеріальний тиск і ритм скорочень при холодовій травмі [1]. Наявність у глюкозаміну гідрохлориду



антиоксидантних та інших метаболітотропних ефектів стало підставою щодо прогнозування у нього актопротекторних властивостей.

**Мета:** дослідити можливість актопротекторних властивостей глюкозаміну гідрохлориду в експериментах на щурах при швидкісному фізичному навантаженні.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди виконані на 35 білих щурах-самцях лінії Вістар, масою 180-200 г. Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні віварію при вільному доступі до води, достатній вологості та температурному режимі 22-23°C. Дослідження проведені згідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001), не суперечать положенням «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Максимальне швидкісне навантаження моделювали двома способами: у вигляді бігу щурів на лійному тредбані зі швидкістю руху стрічки 42 м/хв до повного виснаження; 2) у тесті «плавання з додатковим навантаженням», що складало 10 % від маси тіла, у басейні за температури води 25-37°C.

Перед навантаженням щурам вводили глюкозаміну гідрохлорид в дозі 50 мг/кг внутрішньошлунково. Тривалість введення глюкозаміну гідрохлориду – протягом 10 днів.

Декапітацію тварин проводили під тіопентал-натрієвим наркозом (40 мг/кг). Забирали тканини для дослідження: вилучали міокард, печінку, скелетний м'яз.

У вилучених тканинах визначали первинні і вторинні активні продукти тіобарбітурової кислоти (ТБК): ПОЛ-дієнові кон'югати (ДК) і вторинні малонові діальдегіди (МДА), а також визначали активність антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази (СОД) та каталази. Ці визначення проводили за методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України [4].

Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики. Усі наведені дані представлені у вигляді середнього арифметичного ± стандартна помилка середнього арифметичного. Відмінності вважалися статистично достовірними, якщо величина р була меншою 0,05. Розрахунки проводили на персональному комп'ютері з використанням програм «Excel», «Statistica».

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати впливу глюкозаміну гідрохлориду на тривалість виконання щурами максимального швидкісного фізичного навантаження наведені в таблиці 1.

**Таблиця 1**  
Вплив глюкозаміну гідрохлориду в дозі 50 мг/кг на тривалість бігу на тредбані і на тривалість плавання у щурів (n=7)

Умови експерименту	Тривалість бігу на тредбані, (M ± m), хв	Тривалість плавання, (M ± m), хв
Контроль	5,24±0,29	52±2,8
Глюкозаміну гідрохлорид	7,97±0,37 <sup>x</sup>	83 ±4,2 <sup>x</sup>

Примітка: <sup>x</sup> p<0,05 порівняно зі значеннями контрольних щурів

**Таблиця 2**  
Вплив глюкозаміну гідрохлориду в дозі 50 мг/кг на вміст показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в тканинах щурів в умовах фізичного навантаження (бігу), (M ± m)

Показник гомеостазу, одиниці вимірювання	Досліджувані тканини	Умови забору тканин		
		Інтактні щури (n=7)	Після бігу (n=7)	Після введення глюкозаміну гідрохлорид + біг (n=7)
МДА, мкмоль/кг	Міокард	30,1±2,2	40,8±2,5 <sup>x</sup>	28,9 ±2,3 <sup>xx</sup>
	Скелетний м'яз	35,3±1,4	42,8±1,2 <sup>x</sup>	32,1±1,9 <sup>xx</sup>
	Печінка	38,1±2,1	46,89±1,8 <sup>x</sup>	39,2±2,3 <sup>xx</sup>
ДК, ум. ОД/г	Міокард	0,32±0,02	0,49±0,04 <sup>x</sup>	0,3±0,03 <sup>xx</sup>
	Скелетний м'яз	0,33±0,03	0,42±0,02 <sup>x</sup>	0,29±0,06 <sup>xx</sup>
	Печінка	0,34±0,02	0,42±0,03 <sup>x</sup>	0,32±0,01 <sup>xx</sup>
СОД, 10 <sup>4</sup> ум ОД/кг	Міокард	34,6±1,1	28,2±1,2 <sup>x</sup>	36,4±2,1 <sup>xx</sup>
	Скелетний м'яз	31,6±1,5	22,1±1,8 <sup>x</sup>	33,4±1,5 <sup>xx</sup>
	Печінка	29,0±1,5	20,3±1,6 <sup>x</sup>	34,2±1,7 <sup>xx</sup>
Каталаза, кат/кг	Міокард	15,3±0,4	12,3±0,2 <sup>x</sup>	11,8±0,9 <sup>xx</sup>
	Скелетний м'яз	17,9±1,4	13,3±1,2 <sup>x</sup>	19,8±1,1 <sup>xx</sup>
	Печінка	19,4±1,8	13,8±1,8 <sup>x</sup>	20,5±1,7 <sup>xx</sup>

Примітки:

<sup>x</sup> p<0,05 порівняно з інтактними тваринами;

<sup>xx</sup> p<0,05 порівняно з тваринами при фізичному навантаженні (бігу).

З таблиці 1 видно, що глюкозаміну гідрохлорид подовжує тривалість бігу тварин на 52 %, а тривалість плавання – на 59 %. Ці дані стверджують про наявність у сполуки актопротекторних властивостей.

У зв'язку з тим, що в попередніх дослідженнях встановили, що фригидо- та стресопротекторні ефекти глюкозаміну гідрохлориду залежать від його антиоксидантної дії, було доцільним дослідити вплив цієї сполуки на показники прооксидантного-антиоксидантного гомеостазу в міокарді, скелетному м'язі, печінці (також при 10-денному її введенні). Для цієї цілі використали 21 щура, яких розподілили на 3 групи. Гомеостаз у вказаних тканинах досліджували у інтактних тварин (n=7), у тварин після фізичного навантаження (бігу) (n=7) та у тварин, яким попередньо, перед фізичним навантаженням (бігом) вводили глюкозамін гідрохлориду (n=7) (табл. 2).

Отримані дані свідчать про те, що після бігу на тредбані зростають процеси утворення ТБК-активних продуктів: первинних ДК та вторинних МДА в міокарді, печінці, скелетних м'язах. Одночасно ідентифікується падіння активності антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази та каталази. Швидкісне фізичне навантаження впливає на процеси лабільності клітинних ферментів, у той час як адаптивне зменшення активності антиоксидантної системи сприяє розвитку ліпідної пероксидації. Завдяки своїй антиоксидантній дії, глюкозаміну гідрохлорид гальмує процеси перекисного окиснення ліпідів за рахунок взаємодії з перекисними та іншими радикалами, які ініціюють процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Крім того, глюкозаміну гідрохлорид міг вплинути на структуру мембрани та полегшувати доступ кисню та ліпідів.

Таким чином, при швидкісному навантаженні (біг, плавання) глюкозаміну гідрохлорид в дозі 50 мг/кг проявляє актопротекторну дію, запобігаючи зменшенню часу бігу і плавання. Також запобігає порушенню показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в організмі.

Альтернативним механізмом дії глюкозаміну гідрохлориду може бути стимуляція утворення андрогенів (через те для експерименту обрали щурів-самців) та посилення вуглеводного обміну (пентозофосфатного циклу, зокрема).

## ВИСНОВКИ

Наведені дані доводять наявність актопротекторних властивостей глюкозаміну гідрохлориду. Реалізація актопротекторної дії відбувається завдяки антиоксидантному впливу.

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

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

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бондарев Є.В., Штриголь С.Ю. Вплив препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на артеріальний тиск і показники ЕКГ за умов експериментальної холодової травми // Фармакологія та лікарська токсикологія. 2017. № 6. С. 31-36. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt\\_2017\\_6\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt_2017_6_5).
2. Горчакова Н.О., Нагорна О.О., Беленічев І.Ф., Чекман І.С. Кардіопротекторний вплив метаболіто-тропних засобів при фізичному навантаженні інтактних щурів та на фоні коронарспазму // Український журнал медицини, біології та спорту. 2018. Т. 3, № 5. С. 31-35. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs\\_2018\\_3\\_5\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2018_3_5_7).
3. Гунина Л.М., Винничук Ю.Д., Дмитриев А.В., Высочина Н.Л., Безуглая В.В., Носач Е.В. Тивортин аспартат: новий безпечний і ефективний фармакологічний препарат для стимуляції работоспособности спортсменов // Український журнал медицини, біології та спорту. 2017. № 3. С. 229-244. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs\\_2017\\_3\\_42](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2017_3_42).
4. Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Нагорна О.О., Горчакова Н.О., Лук'ячук В.Д., Бухтіярова Н.В., Горбачова С.В., Сирова Г.О. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції: методичні рекомендації / Київ, 2016. 93 с. Режим доступу: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/15026>.
5. Sergiy Oliynyk, Seikwan Oh. Actoprotective effect of ginseng: improving mental and physical performance / J Ginseng Res. 2013. 37 (2): 144-166. doi: 10.5142/jgr.2013.37.144

Отримано: 12.12.2018

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ ПРИ СКОРОСТНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

*Сорокопуд К.Ю., Зайченко А.В., Горчакова Н. А.*

*Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев Украина*

**Актуальность.** Глюкозамина гидрохлорид, как лекарственное средство, внедряется в различные отрасли медицины. Определены его фригидо- и кардиопротекторные свойства, однако до сих пор не определены его актопротекторные характеристики. Существует необходимость обоснования целесообразности применения глюкозамина гидрохлорида в качестве метаболитного и метаболитотропного средства, как такого, которое улучшает работоспособность и ускоряет процессы восстановления в экстремальных условиях и при физической нагрузке.

**Цель.** Исследовать возможные актопротекторные свойства глюкозамина гидрохлорида в эксперименте на крысах при скоростной физической нагрузке.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на 35 белых крысах самцах линии Вистар массой 180-200 г. Скоростные нагрузки создавали путём бега крыс на тредбане со скоростью движения ленты 42 м/мин и в тесте «плавание с дополнительной нагрузкой до полного истощения». Глюкозамина гидрохлорид вводили до нагрузки внутривентрикулярно в дозе 50 мг/кг с помощью зонда в течение 10 дней. Под тиопентал-натриевым наркозом проводили декапитацию, изымали миокард, печень, скелетные мышцы, в которых определяли содержание компонентов прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза (уровень ПОЛ-диеновых конъюгатов (ДК), вторичного малонового диальдегида (МДА), активность ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы).

**Результаты.** Введение глюкозамина гидрохлорид удлиняло у крыс время плавания на 59 % и продолжительность бега на 52 %, что свидетельствует об адаптивном и актопротекторном влиянии средства. Во время скоростной нагрузки бегом, без применения актопротектора, растёт уровень показателей перекисного окисления липидов (ДК, МДА) и снижается активность ферментов антиоксидантной защиты (СОД, каталазы). Однако, при использовании глюкозамина гидрохлорида снижается уровень показателей перекисного окисления липидов (ДК, МДА) и повышается уровень показателей антиоксидантной защиты (СОД, каталазы), что доказывает его актопротекторные свойства. Итак, глюкозамина гидрохлорид предотвращает изменение показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, что объясняется наличием у него мембранотропного и антиоксидантного действия.

**Выводы.** Глюкозамина гидрохлорид имеет актопротекторные свойства. Реализация актопротекторного действия может быть опосредовано благодаря антиоксидантному действию.

**Ключевые слова:** глюкозамина гидрохлорид, физическая нагрузка, прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз, актопротекторное действие.

## DETERMINATION OF THE ACTUAL PROPERTIES OF GLUCOSAMIN HYDROCHLORIDE IN EXPERIMENTS WITH SUFFICIENTLY SPEED PHYSICAL LOADING

*Sorokopud K.Yu., Zaychenko G.V., Gorchakova N.O.*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine  
bog95voloshin@gmail.com*

**Relevance.** Glucosamine hydrochloride, as a medicament, is introduced in various fields of medicine. Its frigidoid and cardioprotective properties have been determined, but its protective properties have not been determined yet. There is a need to substantiate the expediency of using glucosamine hydrochloride as a metabolic and metabolitotropic agent, as improving performance and accelerating recovery processes under extreme conditions and under physical stress.

**Objective.** Investigate possible acto-protective properties of glucosamine hydrochloride in an experiment on rats at high-speed physical activity.

**Materials and methods.** Experiments were performed on 35 white rats in males of the Wistar line, weighing 180-200 g. Rapid loading was created by running rats at Tredbani with a tape speed of 42 m / min and on the test “swimming with additional load to full exhaustion”. Glucosamine hydrochloride was administered intragastrically at a dose of 50 mg / kg using a probe for 10 days. Under the thiopental-sodium anesthesia, decapitations were performed, myocardial, liver, and skeletal muscle were removed, in which the content of the components of prooxidant-antioxidant homeostasis (level of LO-diene conjugates (DK), secondary malonic dialdehydes (MDA), superoxide dismutase enzymes activity (SOD), catalase).

**Results.** Introduction of glucosamine hydrochloride lengthened swimming time in rats by 59% and running time by 52%, which indicates the adaptive and act-protective effect of the agent. During a high-speed run, without the use of an actoprotector, the level of lipid peroxidation (DC, MDA) increases and the activity of antioxidant protection enzymes (SOD, catalase) decreases. However, when using glucosamine hydrochloride, the level of lipid peroxidation (DC, MDA) decreases and the level of antioxidant protection (SOD, catalase) increases, which proves its act-protective properties. So, glucosamine hydrochloride prevents a change in the indices of prooxidant-antioxidant homeostasis, which is explained by the presence of a membranotropic and antioxidant effect in it.

**Conclusions.** Glucosamine hydrochloride has its protective properties. The implementation of the actoprotective action may be mediated due to antioxidant effects.

**Key words:** glucosamine hydrochloride, physical activity, prooxidant antioxidant homeostasis, actoprotective effect.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2018.05>  
УДК 616-001.17-001.4-003.9:616.153.455-008.61:611-018.46

## ДИНАМІЧНІ ЗМІНИ КЛІТИННОГО СКЛАДУ КІСТКОВОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ЗАГОЄННІ ОПІКОВОЇ РАНИ В НОРМІ ТА ЗА УМОВ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

*Рижко І.М., (ORCID 0000-0003-0588-7969),*

*Напрус Л.В. (ORCID 0000-0002-0416-2600)*

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

*Lnatrus777@gmail.com*

Рецензент: чл.-кор. Чайковський Ю.Б.

**Актуальність.** Вивчення потенціалу гемопоетичних попередників сьогодні набуває особливої актуальності у зв'язку із використанням гемопоетичних клітин як основного матеріалу трансплантації для лікування різних захворювань, в т. ч. трофічних язв при цукровому діабеті (ЦД).

**Мета:** вивчити динамічні коливання клітинного складу кісткового мозку (КМ) щурів за показниками мієлограми при загоєнні опікової рани в нормі та за умов гіперглікемії.

**Матеріали та методи.** Досліджували динаміку (3, 7, 14, 21 доба) гоєння опікової рани шкіри щурів лінії Вістар. Сформовано дві групи: без соматичної патології – група контролю (n=24), та з експериментальним стрептозоточиновим ЦД (n=24). Рівень глюкози в крові у щурів з ЦД –  $24,24 \pm 0,79$  ммоль/л проти  $8,03 \pm 0,4$  ммоль/л в контрольній групі. Під ефірним наркозом моделювали опік із використанням мідних пластин у вигляді еліпсу. Загальна площа опіку шкіри складала 18-20 % поверхні тіла. Дослідження мієлограми проводили за стандартним методом М. І. Арінкіна, матеріал кісткового мозку вимивали з дистального кінця стегнової кістки. Мазки фіксували етанолом і фарбували за Романовським-Гімзою. На кожному склі підраховували 500 клітинних елементів, визначали кількість клітин кожного виду і перераховували у відсотки. Мікроскопію проводили під імєрсією при збільшенні 100Ч10. Усі показники в динаміці загоєння порівнювали із показниками мієлограми, які були визначені в групі (n=12) здорових щурів, яким не відтворювався опік. Їх показники вважалися референтними значеннями (РЗ). Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету IBM SPSS Statistics 23.

**Результати.** В нормі загоєння рани супроводжується загальним підвищенням проліферації мієлоїдного зростка КМ із незначним пригніченням на 7 добу. Одночасно у всі терміни спостереження зменшується проліферація елементів еритроїдного походження КМ, але їх функціональна здібність і насиченість гемоглобіном залишається нормальною. Диференціювання клітинних елементів в КМ також підвищується, але має відмінність по термінах. До 3 доби активно диференціюються зрілі гранулоцити та моноцити. У 7 добу в складі КМ підвищується відносна кількість еозинофілів та базофілів. Вірогідно, такий перерозподіл відображає регуляцію відтворення клітин в КМ для їх виходу в периферичний кровоток та подальшої участі в процесі регенерації сполучної тканини, що забезпечує нормальне фізіологічне загоєння.

В умовах гіперглікемії спостерігається різниця у клітинному складі КМ вже на стадії загальних поліпотентних попередників: проліферація загальних клітин лімфоїдного походження зростає у 1,5 рази і за рахунок цього вміст мієлоїдного зростка знижується. На усіх термінах підвищується загальна проліферативна активність гранулоцитарних попередників. За рахунок цього у 1,5-2 рази зменшується диференціювання гранулоцитів. Особливо чутливим до гіперглікемії виявився рід базифілів та моноцитів, яких в КМ було у 1,5-2,8 рази менше, а динаміка змін у терміни спостереження також відрізнялася від контролю.

**Висновок.** Вплив гіперглікемії на потужність проліферації і активність диференціювання в кістковому мозку викликає перерозподіл клітинних елементів гемопоетичного походження, що відображається на кількості та функціональній спроможності клітин, які приймають участь в забезпеченні та регуляційному сигналінгу при регенерації сполучної тканини. Зміна відносного вмісту клітинних попередників в кістковому мозку та несвоєчасний вихід клітин з кісткового мозку в периферичну кров може зумовлювати порушення сценарію регенерації сполучної тканини та бути причиною трофічних виразок або незагоєні рани при цукровому діабеті.

**Ключові слова.** Мієлограма, проліферація, диференціювання, гемопоетичні стовбурові клітини

**Актуальність.** Сьогодні вивчення потенціалу клітин кісткового мозку (КМ) набуває особливої актуальності у зв'язку із використанням гемопоетичних попередників, як основного матеріалу трансплантації для лікування різних захворювань, в тому числі трофічних поразок при цукровому діабеті

(ЦД). Для України вивчення потенційних можливостей клітин КМ має найбільшу актуальність, оскільки 17.05.2018 року набув чинності Закон України «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині» [12].



Вважається, що соматичні клітини, які активно поділяються лише в ембріональному періоді, а пізніше втрачають таку можливість, можна замінити/стимулювати клітинами, взятими із пуповинної крові, що надає надію компенсувати такі стани, які сьогодні вважають невиліковними (безпліддя, хвороби Паркінсона та Альцгеймера та ін.) [5]. В той самий час активне використання стовбурових клітин наштовхується на серйозні перешкоди у вигляді подальшого неконтрольованого поділення, що призводить до малігнізації, саме тому процес використання стовбурових клітин продовжує ще активно вивчатися [2].

Стовбурові гемопоетичні клітини не втрачають своїх властивостей проліферувати все життя. В кістковому мозку знаходяться більшість гемопоетичних стовбурових клітин, але деякі клітини, які називаються стовбуровими клітинами периферичної крові, знаходяться у кровотоку. Вірогідно, вони можуть надавати пул уніпотентних клітин гемопоетичного походження для відтворення клітин сполучної тканини, які необхідні для репарації [7].

Кістковий мозок – це м'яка губчата речовина, яка знаходиться всередині кісток (хребці, ребра, грудина, плечовий пояс, тощо). КМ виробляє близько 500 мільярдів клітин крові. Цей процес – безперервний. Кістковий мозок містить незрілі стовбурові клітини – гемопоетичні, які відрізняються від ембріональних стовбурових клітин тим, що утворю-

ють кровоутворюючі стовбурові клітини, або один з трьох видів клітин крові: лейкоцити, тромбоцити, еритроцити.

В ембріології розрізняють тоті-, плюри-, мульти- та уніпотентні клітини, які відрізняються за своєю потенційною здібністю диференціюватися у будь-який тип клітин організму або розвиватися у всі типи клітин тільки в межах певного зародкового шару [8].

Згідно з сучасними уявленнями [9], в основі «генеалогічного дерева» всіх клітинних елементів крові лежить поліпотентна стовбурна клітина – гемоцитобласт – морфологічно схожа на лімфоцит. Основними властивостями гемопоетичних стовбурових клітин є здатність до проліферації (клітинного поділення) з подальшою диференціацією (розвитком) у певному напрямку. Стовбурні кровотворні клітини мають унікальну властивість – поліпотентність, тобто властивість диференціюватися в усі лінії гемопоезу (рис. 1).

Згідно сучасній унітарній теорії кровотворення [8], клітини умовно діляться на 6 класів. Клас 1 – представлений стовбуровими клітинами, основна маса яких (90 %) знаходиться в стані спокою клітинного циклу, і тільки біля 10 % із них діляться. Клас 2 – представлений поліпотентними клітинами, які дають початок лімфопоезу або мієлопоезу. Клас 3 – уніпотентні клітини-попередники дають поча-

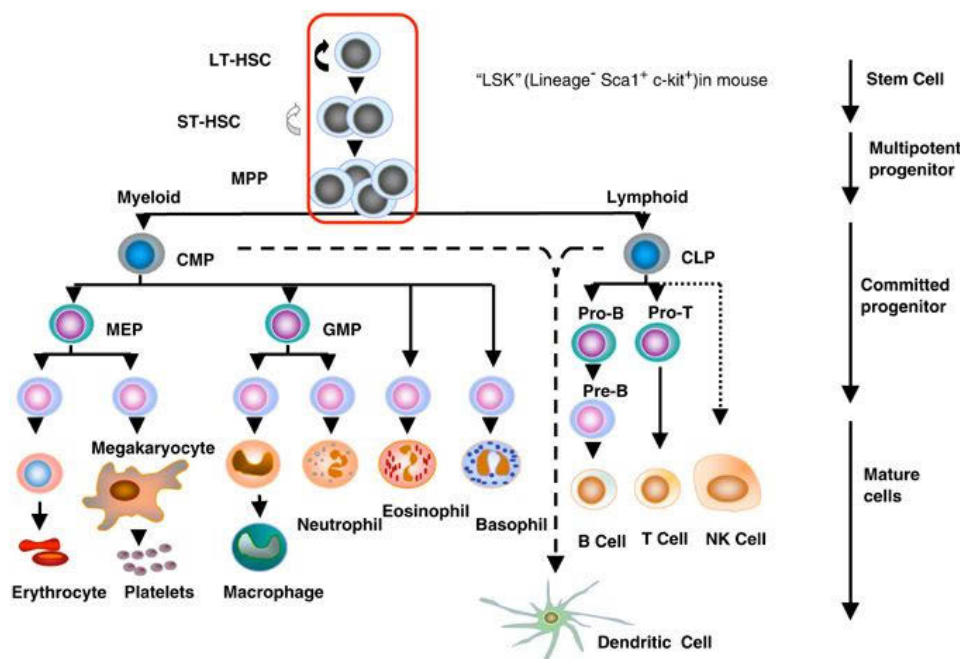


Рис. 1. Схема ієрархії гемопоетичних клітин.

LT-HSC (Hematopoietic Stem Cells) – MPP (Multipotent progenitor cells) – мультипотентні родоначальники; CMP (Common Myeloid Progenitor) – загальний мієлоїдний попередник; CLP – (Common Lymphoid Progenitor) лімфоїдний попередник; MEP (Megakaryocyte-Erythroid Progenitor) – попередники мегакариоцитів/еритроцитів; GMP – (Granulocyte-Macrophage Progenitor) попередник гранулоцитів/макрофагів.

ток одному певному ряду клітин: лімфоцитам, моноцитам, гранулоцитам (еозинофілам, базофілам, нейтрофілам), еритроцитам і тромбоцитам. Клітини, що належать до перших трьох класів, морфологічно не розрізняються, тому їх називають недиференційованими (або загальними) бластами. Клас 4 – клас морфологічно проліферуючі клітини, які можна морфологічно розрізнити. Вони дають початок рядам кровотворення. Клас 5 – представлений дозріваючими клітинами, назва яких починається префіксом “про” (перед): промієлоцит, пролімфоцит, промоноцит, промегакаріоцит та інші. Клас 6 – клас зрілих клітин периферійної крові, які не здатні до подальшої диференціації і мають обмежений життєвий цикл. В нормі клітини 1-5 класів знаходяться в кровотворних органах, і тільки клітини 6 класу мають здатність долати кістково-мозковий бар’єр і впливати в периферійну кров. Клітини, які утворюються в кістковому мозку, по мірі дозрівання рівномірно поступають у кров’яне русло для виконання своєї функції.

Під час травми в організмі клітини різних тканин пошкоджуються або гинуть, і за цих умов стовбурові клітини активуються, щоб відновити пошкоджені тканини [6]. Яскравим прикладом є пошкодження сполучної тканини, яка є вмістом великої кількості клітин кровотворного походження. Тому вивчення стану КМ, його проліферативної потужності і процесу диференціювання клітин на тлі процесів регенерації сполучної тканини має особливу актуальність.

**Мета:** вивчити динамічні коливання клітинного складу кісткового мозку (КМ) щурів за показниками мієлограми при загоєнні опікової рани в нормі та за умов гіперглікемії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження динаміки (3, 7, 14, 21 доба) гоєння опікової рани шкіри проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar масою 180-210 г. Групу контролю (n=24) склали тварини без соматичної патології. Тваринам моделювали опік шкіри та виводили із експерименту на вказані терміни (по 6 щурів). Стійку некориговану гіперглікемію моделювали в експерименті введенням тваринам стрептозоточину внутрішньоочередно одноразово в дозі 50 мг/кг не менше ніж за місяць до нанесення опіку шкіри. В експериментальну групу (n=24) були відібрані тварини за рівнем глюкози натще  $12,56 \pm 1,44$  ммоль/л проти  $5,31 \pm 0,27$  ммоль/л в контрольній групі. Вважали, що вказана модель надає підставу вивчати зміни в тканинах, які характерні для цукрового діабету (ЦД) 1 типу, тому групу визначили як «ЦД». Тваринам групи ЦД також моделювали опік шкіри та виводили із експерименту на вказані терміни (по 6 щурів). Усі показники в ди-

намці загоєння порівнювали із показниками мієлограми, які були визначені в групі (n=12) здорових щурів, яким не відтворювався опік. Їх показники вважалися референтними значеннями (РЗ) і група визначалась як «РЗ».

Усі маніпуляції з піддослідними тваринами проводили з дотриманням загальноприйнятих біоетичних норм гуманного поводження з лабораторними тваринами у відповідності до міжнародних та національних положень стосовно проведення експериментів із залученням тварин: «Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986); «Загальні етичні принципи проведення експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV (Україна, 2006), засідання Комісії з біоетики НМУ, протокол № 94 від 16.03.2016.

Для експериментального моделювання опіку напередодні, в умовах вільної поведінки, щурам оголювали прямокутну ділянку шкіри тулуба шляхом нанесення крему для депіляції з експозицією 4-5 хвилин. Шкіру після процедури обробляли фізіологічним розчином і антисептиком, при цьому вона була не пошкодженою, рівномірно гладенькою, без волосяного покриву. Наступного дня, на щурах під дією ефірного наркозу моделювали опік. Використовували дві мідні пластини у вигляді еліпсу, розміром 3,7x4,5 см і площею 0,0052 м<sup>2</sup>. Пластини витримували в окропі 10 хвилин і накладали одночасно симетрично на обидві оголені частини тіла щурів, з експозицією 10 секунд. Площу термічного ушкодження шкіри розраховували від площі поверхні тіла щура. Загальна площа опіку шкіри складала 18-20 % поверхні тіла, що є цілком достатнім для формування опіку II ступеня – дермального поверхневого опіку. Щурів виводили із експерименту шляхом декапітації після введення однократно внутрішньоочередно летальної дози тіопенталу натрію.

Дослідження мієлограми проводили за стандартною за методом [10]. Для отримання кісткового мозку відділяли стегнову кістку щура, відокремлювали її від м’яких тканин. Для приготування мазків матеріал кісткового мозку вимивали з дистального кінця стегнової кістки на знежирене предметне скло. Мазки фіксували етанолом і фарбували за Романовським-Гімзою. На кожному склі підраховували 500 клітинних елементів, визначали кількість клітин кожного виду і перераховували у відсотки. Мікроскопію проводили під імерсією при збільшенні 100x10.

Стандартом морфологічного дослідження кісткового мозку є підрахунок його формених елементів та відсоткове процентне співвідношення всіх кровотворних клітин кісткового мозку (мієлокаріо-

цітов). Оцінюють морфологічні особливості клітин, кінетику дозрівання і складають висновок по мієлограмі в цілому. Основними морфологічними особливостями клітини є такі критерії: розмір клітини, ядерно-цитоплазматичне співвідношення, колір цитоплазми та наявність зернистості, структура хроматину ядра, наявність у ньому ядерець. Підраховують всі мієлокаріоцити, що зустрічаються в полі зору, не менше 500 клітин в різних ділянках трьох або більше препаратів, реєструють їх число за допомогою лічильника та обчислюють відсоткове співвідношення кожного виду клітин. Підрахунок мегакаріоцитів в забарвлених мазках кісткового мозку проводиться окремо під малим збільшенням (10x10, 20x10), їх кількість не входить у вказане 100 % співвідношення.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету IBM SPSS Statistics 23. Для перевірки розподілу на нормальність використано критерій Шапіро-Уїлка. Середні значення в виборці вказували із стандартною похибкою та довірчим інтервалом 95 %. Порівняння показників на всіх термінах спостереження проводили шляхом множинного порівняння за критерієм Шеффе. Порівняння середніх значень між групами у відповідні терміни проводили за критерієм Стьюдента (програма MedStat).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Співвідношення клітинних елементів КМ за зростками, інтенсивність їх проліферативної активності, а головне, витриманість строків диференціювання клітин визначає потенційні можливості участі клітин периферичної крові та сполучної тканини в процесі загоєння рани (рис. 1). Тому для вивчення особливостей динаміки гемопоезу (в нормі та за умов експериментального ЦД) при наявності регенераційного вогнища в організмі ми проводили покрокове порівняння популяцій клітинних елементів,

які були визначені в мієлограмі, за певними морфологічними ознаками [10].

Найбільшу проліфераційну активність мають бласти, які визначають два головних зростка: СМР (Common Myeloid Progenitor) – клітин лейкоцитарного походження (або загальних мієлоїдних попередників), та СLP (Common Lymphoid Progenitor) – клітин лімфоїдного походження (рис. 2). При підрахунку вони в сумі складають 100 %, а їх співвідношення аналізують як лейкоеритробластичне. Пул СМР визначається як сума клітин, які мають морфологічні ознаки мієлоїдного зростка. Серед них найбільш численна група GMP (Granulocyte-Macrophage Progenitor) – гранулоцитарно-моноцитарні попередники, в якій ми визначили гранулоцитарні клітини на різних стадіях зрілості: групу незрілих (GRA1) та зрілих (GRA2) гранулоцитів КМ; МЕР (Megakaryocyte-Erythroid Progenitor) попередники мегакаріоцитів та еритроцитів. Також СМР є попередниками еозинофілів, базофілів (тканинних), тучних клітин і клітин моноцитарного зростка.

Головною морфологічною відзнакою клітин мієлоїдного ряду (GMP) є наявність в цитоплазмі зернистості, специфічної для певного виду клітин: нейтрофільну, еозинофільну і базофільну. Нейтрофільна зернистість рожево-фіолетового забарвлення, частіше пілоподібна, рясна, не завжди рівномірно заповнює цитоплазму. Еозинофільна зернистість однорідна за кольором, формою і розміром, велика, займає всю цитоплазму. У більш зрілих клітин має цегельно-рожевий колір (кетова ікра), в молодих еозинофілів має коричневий і буро-синій відтінок. Базофільна зернистість частіше фіолетового, рідше чорного кольору, неоднорідна за розміром і формою, зазвичай невеличка, розташовується на фоні ядра і по цитоплазмі. Клітини проліферуючого паростку GMP мають високе ядерно-цитоплазматичне співвідношення, клітини дозріваючого пулу вже

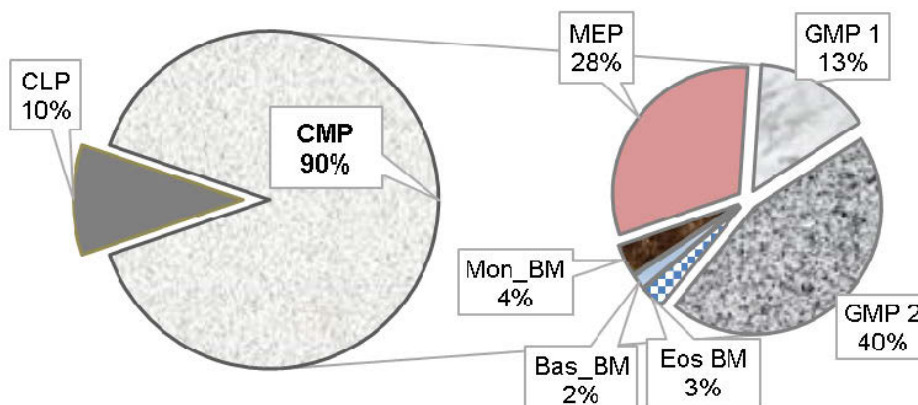


Рис. 2. Схема розподілу клітинних елементів при підрахунку мієлограмі в нормі у інтактних шурів (група P3).

мають сегментоване ядро. Моноцит КМ – це крупна клітина розміром до 20 мкм. Ядро світло-фіолетового кольору, може мати різну форму – круглу, овальну, підковоподібну, кільцевидну, у вигляді петлі, метелика, грибу, іноді може бути сегментованим. Структура хроматину крупно-сітчаста, петляста. Ядро займає більшу або рівну з цитоплазмою частину клітини. Цитоплазма сірувато-блакитна, димчаста, нерідко містить пиловидну азурофільну зернистість і вакуолі.

Серед blastів ми окремо відділили клітини зростка CLP. В нормі, при відсутності гематологічного захворювання, в КМ зустрічаються тільки зрілі лімфоцити. Відрізняються лімфоцити КМ розміром – вони найменші (до 10 мкм), їх ядро зазвичай кругле, овальне, іноді бобоподібне. Ядро має грубу структуру, частіше із грубих грудок базіхроматину і оксіхроматину, що складає враження глибокого. Ядро забарвлюється в темно- або світлофіолетовий колір, цитоплазма лімфоцита світло-синя з проясненням навколо ядра.

Ми проаналізували динаміку СМР та СLP у вказаних групах щурів (рис. 3).

У інтактних щурів без наявності рани (група РЗ) в КМ значно переважають загальні мієлоїдні попередники: СМР (89,5±1,5 %) проти СLP (10,5±0,4 %).

Опікова рана в КГ не викликає суттєвих змін кількості СМР. У всі терміни спостереження значення утримується біля 90 %, із незначним недостоірним зниженням на 7 добу до 86,55±2,19 %.

В групі ЦД кількість СМР має хвилюве коливання: підвищення на 3 та 14 добу до 89,75±2,74 %, та 86,03±2,07 %, із зниженням на 7 і 21 до 84,75±1,78 %, та 83,33±1,5 %. Достовірні

відмінності середніх показників загальних мієлоїдних попередників КМ в групах виявилися на 21 добу на рівні значимості  $p=0,041$ .

Відповідно, в КГ при виникненні пошкодження, кількість лімфоїдних попередників КМ достовірно ( $p<0,05$ ) підвищується лише на 7 добу до 13,5±0,9 % з у порівнянні зі значенням на 3 добу 10,5±0,4 %, але на 14 знову знижується до попереднього значення і залишається таким на 21 добу.

В групі ЦД динаміка вмісту СLP була хвилювою: вже на 3 добу 10,25±0,4 %, 7 добу – 15,25±1,8 %, 14 добу 14,16±1,4 %, 21 добу 16,6±1,3 %. У порівнянні із групою РЗ усі відмінності в динаміці 7, 14, 21 доба достовірні ( $p<0,05$ ). Відмінності в групах КГ та ЦД були статистично достовірні на 14 добу ( $p=0,03$ ), та 21 добу ( $p=0,003$ ).

Одже, в нормі при виникненні ранового вогнища в сполучній тканині на 7 добу виникає коливання клітинних елементів КМ вже на рівні загальних попередників СМР/СLP. Загоєння рани викликає функціональний перерозподіл: кількість мієлоїдних попередників зменшується відносно РЗ, а кількість лімфоїдних, відповідно, збільшується. Вже на 14 добу СМР/СLP кількість повертається до значень РЗ. Вважаємо, що це пов'язане із виходом нейтрофілів та моноцитів у периферичну кров, як ми показали у попередніх роботах [1].

В групі ЦД кількість мієлоїдних попередників є меншою відносно КГ у всі вказані терміни, і динаміка СМР хвилюва. Кількість лімфоїдних попередників в групі ЦД підвищується із максимальним зростанням на 21 добу.

Таким чином, за умов гіперглікемії потенціальною можливістю забезпечити пул клітин мієлоїдного

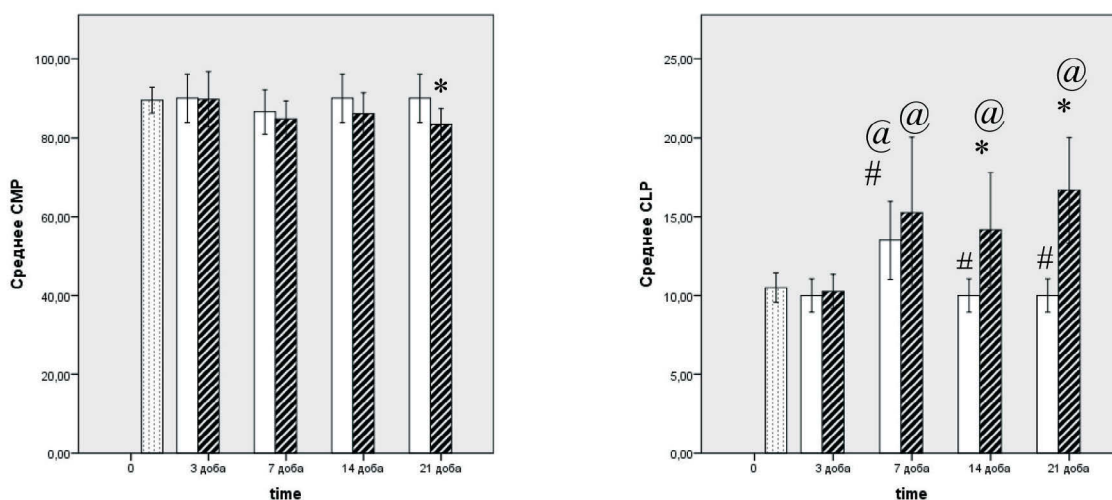


Рис. 3. Динаміка відносної кількості (%) клітинних елементів основних гемопоетичних зростків КМ: клітин лейкоцитарного походження (А) та клітин лімфоїдного походження (Б) в динаміці загоєння опікової рани.

Білі стовпчики – група контролю, посмуговані стовпчики – група ЦД, стовпчик з крапками – РЗ.

Примітка: \* - відмінність в групах КГ та ЦД у вказаний термін, # - відмінність в групі при порівнянні із попереднім терміном, @ - відмінність у порівнянні із РЗ.



ряду зменшується вже на рівні СМР/СЛР із переважанням проліфераційної активності загальних лімфоїдних попередників.

Наступним кроком роботи був аналіз клітин групи СМР, як найбільш численних та поліпотентних попередників із високим потенціалом до проліферації. В групі клітин еритроїдного ряду (МЕР) ми вивчали динаміку кількості бластів (рис. 4) та розраховували Індекс дозрівання еритрокаріоцитів, або «гемоглобінізації», як співвідношення гемоглобінізованих еритрокаріоцитів до всіх клітин еритроїдного ряду.

Створення опіку характеризувалося зниженням МЕР відносно РЗ. Вже на 3 добу у щурів КГ викликало достовірне зниження еритроїдних попередників у порівнянні з РЗ ( $28 \pm 1,3\%$ ) в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) до  $20,2 \pm 1,1\%$ , але потім відносна кількість

МЕР поступово достовірно зростала і на 14 добу ( $p < 0,05$ ) досягала значення  $27,5 \pm 1,6\%$ . Але к 21 добі знову зменшувалося до  $23,2 \pm 1,4\%$ .

В групі з ЦД показники клітин МЕР були збільшені в усі терміни дослідження у порівнянні з КГ і у порівнянні із РЗ ( $p < 0,05$ ). На 3 добу складало  $32,5 \pm 1,8\%$ , подальше підвищення спостерігалось на 7 та 14 добу до значень  $35,2 \pm 1,3\%$ .

Таким чином, в нормі опікова рана викликає зниження МЕР в КМ із поступовим підвищенням показників до РЗ, а на тлі ЦД показник МЕР також має тенденцію до підвищення на 7 і 14 добу, але показники в групі були достовірно вище, ніж в КГ та в групі РЗ.

Така різниця в динаміці МЕР, на наш погляд, дуже несподівана. Вірогідно, в нормі спостерігається зниження продукції МЕР за рахунок активності

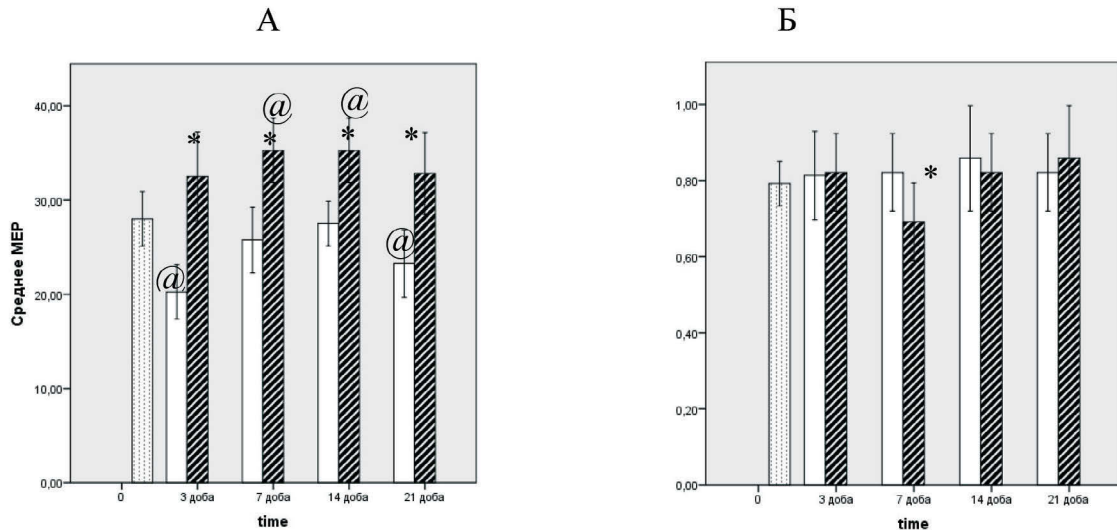


Рис. 4. Динаміка відносної кількості (%) клітинних елементів еритроїдного ряду КМ (А), та індексу гемоглобінізації еритрокаріоцитів (Б) в динаміці загоєння опікової рани. Позначення як на рис. 3.

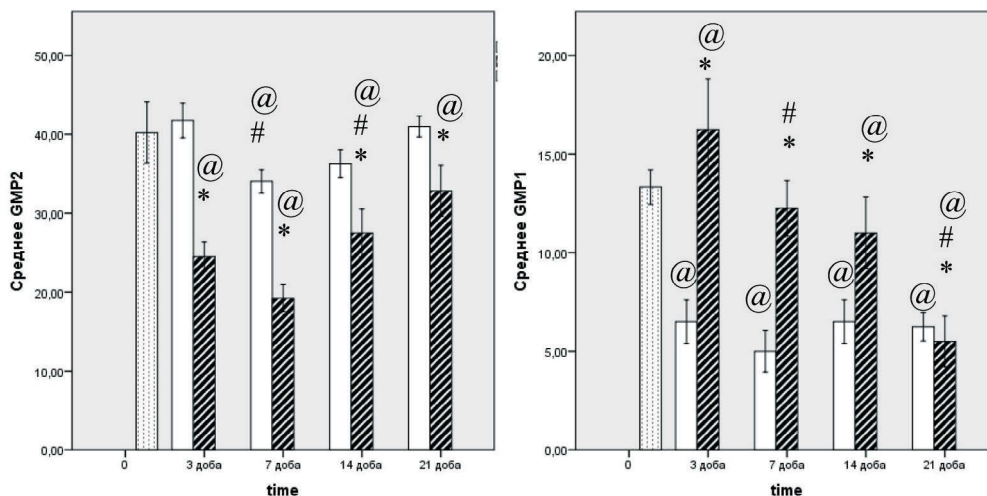


Рис. 5. Динаміка відносної кількості (%) клітинних елементів попередників гранулоцитів зрілих (А) та незрілих (Б), в динаміці загоєння опікової рани. Позначення як на рис. 3.

ланки гранулоцитарного зростка, який входить в загальний СМР, і це компенсаторно знижує долю МЕР. За умов ЦД доміантним збудником зростка СМР є тотальна гіпоксія тканин за рахунок глікірованого гемоглобіну і т. п., що є характерним для гіперглікемії, тому в КМ йде перерозподіл проліферації на пул МЕР.

Функціональна спроможність еритроцитів за ІСЕ в нормі практично не змінюється в динаміці загоєння рани і не відрізняється від показників РЗ. За умов ЦД цей показник має більші коливання, із мінімумом на 7 добу.

Наступним кроком ми вивчали особливості розподілу клітинних елементів гранулоцитарних попередників. В складі групи GMP ми визначили гранулоцитарні клітини на різних стадіях зрілості: групу незрілих (GRA1) та зрілих (GRA2) гранулоцитів КМ. Відомо, що в нормі нейтрофільні гранулоцити накопичуються в КМ після їх кінцевого диференціювання як в депо, їх вміст складає до 9/10 у порівнянні із циркулюючим пулом в периферичній крові, а їх вихід в периферичний кровоток відбувається за потреби організму під впливом ряду регуляторних сигналів. Пул незрілих попередників гранулоцитів відображає ступень проліферації в КМ. Саме тому, для оцінки потенціалу продукції усіх типів гранулоцитів має сенс розглянути і бластні форми цих клітин в динаміці загоєння рани (рис. 5).

У щурів КГ спостерігається достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження GMP2 на 7 добу до  $34,0 \pm 0,5$  % від  $41,7 \pm 0,8$  % значень 3 доби та  $40,2 \pm 0,5$  % значень РЗ, із поступовим поверненням на 21 добу до значень РЗ. Така динаміка пояснюється виходом у периферичний кровоток нейтрофільних гранулоцитів для подальшої міграції клітин у тканини. Вміст GMP1 в КГ має хвильову динаміку, різко достовірно ( $p < 0,05$ ) знижується в 2 рази відносно РЗ, що також пояснюється зниженням проліферації і максимальним диференціюванням клітин в цей період.

В групі ЦД картина суттєво відрізняється. Загальна кількість GMP2 практично в 2 рази нижче, ніж у КГ та РЗ у весь термін спостереження. Значення показника на 3 добу складає  $24,5 \pm 0,7$  %, із мінімумом на 7 добу –  $19,25 \pm 0,6$  %, і потім підвищується до  $32,8 \pm 1,2$  % на 21 добу. Показник GMP1 в групі ЦД, навпаки, в 2,5 рази вище, ніж в КГ та РЗ. На 3 добу має максимум  $16,25 \pm 0,9$  % і поступово знижується до  $5,5 \pm 0,5$  % на 21 добу.

Така динаміка попередників гранулоцитів надає підставу стверджувати, що за умов ЦД в КМ переважає проліферація гранулоцитарних попередників, а диференціювання клітин значно погіршується, і тому суттєво зменшується кількість функціонально спроможних нейтрофільних гранулоцитів – клітин, які мають найважливіше значення у процесі загоєння рани.

Наступним кроком ми розглянули динаміку розподілу клітин 6 класу – найбільш диференційованих, які вже в змозі долати кістково-гематичний бар'єр і виходити в периферичний кровоток (рис. 6).

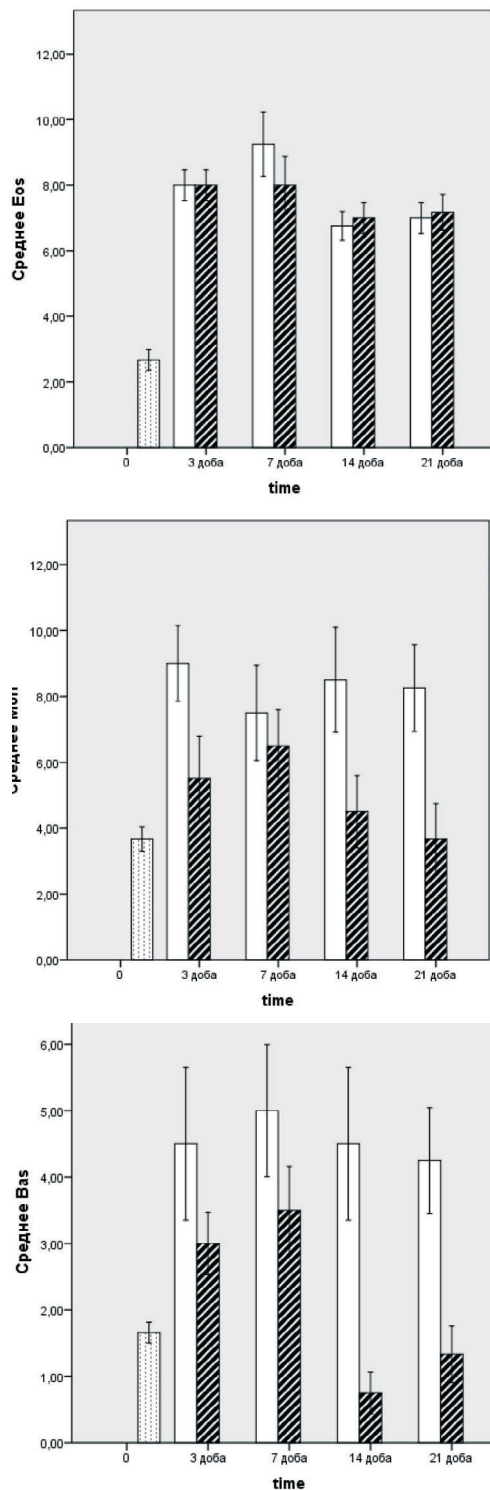


Рис. 6. Динаміка відносної кількості (%) клітинних елементів КМ попередників еозинофілів (А) та базофілів (Б), моноцитів (С) в динаміці загоєння опікової рани. Позначення як на рис. 3.

Створення опіку в нормі викликає в КМ значне, практично в 2-3 рази, достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення еозинофілів відносно РЗ в усі терміни спостереження. На 3 добу спостерігали  $8,0 \pm 0,1$  %, на 7 добу достовірно підвищувалося ( $p < 0,05$ ) до максимального значення  $9,2 \pm 0,3$  %, із поступовим, але достовірним ( $p < 0,05$ ) зменшенням на 14 та 21 добу до значень  $6,7 \pm 0,17$  % і  $7,0 \pm 0,18$  %, відповідно.

В групі ЦД динаміка була схожою із КГ. Різниця була в тому, що максимальне значення на 7 добу складало  $8,0 \pm 0,3$  %, коливання по строкам були не достовірні. Але відмінність від РЗ була достовірною в усі терміни ( $p < 0,05$ ).

Суттєва розбіжність показників КМ спостерігалася у базофілів. В КГ показник попередників базофілів практично в 2,5 рази ( $p < 0,05$ ) перевищував значення РЗ ( $1,6 \pm 0,07$  %) у весь термін спостереження. На 3 добу підвищувався вже до  $4,5 \pm 0,44$  %, максимуму сягав на 7 добу:  $5,0 \pm 0,3$  %, із незначним поступовим зниженням на 14 та 21 добу до  $4,2 \pm 0,3$  %.

В групі ЦД також цей показник був у 1,5 рази вище, ніж в РЗ під час загоєння рани, але динаміка була іншою. На 3 добу кількість базофілів підвищувалася до  $3,0 \pm 0,1$  %, із максимумом на 7 добу:  $3,5 \pm 0,2$  % ( $p < 0,05$ ). Потім відносна кількість клітин зменшувалась ( $p < 0,05$ ) до  $0,7 \pm 0,1$  % і знову підвищувалася до  $1,3 \pm 0,1$  %.

Динаміка моноцитів в КГ була схожа на таку в групі СМР. При опіку відносна кількість цих клітин підвищувалась у 2,5 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із РЗ ( $3,6 \pm 0,1$  %) у весь період спостереження. На 3 добу спостерігалось найбільше значення:  $9,0 \pm 0,4$  %. Мінімум визначено на 7 добу:  $7,5 \pm 0,5$  %, із незначним підвищенням на 14 та 21 добу до  $8,2 \pm 0,5$  %.

В групі ЦД динаміка відрізнялася від КГ. На 3 добу показник моноцитів складав  $5,5 \pm 0,5$  %, максимум спостерігався на 7 добу:  $6,5 \pm 0,4$  %, із зменшенням на 14 добу до  $4,5 \pm 0,4$  %, і на 21 добу дорівнював показнику РЗ.

В нормі загоєння рани супроводжується підвищенням проліферації мієлоїдного зростка КМ із незначним її пригніченням на 7 добу. Відносна кількість клітин лімфоїдного зростка, навпаки, в цей термін підвищується. Підвищується диференціювання клітинних елементів із їх збільшенням в КМ, але цей процес має відмінність по термінах. До 3 доби активно диференціюються зрілі гранулоцити та моноцити, а на 7 добу, навпаки, цих клітин спостерігається найменша кількість. У 7 добу в складі КМ підвищується відносна кількість еозинофілів та базофілів. Активація проліферації та дозрівання клітин мієлоїдного зростка супроводжується відносним зменшенням в КМ елементів еритроїдного походження у всі терміни спостереження, але їх функціональна здібність і насиченість гемоглобіном при цьому залишається нормальною. Вірогідно, такий перерозподіл відображує регуляцію відтворен-

ня клітин в КМ для їх виходу в периферичний кровоток та для подальшої участі в процесі регенерації сполучної тканини, що забезпечує нормальне фізіологічне загоєння.

За умов гіперглікемії при загоєнні рани виявляється розбіжність в клітинному складі КМ вже на стадії ранніх попередників: активність проліферації клітин лімфоїдного походження підвищується в 1,5 рази, і за рахунок цього кількість клітин мієлоїдного зростка зменшується. На всіх термінах спостереження в 1,4 рази підвищувалася проліферація попередників еритроцитів, та в 2,5 рази підвищувалася проліферативна активність гранулоцитів КМ. За рахунок цього в 1,5-2 рази зменшувалося диференціювання гранулоцитів. Особливо чутливим до гіперглікемії виявився зросток базофілів та моноцитів, яких в КМ було в 1,5-2,8 разів менше, а динаміка змін в терміни спостереження також відрізнялася.

## ВИСНОВОК

Вплив гіперглікемії на потужність проліферації і активність диференціювання в кістковому мозку викликає перерозподіл клітинних елементів гемопоетичного походження, що відображається на кількості та функціональній спроможності клітин, які приймають участь в забезпеченні та регуляційному сигналінгу при регенерації сполучної тканини. Зміна відносного вмісту клітинних попередників в кістковому мозку та несвоєчасний вихід клітин з кісткового мозку в периферичну кров може зумовлювати порушення сценарію регенерації сполучної тканини та бути причиною трофічних виразок або незагоєні рани при цукровому діабеті.

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

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

## ЛІТЕРАТУРА

1. Concept of regulation of neoanogeogenesis in the regeneration of connective tissue in norm and in conditions of hyperglycemia/ L.V. Natrus, I.M. Rizhko, T.I. Panova, Y.S. Osadchuk // *FiziolZh.* 2019, T. 65, No. 3 (Annex) [http://biph.kiev.ua/images/6/69/FizioIZh-3\\_dod\\_2019.pdf](http://biph.kiev.ua/images/6/69/FizioIZh-3_dod_2019.pdf)
2. Concise Review: Diabetes, the Bone Marrow Niche, and Impaired Vascular Regeneration / G. Paolo Fadini, F. Ferraro, F. Quaini, T. Asahara, P. Madeddu // *J. Stem Cells Transl Med.* 2014. V. 3, No. 8. P. 949-957. doi: 10.5966/sctm.2014-0052
3. *Doklinichni doslidzhennya likars'kykh zasobiv: metod. prn.* / Ed. Corr. AMS of Ukraine O.V. Stefanova. K. : Avicena. 2001. 527 p.

4. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Access mode: <http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>
5. Granulocyte Colony-Stimulating Factor: A Novel Mediator of T Cell Tolerance / S. Rutella, F. Zavala, S. Danese, H. Kared, G. Leone // *J Immunol.* 2005. V. 175, No. 11. P. 7085-7091. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.11.7085>
6. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations / S. Mñdez-Ferrer, D. Lucas, M. Battista & P. S. Frenette // *J. Nature.* 2008. V. 452. P. 442-447. [doi.org/10.1038/nature06685](https://doi.org/10.1038/nature06685)
7. Neutrophil-derived cytokines: potential therapeutic targets in inflammation / T. Kasama, Y. Miwa, T. Isozaki, T. Odai, M. Adachi, S.L. Kunkel // *J. Current Drug Targets – Inflammation & Allergy.* 2005. V. 4, No. 13. P. 273-279 [doi : 10.2174/1568010054022114](https://doi.org/10.2174/1568010054022114)
8. Posibnyk z klinichnoyi laboratornoyi diahnostryky / Ed. Corr. prof. M.A. Bazarnova, prof. V.T. Morozovoyi / K: Vyshcha shkola. 1986. V. 3. 175 p. <https://www.clinlabs.com/tip-knigi/uchebnoe-posobie>
9. The role of Smad signaling in hematopoiesis and translational hematology / U. Blank, S. Karlsson // *J. Leukemia.* 2011. V. 25, No. 9. P. 1379-1388. [doi:10.1038/leu.2011.95](https://doi.org/10.1038/leu.2011.95).
10. Uchebnyk po klinicheskim laboratornym metodam issledovaniya. L. Kozlovskaya, A. Nikolayev, M.: Medicina. 1985. 288 p.
11. Zakon Ukrayiny «Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennya» № 3447-IV (Ukrayina, 2006). Access mode: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>
12. Zakon Ukrainy «Pro zastosuvannya transplantatsiyi anatomichnykh materialiv lyudyni» № 2427-VIII. Access mode: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2427-19>

Отримано: 18.11.2018

## DYNAMIC CHANGES IN THE BONE MARROW CELLULAR COMPOSITION OF RATS IN THE BURN WOUNDS HEALING IN NORM AND IN CONDITIONS OF HYPERGLYCEMIA

*Rizhko I.M., Natrus L.V.*

*Scientific research institute of experimental and clinical medicine,  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Relevance.** Today the study of the potential of hematopoietic progenitors is particular relevance in connection with the use of hematopoietic cells as the main material of transplantation for the treatment of various diseases including trophic ulcers in diabetes mellitus.

**Objective** is study the dynamic fluctuations of the cellular composition of the bone marrow (BM) of rats according to myelogram indices during the healing of a burn wound in normal conditions and in conditions of hyperglycemia.

**Materials and methods.** The study of dynamics (3, 7, 14, 21 days) of burn wound of skin of rats of the Vistar line without somatic pathology “control group” (n=24) and rats (n=24) with experimental streptozotocin diabetes mellitus (CD) (Blood glucose level – 24,24±0,79 mmol/L against 8,03±0,4 mmol/L in the control group). Under etheric anesthesia the burn was simulated using copper plates in the form of an ellipse. The total area of skin burn was 18-20 % of the body surface. The study of myelogram was carried out according to the standard method of M. Arinkkin the material of the bone marrow was washed from the distal end of the femur. The stroke was fixed with ethanol and stained with Romanovsky-Gimza. On each glass 500 cell elements were counted the number of cells of each species was determined and converted to percentages. Microscopy was performed under imesium at an increase of 100Ч10. All indicators in healing dynamics were compared with those of myelogram which were determined in the group (n = 12) of healthy rats who did not reproduce the burn. Their indicators were considered to be referential values (RZ). Statistical data was processed using IBM SPSS Statistics 23.

**Results.** In normal wound healing is accompanied by a general increase in the proliferation of myeloid splenectomy with a slight oppression of 7 days. At the same time in all terms of observation the proliferation of elements of erythroid origin of BM decreases but their functional capacity and hemoglobin saturation remains normal. The differentiation of cellular elements in the BM also increases but differ in terms. Up to 3 days mature granulocytes and monocytes are actively differentiated. At 7<sup>th</sup> day in the BM the relative number of eosinophils and basophils is increased. Probably such a redistribution reflects the regulation of cell reproduction in the BM for their release into the peripheral bloodstream and subsequent participation in the process of regeneration of the connective tissue which provides normal physiological healing.

Under conditions of hyperglycemia the difference in the cellular composition of the BM is already at the stage of the common polypotent precursors: the proliferation of common cells of lymphoid origin increases 1,5-fold and due to this the content of myeloid contraction is reduced. On all terms of observation in 1,4 times the proliferation of erythrocyte precursors predominates and the total proliferative activity of granulocytic precursors increases by 2,5 times. Due to this in 1,5-2 times the differentiation of granulocytes decreases. Particularly sensitive to hyperglycemia was the growth of basophils and monocytes which in BM was 1,5-2,8 times smaller and the dynamics of changes in terms of observation also differed from control.

**Conclusion:** The effect of hyperglycemia on proliferation capacity and activity differentiation in BM causes a redistribution of cellular elements reflected on the number and functional ability of cells involved in providing and regulating signaling during connective tissue regeneration. Changes in the relative content of cellular progenitors in BM and the late release of cells from BM to peripheral blood can cause a violation of the connective tissue regeneration scenario and cause trophic ulcers or non-healing wounds in diabetes.

**Key words:** myelogram, proliferation, differentiation, hemopoietic stem cells

## ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА КОСТНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ОЖГОВОЙ РАНЫ В НОРМЕ И В УСЛОВИЯХ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

*Рижко И.М., Натрус Л.В.*

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

**Актуальность.** Изучение потенциала гемопоэтических предшественников сегодня приобретает особую актуальность в связи с использованием гемопоэтических клеток в качестве основного материала трансплантации для лечения различных заболеваний, в т. ч. трофических язв при сахарном диабете (СД).

**Цель:** изучить динамические колебания клеточного состава костного мозга (КМ) крыс по показателям миелограммы при заживлении ожоговой раны в норме и в условиях гипергликемии.

**Материалы и методы.** Исследовали динамику (3, 7, 14, 21 сутки) заживления ожоговой раны кожи крыс линии Вистар-Сформировано две группы: без соматической патологии – группа контроля (n=24), и с экспериментальным стрептозототиновым СД (n = 24). Уровень глюкозы в крови у крыс с СД –  $24,24 \pm 0,79$  ммоль/л против  $8,03 \pm 0,4$  ммоль/л в контрольной группе. Под эфирным наркозом моделировали ожог с использованием медных пластин в виде эллипса. Общая площадь ожога кожи составляла 18-20 % поверхности тела. Исследование миелограммы проводили по стандартному методу М.И. Аринкина, материал костного мозга вымывали из дистального конца бедренной кости. Мазки фиксировали этанолом и окрашивали по Романовскому-Гимзе. На каждом стекле подсчитывали 500 клеточных элементов, определяли количество клеток каждого вида и перечисляли в проценты. Микроскопию проводили под иммерсией при увеличении 100Ч10. Все показатели в динамике заживления сравнивали с показателями миелограммы, которые были определены в группе (n=12) здоровых крыс, которым не воспроизводился ожог. Их показатели считались референтными значениями (РЗ). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета IBM SPSS Statistics 23.

**Результаты.** В норме заживление раны сопровождается общим повышением пролиферации миелоидного ростка КМ с незначительным угнетением на 7 сутки. Одновременно во все сроки наблюдения уменьшается пролиферация элементов эритроидного происхождения КМ, но их функциональная способность и насыщенность гемоглобином остаётся нормальной. Дифференцировка клеточных элементов в КМ также повышается, но имеет отличие по срокам. До 3 суток активно дифференцируются зрелые гранулоциты и моноциты. В 7 день в составе КМ повышается относительное количество эозинофилов и базофилов. Вероятно, такое перераспределение отображает регуляцию воспроизводства клеток в КМ для их выхода в периферический кровоток и для дальнейшего участия в процессе регенерации соединительной ткани, обеспечивает нормальное физиологическое заживление.

В условиях гипергликемии выявляется разница в клеточном составе КМ уже на стадии общих полипотентных предшественников: пролиферация общих клеток лимфоидного происхождения возрастает в 1,5 раза, и за счёт этого содержание миелоидного ростка снижается. На всех сроках наблюдения в 1,4 раза превышает пролиферация предшественников эритроцитов, и в 2,5 раза повышается общая пролиферативная активность гранулоцитарных предшественников. За счёт этого в 1,5-2 раза уменьшается дифференцировка гранулоцитов. Особенно чувствительным к гипергликемии оказался росток базофилов и моноцитов, которых в КМ было в 1,5-2,8 раз меньше, а динамика изменений в сроки наблюдения также отличалась от контроля.

**Вывод:** Влияние гипергликемии на мощность пролиферации и активность дифференцировки в КМ вызывает перераспределение клеточных элементов, отображается на количестве и функциональной способности клеток, участвующих в обеспечении и регуляционных сигналинга при регенерации соединительной ткани. Изменение относительного содержания клеточных предшественников в КМ и несвоевременный выход клеток из КМ в периферическую кровь может вызывать нарушение сценария регенерации соединительной ткани и быть причиной трофических язв или незаживающие раны при СД.

**Ключевые слова:** миелограмма, пролиферация, дифференцировка, гемопоэтические стволовые клетки



**ЗНАЧЕННЯ ФАКТОРУ НЕКРОЗУ ПУХЛИН АЛЬФА У РОЗВИТКУ НЕФРОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ**<sup>1</sup>*Зяблицев С.В. (ORCID 0000-0002-5309-3728),*<sup>1</sup>*Чернобривцев О.П.,*<sup>2</sup>*Зяблицев Д.С.*<sup>1</sup>*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*<sup>2</sup>*Київський медичний університет, Київ, Україна**zsv1965@gmail.com*

Рецензент: проф. Натрус Л.В.

**Актуальність.** Значення фактору некрозу пухлин альфа (TNF $\alpha$ ) та поліморфізму його гена *rs1800629* для розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу було показано у ряді досліджень, але залишається нез'ясованим механізм такого ефекту та роль у окремих етнічних популяціях хворих.

**Мета:** з'ясувати значення TNF $\alpha$  і поліморфізму його гена *rs1800629* у розвитку ЦД 2 типу та його судинних ускладнень.

**Матеріали та методи.** До дослідження залучено дані 152 українських хворих з ЦД 2 типу, віком від 34 до 80 років (53,9 $\pm$ 8,4 років) та 95 практично здорових осіб (контроль). За результатами клініко-лабораторних обстежень, визначали наявність ускладнень та встановлювали стадію захворювання. Рівень у крові TNF $\alpha$  визначали імуноферментним методом (Bender Medsystems, Австрія); поліморфізм *rs1800629* – методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology; США). Для статистичної обробки даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

**Результати.** Рівень у крові TNF $\alpha$  при ЦД 2 типу значно підвищувався згідно до ступеню тяжкості захворювання (максимально у 3-й стадії – у 7,1 рази;  $p=3,2e-17$ ), що впливало на розвиток ретинопатії ( $\beta=0,012$ ;  $p=0,049$ ), нефропатії за швидкістю клубочкової фільтрації ( $\beta=0,011$ ;  $p=0,007$ ) та артеріальної гіпертензії ( $\beta=0,007$ ;  $p=0,042$ ); максимальним був вплив на розвиток макроангіопатії нижніх кінцівок ( $\beta=0,033$ ;  $p<0,001$ ). Мінорна алель *A rs1800629* збільшувала (ВШ=1,71; 95% ВІ 1,11-2,65;  $p=0,015$ ) ризик ЦД 2 типу. Для генотипів зв'язок із захворюванням підтверджено за домінантною моделлю успадкування (*G/G* проти *G/A+A/A*; ВШ=1,87; 95% ВІ 1,10-3,18;  $p=0,020$ ). Алель *A* сприяла зменшенню швидкості клубочкової фільтрації та мала зв'язок з розвитком нефропатії ( $\chi^2=6,38$ ;  $p=0,041$ ). Це могло бути обумовлено більш високими рівнями у крові TNF $\alpha$  у носіїв генотипів *G/A* (у 1,2 рази) та *A/A* (у 1,7 рази) у порівнянні з носіями генотипу *G/G* ( $p<0,001$ ).

**Висновок.** Наявність алелі *A rs1800629* є фактором розвитку діабетичної нефропатії, а одним з механізмів розвитку судинних ускладнень ЦД 2 типу може бути надлишкова експресія гену *TNF $\alpha$* , що призведе до надмірного синтезу TNF $\alpha$ .

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, нефропатія, TNF $\alpha$ , *rs1800629*

**Актуальність.** Останнім часом вже не викликає сумнівів патогенне значення прозапальних цитокінів і, у тому числі, фактору некрозу пухлин альфа (TNF $\beta$ ) для формуванні резистентності до інсуліну і розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу [8]. Молекулярною основою цього ефекту є роль TNF $\alpha$  у передачі сигналу з інсулінового рецептору в адипоцитах: TNF- $\alpha$  індукуює фосфорилування субстрату інсулінового рецептору (IRS-1) [6] за сериновими залишками 636/639 і інгібує фосфорилування тирозину, що запобігає подальшій активації шляхів PI3K/Akt- і Erk/MAP-кіназ та поглинанню глюкози [15]. Таке альтернативне фосфорилування серину/тирозинових IRS-1 в нормі регулює ефективність передачі сигналів інсуліну, тоді як при дії TNF- $\alpha$  мультисайтове серин/тирозинове фосфорилування призводить до блокування взаємодії IRS-1 і пептиду юкстамембранного домену,

що переводить IRS-1 в неактивний стан і викликає резистентність до інсуліну [4].

У мета-аналізі [9] було встановлено наявність зв'язку алелі *A* промоторного поліморфізму *rs1800629* гена *TNF $\alpha$*  (ВШ=1,63; 95 % ВІ 1,17-2,25) та генотипів за домінантною моделлю успадкування (*G/A+AA*) проти *G/G* (ВШ=1,47; 95 % ВІ 1,17-1,85). Такий результат показав, що поліморфізм *rs1800629* гена *TNF $\alpha$*  сильно зв'язаний з ЦД 2 типу, і алель *A* була алеллю ризику. Необхідно зазначити, що поліморфізм *rs1800629* призводить до активації експресії гена *TNF $\alpha$*  та більш високому рівню у крові TNF $\alpha$ , що особливо проявляється при ЦД 2 типу [2, 3, 7, 13].

Значення поліморфізму *rs1800629* гена *TNF $\alpha$*  було підтверджено у чисельних дослідженнях, де показана більш висока частота алелі *A* у хворих на

ЦД 2 типу [3, 7], і особливо за наявності ускладнень – діабетичної ретинопатії [13], діабетичної виразки на стопі. Існує думка [2], що це пов'язано з приростом рівнів у крові  $TNF\alpha$  у таких хворих.

Разом з тим, системний огляд публікацій з 2000 по 2016 роки звернув увагу на спірність результатів визначення впливу поліморфізму *rs1800629* гену  $TNF\alpha$  на розвиток ЦД 2 типу у різних популяціях, що, на думку авторів, пов'язане з етнічними розходженнями та диктує необхідність таких досліджень у кожній популяції окремо [10]. Також і у роботах [17, 18] надані суперечливі дані щодо ролі деяких біомаркерів запалення, зокрема  $TNF\alpha$ , у розвитку ЦД 2 типу та його ускладнень.

Отже, наведені дані стали підґрунтям для проведення комплексного дослідження ролі  $TNF\alpha$  та генетичного поліморфізму у хворих на ЦД 2 типу з української популяції з різним ступенем тяжкості захворювання та наявністю різних судинних ускладнень.

**Мета:** з'ясувати значення  $TNF\alpha$  і поліморфізму його гену *rs1800629* у розвитку ЦД 2 типу та деяких його судинних ускладнень.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження включено дані 152 хворих з ЦД 2 типу, які не мали родинних зв'язків, та були етнічними українцями. Вік пацієнтів склав від 34 до 80 років, у середньому  $53,9 \pm 8,4$  років. Жінок було 95 (62,5 %), чоловіків – 57 (37,5 %). Згідно до клінічних рекомендацій [5, 11, 12], за результатами клініко-лабораторних обстежень, визначали наявність діабетичних ретинопатії, нефропатії за рівнями альбумінурії та швидкості клубочкової фільтрації, сенсорної полінейропатії, макроангіопатії нижніх кінцівок та артеріальної гіпертензії. Згідно до клінічної класифікації [11, 12], 1 ступінь тяжкості не була виявлена у жодного пацієнта, 2 ступінь – у 120 (78,9 %) та 3 ступінь – у 32 (21,1 %) хворих. У цьому дослідженні хворих було розподілено на три групи. Для цього осіб із 2 ступенем тяжкості було розподілено на дві групи: 1-у склали 57 (37,5 %) хворих та 2-у – 63 (41,4 %) хворих. Критерієм для їх розподілу було обрано ступінь компенсації ЦД 2 типу за рівнем глікованого гемоглобіну ( $HbA1c$ ): в 1-у групу були залучені хворі в стані компенсації або задовільної компенсації рівня гіперглікемії ( $HbA1c$  на рівні 7-9 %); до 2-ї – з низькою якістю глікемічного контролю у стані декомпенсації ( $HbA1c$  більше 9 %). Хворі з 3 ступенем тяжкості склали 3-ю групу. До контрольної групи було залучено 95 практично здорових осіб відповідного вікового та гендерного розподілу, які не мали порушень вуглеводного обміну.

У крові імуноферментним методом визначали рівень  $TNF\alpha$  (Bender Medsystems, Австрія). Інтен-

сивність забарвлення продукту ферментативної реакції кількісно вимірювали на фотометрі Multiscan EX, Thermo Electron Corp. (Фінляндія).

Аналіз поліморфізму *rs1800629* гену  $TNF\alpha$  (SNP у промоторному регіоні -308G/A; генна локалізація 6p21.33) проведено методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (контекстна послідовність *GAGGCAATAGTTTTGAGGGGCATG-[A/G]GGACGGGGTTCAGCCTCCAGGGTCC*) в автоматичному ампліфікаторі Gene Amp® PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). На першому етапі дослідження проводили виділення геномної ДНК з цільної венозної крові з використанням стандартних реактивів PureLink® Genomic DNA Kit For Purification of Genomic DNA; виробник INVITROGEN (США). Аналіз поліморфізму здійснено з використанням уніфікованих тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США).

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Після проведення тестів Колмогорова-Смірнова, Андерсона-Дарлінга і ч-квадрат був встановлений відмінний від нормального характер розподілу варіаційних рядів ( $p < 0,05$ ), відповідно, для описової статистики кількісних даних використовували середню ( $M$ ) та стандартне відхилення ( $SD$ ). Незалежні вибірки порівнювали із застосуванням критеріїв Kruskal-Wallis ( $H$ ) і Mann-Whitney ( $U$ ). Для порівняння категоріальних змінних використовували таблиці сполучення і непараметричні критерії ксі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона у модифікації Йейтса. У всіх випадках статистичного оцінювання значущість відмінностей враховували при значенні  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняння рівнів у крові  $TNF\alpha$  у групах хворих наведено на рисунку 1: показана середня ( $M$ ) та стандартне відхилення ( $SD$ ).

Рівень цитокіну перевищував контрольний у 1-й і у 2-й групах, відповідно, у 4,0 ( $p = 7,0e-25$ ) і 4,7 ( $p = 2,3e-26$ ) рази. Найбільші значення  $TNF\alpha$  відмічені у 3-й групі, які перевищували контроль у 7,1 рази ( $p = 3,2e-17$ ). Такі результати вказували на залежність активації цитокінового каскаду від тяжкості ЦД 2 типу, та узгоджувалися з даними ряду дослідників [3, 8, 14, 19].

Оскільки, у даному дослідженні групи хворих відображали тяжкість перебігу захворювання, тобто, по суті, – прогресію його ускладнень, було висунуто припущення про наявність впливу  $TNF\alpha$  на розвиток ускладнень ЦД 2 типу. Для цього була виконана серія однофакторних логістичних регресійних розрахунків з використанням пакета GLZ (StatSoft, Inc., USA). У таблиці 1 наведені коефіціє-

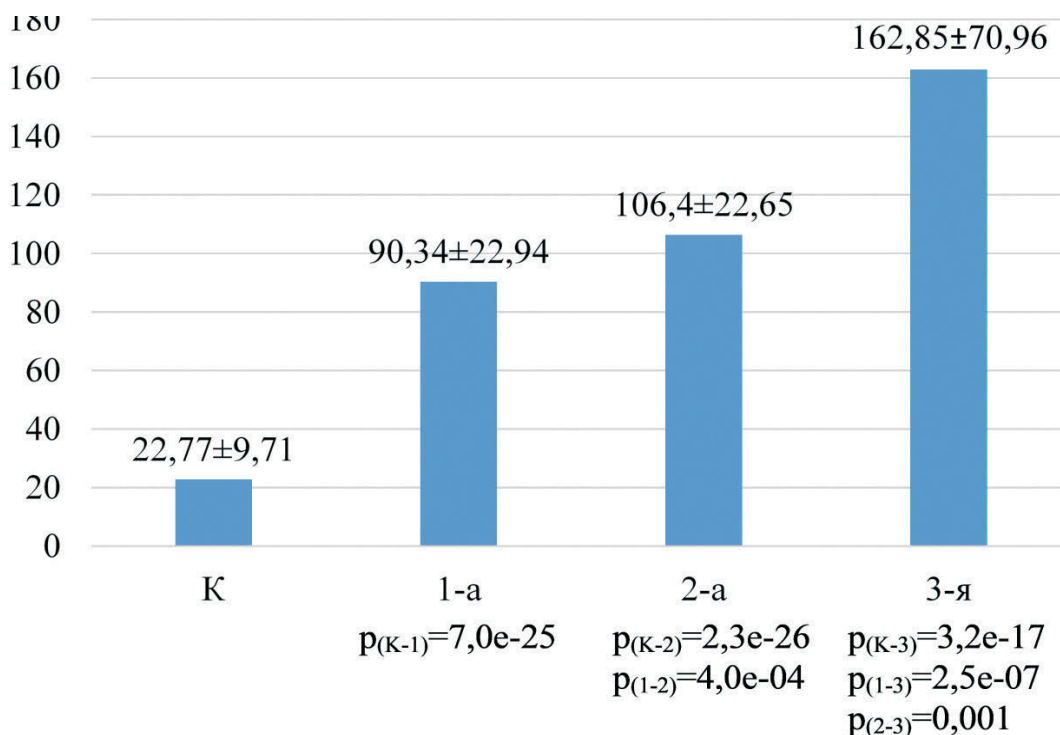


Рис. 1. Рівень у крові TNFα (пг/мл) по групам;  $p_{(U)}$  – статистична значущість розбіжностей між групами за критерієм U (Mann-Whitney U Test): K-1, K-2 і K-3 – між контролем і відповідними групами хворих; 1-2, 1-3 і 2-3 – між відповідними групами хворих

нти регресії і статистична значущість їх відмінностей від нульової гіпотези; у якості залежних змінних обрано розвиток ускладнень, у якості предиктору – рівень у крові TNFα.

Отже, рівень у крові TNFβ сильно впливав на наявність ретинопатії ( $p=0,049$ ), нефропатії за швидкістю клубочкової фільтрації ( $p=0,007$ ), артеріальної гіпертензії ( $p=0,042$ ) та макроангіопатії нижніх кінцівок ( $p<0,001$ ). Ступінь впливу була максимальною на розвиток макроангіопатії нижніх кінцівок ( $\beta=0,033$ ). Далі по зменшенню цього показника слідували ретинопатія ( $\beta=0,012$ ), нефропатія за швидкістю клубочкової фільтрації ( $\beta=0,011$ ) і артеріальна гіпертензія ( $\beta=0,007$ ).

Такі результати дозволили зробити деякі узагальнення. По-перше, ступінь збільшення рівня TNFα у крові мав патогенне значення для розвитку судинних ускладнень ЦД 2 типу – ретино- і нефропатії та артеріальної гіпертензії, що узгоджувалося з літературними даними [3, 7, 9]. Доведені раніше дані про високе патогенетичне значення «цитокінової бурі» [2, 3, 8] підтвердили отримані нами результати регресійного аналізу, особливо для макроангіопатії нижніх кінцівок. У американському дослідженні 2017 року показано, що серед багатьох інших прозапальних маркерів рівень у крові TNFα мав суттєве значення для розвитку діабетичної стопи та остемієліту у таких хворих [17]. Дані про

Таблиця 1

Вплив рівня у крові TNFα на розвиток ускладнень ЦД 2 типу (в-коефіцієнти регресії і статистична значущість їх відмінностей від нульової гіпотези)

Наявність ускладнення:	$\beta \pm SE$	Wald	p
- ретинопатії	0,012±0,001	3,701	0,049
- сенсорної полінейропатії	0,004±0,006	0,518	0,472
- нефропатії за ШКФ	0,011±0,004	7,054	0,007
- нефропатії за мікроальбумінурєю	0,009±0,006	2,171	0,141
- артеріальної гіпертензії	0,007±0,007	3,899	0,042
- макроангіопатії нижніх кінцівок	0,033±0,007	22,116	<0,001

Примітки: ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; в – коефіцієнт регресії; ±SE – стандартна похибка в-коефіцієнтів; Wald – показник Wald-статистики; p – значущість відмінності від нульової гіпотези (прийнята, якщо  $p<0,05$ )

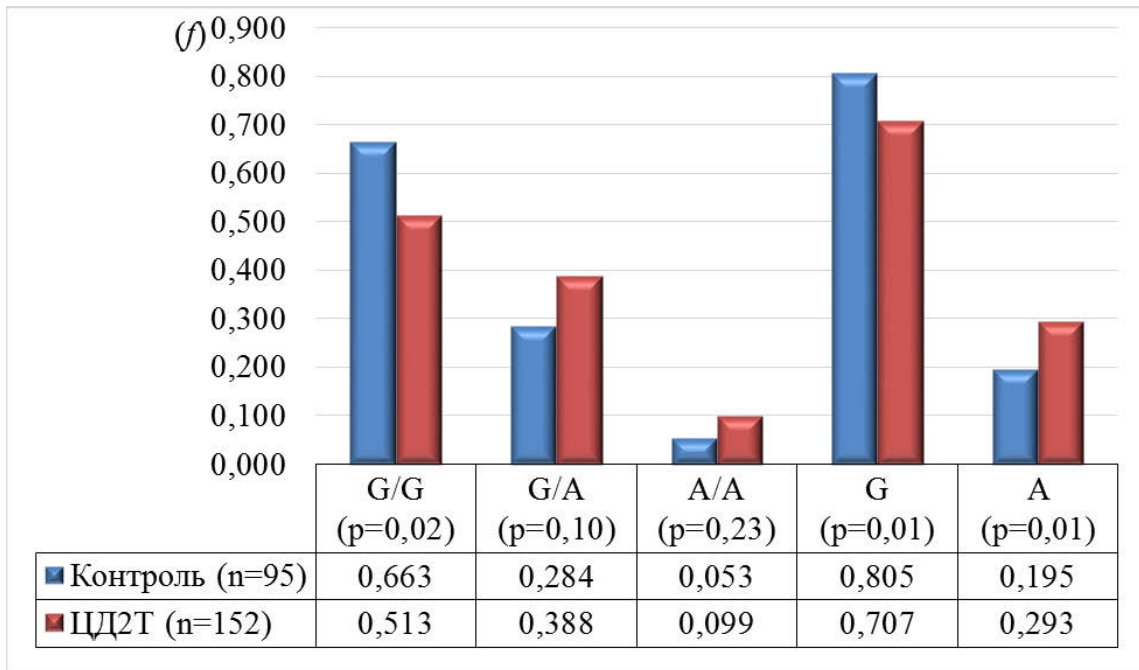


Рис. 2. Розподіл частот генотипів і алелей ( $f$ )  $rs1800629$  гена  $TNF\alpha$  між контрольною групою і групою хворих на ЦД 2 типу;  $p$  – статистична значущість розбіжностей частот показників між групами за двостороннім точним методом Фішера; на рисунку: за вертикальною віссю – частоти ( $f$ ), за горизонтальною – генотипи і алелі

зв'язок  $TNF\alpha$  з розвитком остеомієліту при діабетичній стопі підтверджено і у більш ранньому мета-аналізі [18].

Надалі було визначено зв'язок поліморфізму  $rs1800629$  гена  $TNF\alpha$  з розвитком ЦД 2 типу, його ускладненнями та рівнем у крові  $TNF\alpha$ . Поліморфізм  $rs1800629$  гена  $TNF\alpha$  (-308G/A) представляє собою просту нуклеотидну заміну у промоторному регіоні гена, яка призводить до збільшення експресії та синтезу цього цитокіну [9, 13, 19].

Як свідчили дані, що наведено у графічній та табличній формах на рисунку 2, у всіх хворих було відмічено значуще зменшення частоти предкової гомозиготного генотипу G/G (у 1,3 рази;  $p=0,02$ ) у порівнянні з контролем. Збільшення частот гетерозиготного генотипу G/A та мінорного генотипу A/A

(відповідно, у 1,4 та 2,0 рази) у порівнянні з контролем було статистично не значущим (відповідно,  $p=0,10$  та  $0,24$ ). Також у хворих відмічено статистично значуще зменшення частоти предкової алелі G (у 1,13 рази;  $p=0,01$ ) та збільшення частоти мінорної алелі A (у 1,45 рази;  $p=0,01$ ) у порівнянні з контролем.

Таким чином, було показано, що розподіл генотипу G/G і обох алелей  $rs1800629$  достеменно відрізнявся в українських хворих на ЦД 2 типу від контрольної групи. Також і у когорті польських хворих були показані аналогічні зсуви [19]. Виходячи з цього, надалі було розраховано вплив розподілу частот генотипів (табл. 2) та алелей (табл. 3) на розвиток ЦД 2 типу і ступінь їх асоціації з захворюванням. Тест Харді-Вайнберга для контролів та ви-

Таблиця 2  
Вплив розподілу частот генотипів  $rs1800629$  на розвиток ЦД 2 типу і ступінь їх асоціації з захворюванням (загальна модель успадкування)

Генотипи	ЦД 2 типу (n=152), n (f)	Контроль (n=95), n (f)	$\chi^2$	p	ВШ	95% ВІ
G/G	78 (0,513)	63 (0,663)	5,65	0,059	0,54	0,31-0,91
G/A	59 (0,388)	27 (0,284)			1,60	0,92-2,78
A/A	15 (0,099)	5 (0,053)			1,97	0,69-5,61

Примітки: n – кількість; f – частота;  $\chi^2$  – критерій Пірсона; p – статистична значущість розбіжностей між групами; ВШ – відношення шансів; 95 % ВІ – 95 % довірчий інтервал для ВШ

Таблиця 3

Вплив розподілу частот алелей *rs1800629* на розвиток ЦД 2 типу і ступінь їх асоціації з захворюванням (мультиплікативна модель успадкування)

Алелі	ЦД 2 типу (n=304), n (f)	Контроль (n=190), n (f)	$\chi^2$	p	ВШ	95% ВІ
G	215 (0,707)	153 (0,805)	5,91	0,015	0,58	0,38-0,90
A	89 (0,293)	37 (0,195)			1,71	1,11-2,65

Примітки: ті самі, що у таблиці 2

Таблиця 4

Домінантна та рецесивна моделі успадкування впливу *rs1800629* гена *TNFA* на розвиток ЦД 2 типу

Генотипи	ЦД 2 типу (n=152), n (f)	Контроль (n=95), n (f)	$\chi^2$	p	ВШ	95% ВІ
домінантна модель успадкування						
G/G	78 (0,513)	63 (0,663)	5,37	0,020	0,54	0,31-0,91
G/A+A/A	74 (0,487)	32 (0,337)			1,87	1,10-3,18
рецесивна модель успадкування						
G/G+G/A	137 (0,901)	90 (0,947)	1,67	0,200	0,51	0,18-1,44
A/A	15 (0,098)	5 (0,053)			1,97	0,69-5,61

Примітки: n – кількість; f – частота;  $\chi^2$  – критерій Пірсона; p – статистична значущість розбіжностей між групами; ВШ – відношення шансів; 95 % ВІ – 95 % вірогідний інтервал для ВШ

Таблиця 5

Вплив генотипів *rs1800629* на наявність діабетичних ускладнень

Показник	Значення	Генотипи			$\chi^2$	p
		G/G (n=78), n (f)	G/A (n=59), n (f)	A/A (n=15), n (f)		
Наявність ДР	ні	19 (0,244)	12 (0,203)	2 (0,133)	1,01	0,604
	так	59 (0,756)	47 (0,797)	13 (0,867)		
Наявність ДСПН	ні	10 (0,128)	6 (0,102)	2 (0,133)	0,26	0,877
	так	68 (0,872)	53 (0,898)	13 (0,867)		
Наявність ДН за ШКФ	ні	45 (0,577)	25 (0,424)	4 (0,267)	6,38	0,041
	так	33 (0,423)	34 (0,576)	11 (0,733)		
Наявність ДН за МАУ	ні	16 (0,205)	7 (0,119)	2 (0,133)	1,94	0,378
	так	62 (0,795)	52 (0,881)	13 (0,867)		
Наявність АГ	ні	45 (0,577)	29 (0,491)	7 (0,467)	1,28	0,530
	так	33 (0,423)	30 (0,509)	8 (0,533)		
Наявність ДМАНК	ні	60 (0,769)	50 (0,848)	10 (0,667)	2,75	0,253
	так	18 (0,231)	9 (0,152)	5 (0,333)		

Примітки: ДР – діабетична ретинопатія; ДСПН – діабетична сенсорна полінейропатія; ДН – діабетична нефропатія; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; МАУ – мікроальбумінурія; АГ – артеріальна гіпертензія; ДМАНК – діабетична макроангіопатія нижніх кінцівок; n – кількість; f – частота хворих з відповідними генотипами; p – статистична значущість розбіжностей між групами за критерієм  $\chi^2$  Пірсона

падків відповідав випадковому характеру успадкування генотипів (відповідно,  $\chi^2=0,84$ ; df=1; p=0,360 та  $\chi^2=0,60$ ; df=1; p=0,438).

Аналіз впливу генотипів по таблиці спряженості (3×3) показав відсутність зв'язку з ЦД 2 типу ( $\chi^2=5,65$ ; p=0,059). На відміну від цього, порівняння частот алелей за таблицею спряженості (2×2), показало наявність такого впливу ( $\chi^2=5,91$ ; p=0,015).

Отже, алельний поліморфізм *rs1800629* гена *TNFA* мав зв'язок із розвитком ЦД 2 типу, при цьому мінорна алель A збільшувала у 1,7 рази шанси розвитку ЦД 2 типу (ВШ=1,71; 95% ВІ 1,11-2,65), тоді як предкова алель G такі шанси зменшувала у 1,7 рази (ВШ=0,58; 95% ВІ 0,38-0,90).

Порівняння домінантної та рецесивної моделей успадкування (табл. 4) показало, що розподіл гено-



Таблиця 6

Вплив генотипу *rs1800629* на вміст TNF $\beta$  у крові, M $\pm$ SD

Показники	Генотипи			H	p
	G/G (n=78)	G/A (n=59)	A/A (n=15)		
TNF $\alpha$ , пг/мл	98,02 $\pm$ 52,22	116,93 $\pm$ 20,96	167,96 $\pm$ 46,12	67,42	<0,001

Примітки: H – критерій Kruskal-Wallis; p – статистична значущість розбіжностей між групами

типів за домінантною моделлю (G/G проти G/A+A/A) мав статистичну значущість за критерієм  $\chi^2$  Пірсона ( $\chi^2=5,37$ ;  $p=0,020$ ), що підтвердило наявність асоціації *rs1800629* з ЦД 2 типу саме за умов наявності у генотипі мінорної алелі A (генотипи G/A та A/A).

Необхідно зазначити, що мета-аналіз [20], в який було включено 38 незалежних досліджень, підтвердив зв'язок поліморфізму *rs1800629* гена *TNF $\alpha$*  з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу (ВШ=1,21; 95% ВІ 1,06-1,37;  $p=0,003$ ) саме за домінантною моделлю успадкування, особливо, для азійських носіїв мутації (GA+AA), які, як було розраховано, мали 39 % підвищення ризику ЦД 2 типу (ВШ=1,39; 95 % ВІ 1,11-1,74;  $p=0,004$ ) у порівнянні з носіями дикого генотипу (G/G). У нашому дослідженні показано, що у хворих на ЦД 2 типу з української популяції носіїв мутаційних генотипів (GA+AA) ризик ЦД 2 типу також був суттєво підвищеним (на 87 %), що відповідало результатам цього мета-аналізу [20].

Логічним у цьому плані здавався подальший пошук впливу *rs1800629* на розвиток окремих судинних ускладнень ЦД 2 типу, результати якого наведено у таблиці 5.

Як показали розрахунки, статистично значущий вплив генотипи *rs1800629* мали тільки на наявність нефропатії за швидкістю клубочкової фільтрації ( $\chi^2=6,38$ ;  $p=0,041$ ). На цей самий показник впливав і розподіл алелей ( $\chi^2=6,78$ ;  $p=0,009$ ); на інші ускладнення розподіл генотипів (як і алелей) впливу не мав.

Виявленню зв'язку поліморфізмів генів прозапальних цитокінів (*TNF $\alpha$* , *IL-6* і *IL-1 $\beta$* ) з ЦД 2 типу і діабетичною нефропатією присвячено комплексне дослідження [4]. Найвищу асоціацію з ЦД 2 типу за наявності діабетичної нефропатії мав поліморфізм *rs1800629* гена *TNF $\alpha$* : для генотипу A/A ВШ=2,75 (95% ВІ 1,64-4,59;  $p=0,001$ ). Отже, ці дані цілком збіглися з результатами, отриманими у нашому дослідженні: в українській когорті хворих на ЦД 2 типу мінорна алель A та генотипи (G/A+A/A) були пов'язані з ЦД 2 типу та розвитком нефропатії у таких хворих.

Перевірка за критерієм Mann-Whitney показала наявність впливу алелей на швидкість клубочкової фільтрації (U=8211;  $p=0,045$ ). При цьому її рівень був достеменно нижчим за наявності алелі ризику A

проти предкової алелі G. Це безпосередньо доводило патогенетичну роль мінорної алелі A у порушенні функції нирок при ЦД 2 типу.

Вплив поліморфізму *rs1800629* на рівень TNF $\beta$  подано у таблиці 6.

З'ясовано, що рівень у крові TNF $\alpha$  був суттєво вищим (у 1,7 рази) за наявності генотипу ризику A/A проти предкового генотипу G/G ( $p<0,001$ ). Аналогічні результати демонстрував і вплив алелей (за критерієм Mann-Whitney U=3665): у носіїв алелі A вміст у крові TNF $\alpha$  був у 1,3 рази вищим, ніж у носіїв алелі G ( $p=2,6E-17$ ).

Отримані результати підтверджували дані про те, що у хворих на ЦД 2 типу-носіїв мінорного генотипу A/A *rs1800629* експресія гена *TNF $\alpha$*  була збільшена більш ніж у 4 рази, що супроводжувалося суттєвим збільшенням рівнів у крові TNF $\alpha$  [4]. У дослідженнях [16, 19] встановлено, що мінорний генотип A/A і алель A *rs1800629* значно підвищували рівні у крові TNF $\alpha$ , що було виражено більшою мірою у хворих з нефропатією [16].

Таким чином, аналіз власних та літературних даних висвітлював загальну патогенетичну закономірність: наявність мінорної алелі A є патогенетичним фактором розвитку діабетичної нефропатії, а одним з механізмів розвитку цього стану може бути надлишкова експресія гена *TNF $\alpha$* , що призводить до надмірного синтезу прозапального цитокіну TNF $\alpha$ .

Отже, поліморфізм *rs1800629* гена *TNF $\beta$*  мав зв'язок з розвитком ЦД 2 типу, а серед ускладнень – з розвитком нефропатії за швидкістю клубочкової фільтрації. Мінорна алель A сприяла зниженню швидкості клубочкової фільтрації, що пояснювало встановлений факт і реалізувалося через значне підвищення рівню у крові TNF $\alpha$ .

## ВИСНОВКИ

1. Рівень у крові TNF $\alpha$  при ЦД 2 типу значно підвищувався згідно до ступеню тяжкості захворювання (максимально у 3-й стадії – у 7,1 рази;  $p=3,2E-17$ ), що впливало на розвиток ретинопатії ( $\beta=0,012$ ;  $p=0,049$ ), нефропатії за швидкістю клубочкової фільтрації ( $\beta=0,011$ ;  $p=0,007$ ) та артеріальної гіпертензії ( $\beta=0,007$ ;  $p=0,042$ ); максимальним був вплив на розвиток макроангіопатії нижніх кінцівок ( $\beta=0,033$ ;  $p<0,001$ ).

2. У хворих на ЦД 2 типу розподіл алелей *rs1800629* гена *TNF $\alpha$*  був пов'язаний з розвитком захворювання ( $\chi^2=5,91$ ;  $p=0,015$ ). Мінорна алель *A* збільшувала у 1,7 рази (ВШ=1,71; 95 % ВІ 1,11-2,65) шанси розвитку ЦД 2 типу. Зв'язок із захворюванням за домінантною моделлю успадкування (*G/G* проти *G/A+A/A*) довів, що патогенна дія *rs1800629* проявлялася саме за умов наявності у генотипі мінорної алелі *A* (ВШ=1,87; 95 % ВІ 1,10-3,18;  $p=0,020$ ).

2. Наявність алелі *A* сприяло зменшенню клубочкової фільтрації, що пояснювало зв'язок *rs1800629* із розвитком нефропатії ( $\chi^2=6,38$ ;  $p=0,041$ ) та було обумовлено більш високими рівнями у крові *TNF $\alpha$*  у носіїв генотипів *G/A* (у 1,2 рази) та *A/A* (у 1,7 рази) у порівнянні з носіями предкового генотипу *G/G* ( $p<0,001$ ).

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Робота виконана у рамках держбюджетної НДР кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Роль генетичних поліморфізмів у патогенезі метаболічних порушень при цукровому діабеті 2 типу», № держреєстрації 0115U005799, строки виконання 2016-2017 р.р.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Copps K.D., White M.F. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2 // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55, No. 10. P. 2565-2582. DOI: 10.1007/s00125-012-2644-8.
- Dhamodharan U., Viswanathan V., Krishnamoorthy E., Rajaram R., Aravindhan V. Genetic association of IL-6, TNF $\alpha$  and SDF-1 polymorphisms with serum cytokine levels in diabetic foot ulcer // *Gene*. 2015. Vol. 565, No. 1. P. 62-67. DOI: 10.1016/j.gene.2015.03.063.
- Doody N.E., Doweiko M.M., Akam E.C., Cox N.J., Bhatti J.S., Singh P., Mastana S.S. The role of TLR4, TNF- $\beta$  and IL-1 $\beta$  in type 2 diabetes mellitus development within a North Indian population // *Ann Hum Genet*. 2017. Vol. 81, No. 4. P. 141-146. DOI: 10.1111/ahg.12197
- Hameed I., Masoodi S.R., Malik P.A., Mir S.A., Ghazanfar K., Ganai B.A. Genetic variations in key inflammatory cytokines exacerbates the risk of diabetic nephropathy by influencing the gene expression // *Gene*. 2018. Vol. 661. P. 51-59. DOI: 10.1016/j.gene.2018.03.095.
- IDF Diabetes Atlas Eighth Edition // 2017. 149. <http://www.diabetesatlas.org/>
- IRS1 – Insulin receptor substrate 1 – Homo sapiens (Human) – IRS1 gene & protein”. [www.uniprot.org](http://www.uniprot.org). Retrieved 2016-04-21.
- Jamil K., Jayaraman A., Ahmad J., Joshi S., Yerra S.K. TNF-alpha -308G/A and -238G/A polymorphisms and its protein network associated with type 2 diabetes mellitus // *Saudi J Biol Sci*. 2017. Vol. 24, No. 6. P. 1195-1203. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.05.012
- Liu C., Feng X., Li Q., Wang Y., Li Q., Hua M. Adiponectin, TNF $\alpha$  and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // *Cytokine*. 2016. Vol. 86. P. 100-109. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.06.028.
- Liu Z.H., Ding Y.L., Xiu L.C., Pan H.Y., Liang Y., Zhong S.Q., Liu W.W., Rao S.Q., Kong D.L. A meta-analysis of the association between TNF- $\alpha$  -308G>A polymorphism and type 2 diabetes mellitus in Han Chinese population // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, No. 3. e59421. DOI: 10.1371/journal.pone.0059421.
- Luna G.I., da Silva I.C., Sanchez M.N. Association between -308G/A TNFA polymorphism and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *J Diabetes Res*. 2016. DOI: 2016:6309484
- Order of the Ministry of Health of Ukraine; dated December 21, 2012, No. 1118 “On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents for the Standardization of Medical Aid in Type 2 Diabetes”. Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical aid “Diabetes type 2” / 2012. Kyiv. [In Ukrainian]
- Pankiv VI. Diabetes mellitus: diagnostic criteria, etiology and pathogenesis // *International Endocrinology Journal*. 2013. Vol. 8, No. 56. P. 53-64. [In Russian]
- Sesti L.F., Crispim D., Canani L.H., Polina E.R., Rheinheimer J., Carvalho P.S., Gross J.L., Santos K.G. The -308G>A polymorphism of the TNF gene is associated with proliferative diabetic retinopathy in Caucasian Brazilians with type 2 diabetes // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015. Vol. 56, No. 2. P. 1184-1190. DOI: 10.1167/iovs.14-15758.
- Sinyachenko O.V., Ziablitsev S.V., Chernobryvtsev P.A. [Endothelial dysfunction in glomerulonephritis] / Donetsk: New World, 2006. 152 s. [In Russian]
- Tagaturi A. [Elucidation of a new mechanism of onset of insulin resistance: effects of statins and tumor necrosis factor- $\beta$  on insulin signal transduction] // *Yakugaku Zasshi*. 2018. Vol. 138, No. 11. P. 1329-1334. DOI: 10.1248/yakushi.18-00116. [In Japanese]
- Umapathy D., Krishnamoorthy E., Mariappanadar V., Viswanathan V., Ramkumar K.M. Increased levels of circulating (TNF- $\alpha$ ) is associated with (-308G/A) promoter polymorphism of TNF- $\alpha$  gene in Diabetic Nephropathy // *Int J Biol Macromol*. 2018. Vol. 107 (Pt B). P. 2113-2121. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.10.078.
- Van Asten V.S.A., Nichols A., La Fontaine J., Bhavan K., Peters E.J., Lavery L.A. The value of inflammatory markers to diagnose and monitor diabetic foot osteomyelitis // *Int Wound J*. 2017. Vol. 14, No. 1. P. 40-45. DOI: 10.1111/iwj.12545.
- Van Asten V.S.A., Peters G.E.J., Xi Y., Lavery L.A. The role of biomarkers to diagnose diabetic foot osteomyelitis. A meta-analysis // *Curr Diabetes Rev*. 2016. Vol. 12, No. 4. P. 396-402.

19. Zagozda M., Sarnecka A., Staszczak Z., Gaikowska H., Andziak P., Olszewski W.L., Durlak M. Genetic polymorphism and messenger ribonucleic acid concentrations of TNF $\beta$  and TGF $\beta$  genes in patients with chronic lower limb infections // *Surg Infect (Larchmt)*. 2015. Vol. 16, No. 6. P. 822-828. DOI: 10.1089/sur.2014.205.
20. Zhao Y., Li Z., Zhang L., Zhang Y., Yang Y., Tang Y., Fu P. The TNF-alpha -308G/A polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis // *Mol Biol Rep*. 2014. Vol. 41, No. 1. P. 73-83. DOI: 10.1007/s11033-013-2839-1

Отримано: 07.12.2018

## ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА В РАЗВИТИИ НЕФРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

<sup>1</sup>Зяблицев С.В., <sup>1</sup>Чернобривцев А.П., <sup>2</sup>Зяблицев Д.С.

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>2</sup>Киевский медицинский университет, Киев, Украина

**Актуальность.** Значение фактора некроза опухолей альфа (TNF $\alpha$ ) и полиморфизма его гена *rs1800629* для развития сахарного диабета (СД) 2 типа было показано в ряде исследований, но остаётся не выясненным механизм такого эффекта и роль в отдельных этнических популяциях больных.

**Цель:** выяснить значение TNF $\beta$  и полиморфизма его гена *rs1800629* в развитии СД 2 типа и его сосудистых осложнений.

**Материалы и методы.** К исследованию привлечены данные 152 украинских больных с СД 2 типа в возрасте от 34 до 80 лет (53,9 $\pm$ 8,4 лет) и 95 практически здоровых лиц (контроль). По результатам клинико-лабораторных обследований, определяли наличие осложнений и устанавливали стадию заболевания. Уровень в крови TNF $\alpha$  определяли иммуноферментным методом (Bender Medsystems, Австрия) полиморфизм *rs1800629* – методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology; США). Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

**Результаты.** Уровень в крови TNF $\alpha$  при СД 2 типа значительно повышался, что соответствовало степени тяжести заболевания (максимально в 3-й стадии – в 7,1 раза;  $p=3,2e-17$ ), что влияло на развитие ретинопатии ( $\beta=0,012$ ;  $p=0,049$ ), нефропатии по скорости клубочковой фильтрации ( $\beta=0,011$ ;  $p=0,007$ ) и артериальной гипертензии ( $\beta=0,007$ ;  $p=0,042$ ), максимальным было влияние на развитие макроангиопатий нижних конечностей ( $\beta=0,033$ ;  $p<0,001$ ). Минорная аллель *A rs1800629* увеличивала (ОШ=1,71; 95 % ВИ 1,11-2,65;  $p=0,015$ ) риск СД 2 типа. Для генотипов связь с заболеванием подтверждена в доминантной модели наследования (*G/G* против *G/A+A/A*; ОШ=1,87; 95 % ДИ 1,10-3,18;  $p=0,020$ ). Аллель *A* способствовала уменьшению скорости клубочковой фильтрации и имела связь с развитием нефропатии ( $\chi^2=6,38$ ;  $p=0,041$ ). Это могло быть обусловлено более высокими уровнями в крови TNF $\alpha$  у носителей генотипов *G/A* (в 1,2 раза) и *A/A* (в 1,7 раза) по сравнению с носителями генотипа *G/G* ( $p<0,001$ ).

**Выводы.** Наличие аллели *A rs1800629* является фактором развития диабетической нефропатии, а одним из механизмов развития сосудистых осложнений СД 2 типа может быть избыточная экспрессия гена *TNF $\alpha$* , что приводит к чрезмерному синтезу TNF $\alpha$ .

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, нефропатия, TNF $\alpha$ , *rs1800629*.

## SIGNIFICANCE OF THE TUMOR NECROTIC FACTOR ALPHA IN DEVELOPMENT OF NEPHROPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

<sup>1</sup>Ziablitsev S.V., <sup>1</sup>Chernobrytsevs O.P., <sup>2</sup>Ziablytsev D.S.

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

zsv1965@gmail.com

**Relevance.** The value of tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) and the polymorphism of its gene *rs1800629* for the development of type 2 diabetes mellitus (DM) has been shown in some studies but the mechanism of such an effect and role in some ethnic populations of patients is not fully understood.

**Objective:** to find out the value of TNF $\alpha$  and polymorphism of its gene *rs1800629* in the development of type 2 DM and its vascular complications.

**Materials and methods.** The study involved data from 152 Ukrainian patients with type 2 DM, aged 34-80 years (53.9 $\pm$ 8.4 years) and 95 healthy persons (control). According to the results of clinical and laboratory examinations, the presence of complications was determined and the stage of the disease was established. The blood level of TNF $\alpha$  was determined by the immunoenzyme method (Bender Medsystems, Austria); polymorphism *rs1800629* – by real time polymerase chain reaction (TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology, USA). Statistical data processing was used by Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

**Results.** The blood level of TNF $\alpha$  in type 2 DM significantly increased in accordance with the severity of the disease (the maximum in the third stage – 7,1 times;  $p=3,2e-17$ ), which influenced the development of retinopathy ( $\beta=0,012$ ;  $p=0,049$ ), nephropathy by glomerular filtration rate ( $\beta=0,011$ ;  $p=0,007$ ) and arterial hypertension ( $\beta=0,007$ ;  $p=0,042$ ); the maximum was the effect on the development of macroangiopathy of the lower extremities ( $\beta=0,033$ ;  $p<0,001$ ). Minor allele *A* *rs1800629* increased (OR=1,71; 95% CI 1,11-2,65;  $p=0,015$ ) risk of type 2 DM. For genotypes the connection with the disease is confirmed by the dominant model of inheritance (*G/G* versus *G/A+A/A*; OR=1,87; 95% CI 1,10-3,18;  $p=0,020$ ). Allele *A* contributed to a decrease in the velocity of glomerular filtration and was associated with the development of nephropathy ( $\chi^2=6,38$ ;  $p=0,041$ ). This could be due to higher TNF $\alpha$  levels in *G/A* genotypes-carriers (1,2 times) and *A/A* (1,7 fold) compared to genotype *G/G*-carriers ( $p<0,001$ ).

**Conclusion.** The presence of the allele *A* *rs1800629* was an important factor in the diabetic nephropathy development; one of the mechanisms of the vascular diabetic complications development was excessive expression of the *TNF $\alpha$*  gene, resulting in excessive synthesis of TNF $\alpha$ .

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, nephropathy, TNF $\alpha$ , *rs1800629*.

## ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

<sup>1</sup>*Зяблицев С.В. (ORCID 0000-0002-5309-3728),*

<sup>1</sup>*Чернобривцев О.П.,*

<sup>2</sup>*Зяблицева М.В.*

<sup>1</sup>*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*

<sup>2</sup>*Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», Київ, Україна*

[zsv1965@gmail.com](mailto:zsv1965@gmail.com)

Рецензент: проф. Натрус Л.В.

**Актуальність.** Клінічні прояви ускладнень, пов'язаних з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2Т), пов'язані з розвитком мікро- і макроангіопатії. Завдяки, як правило, тривалому стажу неконтрольованої гіперглікемії ускладнення ЦД2Т характеризуються важким перебігом, високим ризиком інвалідності та передчасною смертністю і потребують ретельного вивчення за клінічними та лабораторними показниками.

**Мета:** проаналізувати клінічні та лабораторні показники у хворих на ЦД2Т в залежності від тяжкості захворювання.

**Матеріал та методи.** До дослідження залучено дані 152 хворих з ЦД2Т. За результатами клініко-лабораторних обстежень визначали наявність ретинопатії, нефропатії за рівнем мікроальбумінурії та швидкістю клубочкової фільтрації, сенсорної полінейропатії, макроангіопатії нижніх кінцівок та артеріальної гіпертензії. Згідно до ступеню тяжкості діабету, хворих розподілили на три групи. До контрольної групи було залучено 95 практично здорових осіб. Для математичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

**Результати.** Всі хворі мали гіперглікемію з перевищенням вмісту глюкози у крові у 2,4-3,3 рази ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з контролем. Вміст у крові HbA1c також перевищував контроль (у 1,5-2,0 рази;  $p < 0,001$ ). За рівнем вуглеводного обміну, у 1-й групі всі хворі були компенсовані, тоді як у 2-й і 3-й групах – некомпенсовані. Хворі 3-ї групи були в середньому на 6 років старшими та довше (на 8,5 років) хворіли ( $p < 0,001$ ). У хворих 1-ї і 2-ї груп мала місце гіперінсулінемія, у хворих 3-ї групи – гіпоінсулінемія та зниження функції бета-клітин; у хворих всіх груп була наявна інсулінорезистентність. Хворі 3-ї групи мали зайву вагу або ожиріння (ІМТ від 28,4 кг/м<sup>2</sup> до 35,0 кг/м<sup>2</sup>), що можна було зв'язати з гіпертригліцеридемією; у хворих визначено гіперлептинемію і лептинорезистентність. По групах значуще збільшувалася частота та ступень ретинопатії ( $p = 5,8e-04$ ), нефропатії за альбумінурією ( $p = 0,032$ ), макроангіопатії нижніх кінцівок ( $p < 0,001$ ) та артеріальної гіпертензії ( $p = 0,004$ ).

**Висновок:** отримані дані дозволили об'єктивізувати стан хворого за ступенем порушень обміну речовин, гормональної регуляції та наявністю ускладнень.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, ускладнення, тяжкість захворювання

**Актуальність.** Цукровий діабет (ЦД) – багатогликофакторне захворювання, яке характеризується гіперглікемією, порушенням вироблення інсуліну, розвитком ускладнень та також має виражений епідемічний характер поширення [9, 14]. Згідно дослідженням International Diabetes Federation (IDF), у 2017 році в світі було зареєстровано понад 425 млн хворих на ЦД. Прогнозується зростання їх кількості до 2045 року на 48 %, до 629 млн. хворих [14, 15]. Проблему ЦД робить ще більш актуальною високий відсоток недиагностованого діабету, який становить від 30 % до 80 % від дійсно хворих [4, 12]. У Європі у 2017 році було зареєстровано 58 млн. пацієнтів, хворих на ЦД, включаючи недиагностовані випадки (22 млн.). Схожа тенденція спостерігається і в Україні: у 2017 році зареєстровано 2 млн. 836 тис. хво-

рих, доля яких з недиагностованим діабетом складає до 1,5 млн. Найбільш часто зустрічається ЦД 2 типу (ЦД2Т), поширеність якого сягає 90 % від загально-го числа хворих на діабет [9, 13, 14].

Клінічні прояви ускладнень, які змушують пацієнтів, хворих на ЦД2Т звернутися в лікувальні установи, як правило, пов'язані зі стійкою хронічною гіперглікемією і носять важкі медичні та соціальні наслідки [9, 14]. На момент діагностики справжня тривалість захворювання може становити 7-12 років. У цей час маніфестують клінічні прояви, пов'язані з мікро- і макросудинними ускладненнями. Мікросудинні ускладнення включають: ретинопатію, яка супроводжує перебіг захворювання у 26-35 % хворих [14, 17]; нефропатію – у 20-40 % хворих [8, 11]; полінейропатію – у 16-66 % хворих



[2]. Макросудинні ускладнення пов'язані з атеросклеротичним пошкодженням коронарних, мозкових і периферичних судин і зустрічаються у 12-32 % хворих [10]. Завдяки тривалому стажу неконтрольованої гіперглікемії ускладнення ЦД2Т характеризуються важким перебігом, високим ризиком інвалідності та передчасною смертністю [1, 6, 14]. Розвиток ускладнень тісно пов'язаний з основними факторами ЦД2Т: такими, як гіперглікемія, інсулінорезистентність та оксидативний стрес.

**Мета** дослідження – проаналізувати клінічні та лабораторні показники у хворих на ЦД2Т в залежності від тяжкості захворювання.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження залучено 152 хворих з ЦД2Т, що перебували на стаціонарному лікуванні. Згідно до клінічних рекомендацій [6], у хворих визначали наявність ретинопатії, нефропатії за рівнями альбумінурії та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), сенсорної полінейропатії, макроангіопатії нижніх кінцівок та артеріальної гіпертензії. На момент госпіталізації всі хворі отримували цукрознижувальну таблетовану терапію, а 77 з них (50,7 %) – інсулінотерапію.

Перша ступінь тяжкості не була виявлена у жодного пацієнта, друга – у 120 (78,9 %) та третя – у 32 (21,1 %) хворих. Хворих із другим ступенем тяжкості було розподілено на дві групи: 1-у – 57 (37,5 %) хворих та 2-у – 63 (41,4 %) хворих. Критерієм для їх розподілу було обрано ступінь компенсації цукрового діабету за рівнем глікованого гемоглобіну: в 1-у групу були залучені хворі, які знаходились в стані компенсації або задовільної

компенсації гіперглікемії, а до 2-ї – хворі у стані декомпенсації. Хворі з третім ступенем тяжкості склали 3-ю групу. До контрольної групи було залучено 95 практично здорових чоловіків і жінок відповідного вікового та гендерного розподілу, які не мали порушень вуглеводного обміну і клінічної маніфестації відповідних симптомів, схожих з мікро- і макросудинними ускладненнями ЦД.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Після проведення тестів Колмогорова-Смірнова, Андерсона-Дарлінга і ч-квадрат був встановлений відмінний від нормального характер розподілу варіаційних рядів ( $p < 0,05$ ). У зв'язку з цим для описової статистики кількісних даних використовували середнє арифметичне (M), стандартні відхилення (SD), медіану (Me), перший і третій квартилі (Q1; Q3) варіаційних рядів. Парні незалежні вибірки порівнювали із застосуванням критерію Манна-Уїтні (U) і Краскела-Уолліса (H). Для порівняння категоріальних змінних використовували таблиці сполучення і непараметричні критерії ксі-квадрат ( $\chi^2$ ) Pearson у модифікації Yates. У всіх випадках статистичного оцінювання значущість відмінностей враховували при значенні  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз розподілу пацієнтів по групах показав (табл. 1), що медіана віку суттєво не відрізнялася у контрольній, 1-й та 2-й групах, тоді як у хворих 3-ї групи – вона була вищою (59,0 років;  $p=0,033$ ).

Відповідно, й тривалість захворювання у хворих 3-ї групи складала 13,5 років, тоді як у 1-й і 2-й групах – по 5,0 років ( $p < 0,001$ ). Отже, хворі з тяжким

Таблиця 1

Характеристика показників по групах, Me (Q1; Q3)

Показник	Групи порівнянь				p
	Контроль n=95	1-а n=57	2-а n=63	3-я n=32	
Вік, роки	53,5 (44,4; 62,9)	53,0 (50,0; 56,0)	53,0 (48,0; 59,0)	59,0 (53,5; 64,0)	0,033
Тривалість захворювання, роки	0,00 (0,00; 0,00)	5,0 (2,0; 10,0)	5,0 (2,0; 8,0)	13,5 (9,5; 20,0)	0,0e-01
Стать*	чоловіки (0,389)	22 (0,386)	24 (0,381)	11 (0,344)	0,974
	жінки (0,611)	35 (0,614)	39 (0,619)	21 (0,656)	
АТс, мм рт. ст.	140 (127; 146)	130 (130; 145)	140 (130; 150)	140 (132; 150)	0,225
АТд, мм рт. ст.	91 (84; 95)	85 (80; 90)	90 (80; 95)	90 (80; 90)	0,018

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами для кількісних показників згідно до критерія H і для якісних (позначені \*) –  $\chi^2$

Таблиця 2

## Відмінності за ступенями артеріальної гіпертензії по групах

Ступінь артеріальної гіпертензії	Групи порівнянь				p( $\chi^2$ )
	Контроль, n (f)	1-а, n (f)	2-а, n (f)	3-я, n (f)	
0	42 (0,442)	32 (0,561)	40 (0,635)	9 (0,281)	3,0e-06
1	53 (0,558)	16 (0,281)	18 (0,286)	16 (0,500)	
2	0 (0,000)	6 (0,105)	5 (0,079)	3 (0,094)	
3	0 (0,000)	3 (0,053)	0 (0,000)	4 (0,125)	

Таблиця 3

## Відмінності між показниками вуглеводного обміну по групах

Показники	Групи порівнянь				p (H)
	Контроль	1-а	2-а	3-я	
Глікемія, ммоль/л	4,5 (4,0; 5,1)	11,0 (8,7; 13,7)	15,0 (12,6; 18,7)	14,9 (13,0; 16,6)	0,0e-01
HbA1c, %	5,1 (4,1; 5,9)	7,8 (7,5; 8,1)	10,0 (9,4; 10,9)	9,7 (9,3; 10,7)	0,0e-01
Інсулін, мкМЕ/мл	12,0 (7,4; 15,0)	15,4 (7,5; 22,1)	13,8 (9,5; 21,1)	6,0 (4,0; 8,6)	0,0e-01
НОМА-IP, ум. од.	2,4 (1,3; 3,3)	6,9 (3,7; 10,7)	9,3 (6,1; 14,3)	3,8 (2,8; 5,2)	0,0e-01
НОМА-ФБК, ум.од.	148,0 (140; 160)	30,6 (16,7; 68,6)	25,2 (14,4; 36,0)	12,2 (7,0; 14,1)	0,0e-01

ступенем були на 6 років старшими та довше (на 8,5 років) страждали на ЦД2Т. Такий результат вказував, з одного боку, на взаємозалежність тривалості захворювання і віку, а з іншого, на наявність повертаючих факторів у хворих 3-ї групи.

До таких факторів можуть бути віднесені спосіб життя та харчування, а також генетичні фактори [4]. Дані останніх років показали, що розповсюдженість ЦД2Т неухильно зростає при тому, що тривалість життя таких хворих збільшується [14]. Крім того, гіперглікемія, як основний маркер діабету, виявляється в більш ранньому віці, та збільшується кількість хворих у стадії компенсації за показниками глікованого гемоглобіну (<7 %).

За статтю, по групах суттєвих розбіжностей виявлено не було (табл. 1), кількість жінок у всіх групах переважала кількість чоловіків, що відповідало загальній тенденції розповсюдженості ЦД2Т [7].

Величини артеріального тиску були вищими за умов наявності декомпенсації і ускладнень ЦД2Т у хворих 3-ї групи (табл. 1), що було статистично значущим для різниці величин діастолічного тиску (p=0,018). Враховуючи майже однакові величини тиску, при статистичному аналізі було проаналізовано кількість хворих з артеріальною гіпертензією по групах (табл. 2).

Як витікало з отриманих даних, частота і ступінь артеріальної гіпертензії достеменно збільшувалася по групах хворих (p=3,0e-06). Так, у контрольній групі артеріальну гіпертензію мали 53 хворих (0,558), причому всі вони мали підвищення артеріального тиску 1-го ступеню. У 1-й групі – у 25 хворих мала місце артеріальна гіпертензія (0,439), причому у 16 (0,281) була 2-га ступінь і у трьох була 3-тя ступінь гіпертензії. У хворих 2-ї групи артеріальна гіпертензія була визначена у 23 хворих (0,365), тоді як у 3-й групі – у більшості хворих (0,719), причому у чотирьох хворих (0,125) – артеріальна гіпертензія була 4-го ступеню.

Показники вуглеводного обміну по групах хворих подано у таблиці 3.

Рівень глікемії був достеменно вищим у хворих на ЦД2Т та значно перевищував контроль (p<0,001). Так, рівень глюкози у крові перевищував контроль у 1-й групі – у 2,4 рази (p=6,9e-25), у 2-й групі – у 3,3 рази (p=2,1e-26) і у 3-й групі – у 3,3 рази (p=3,2e-17). Таку ж динаміку мав й рівень у крові HbA1c. Його рівень у крові перевищував контроль у 1-й групі – у 1,5 рази (p=4,6e-24), у 2-й групі – у 2,0 рази (p=8,3e-26) і у 3-й групі – у 1,9 рази (p=3,2e-17).

Загалом, розподіл хворих по групах відповідав ступеню компенсації діабету за рівнем глікемії та

Таблиця 4

Ступінь компенсації ЦД2Т у групах

Показник	Бали	Групи порівнянь			p ( $\chi^2$ )
		1-а, n (f)	2-а, n (f)	3-я, n (f)	
Ступінь компенсації за рівнем глікемії натщесерце	1	1 (0,017)	-	-	1,8e-04
	2	12 (0,211)	-	-	
	3	34 (0,596)	37 (0,587)	21 (0,656)	
	4	7 (0,123)	17 (0,270)	10 (0,313)	
	5	3 (0,053)	9 (0,143)	1 (0,031)	
Ступінь компенсації за рівнем HbA1c	1	24 (0,421)	-	-	0,0e-01
	2	33 (0,579)	-	-	
	3	-	63 (1,000)	32 (1,000)	

Таблиця 5

Відмінності між показниками функції нирок у групах хворих

Показники	Групи порівнянь				p(H)
	Контроль (n=95)	1-а (n=57)	2-а (n=63)	3-я (n=32)	
Сечовина, ммоль/л	4,67 (3,41; 6,73)	5,92 (4,60; 7,20)	6,50 (5,30; 7,30)	7,61 (6,15; 8,90)	0,0e-01
Креатинін, мкмоль/л	66,4 (57,9; 78,2)	84,0 (75,0; 90,0)	80,3 (72,0; 95,0)	92,2 (77,5; 118)	0,0e-01
Діурез, Л	1,30 (1,14; 15,3)	2,00 (1,70; 2,00)	2,00 (2,00; 2,00)	2,00 (1,70; 2,00)	0,0e-01
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/мін.	109,0 (97,6; 113,0)	93,5 (78,0; 108)	88,6 (72,2; 103)	75,8 (49,4; 91,4)	0,0e-01
Глюкозурія, г/л	0,23 (0,11; 0,34)	1,29 (0,00; 15,4)	5,51 (3,00; 13,2)	5,65 (0,00; 15,6)	0,0e-01
Альбумінурія, мг/на добу	18,6 (13,1; 24,0)	56,9 (30,7; 90,0)	76,5 (45,5; 90,3)	101,0 (72,6; 146)	0,0e-01

HbA1c за стандартами [5] у балах. Ступінь компенсації ЦД2Т за рівнем глікемії оцінювали за градацією від 1 до 5 балів, результати її визначення наведено у таблиці 4.

1-й та 2-й ступені компенсації були виявлені тільки у хворих 1-ї групи. 3-й ступінь – відносно однаково розподілився у хворих всіх груп, причому більшість хворих має саме 3-й ступінь компенсації за рівнем глюкози. 4-й і 5-й ступінь – частіше виявлялися у хворих 2-ї та 3-ї груп. Виявлені розбіжності, в цілому, мали статистичну значущість ( $p=1,8e-04$ ).

Загально визнаним методом оцінки компенсації ЦД2Т є й рівень у крові HbA1c. За даними [3], тільки 33 % хворих на ЦД2Т мають компенсований рівень HbA1c (<7 %). Як наведено у таблиці 3, хворі 1-ї групи мали рівень у крові HbA1c з медіанним значенням 7,8 % (I-й і III-й квартилі, відповідно, 7,5 % і 8,1 %). Всі хворі 2-ї групи (табл. 3) мали некомпенсований рівень HbA1c (Me 10,0 %; I-й і III-й

квартилі, відповідно, 9,4 % і 10,9 %). Також і всі хворі 3-ї групи мали високий рівень HbA1c (Me 9,7 %; I-й і III-й квартилі, відповідно, 9,3 % і 10,7 %). Отже ключова різниця для подальшої оцінки 1-ї і 2-ї груп полягала у ступені компенсації хворих з середнім ступенем тяжкості ЦД2Т. У 1-й групі всі хворі були компенсовані, тоді як у 2-й і 3-й групах – некомпенсовані.

Також було проаналізовано рівень у крові інсуліну та індекси інсулінорезистентності (табл. 3). Рівень гормону мав тенденцію до збільшення у 1-й та 2-й групах у порівнянні з контролем (відповідно,  $p=0,014$  та  $p=0,002$ ). Це відображало розвиток гіперінсулінемії внаслідок інсулінорезистентності [7]. У хворих 3-ї групи формувалася абсолютна інсулінова недостатність – рівень інсуліну знижувався у 2,0 рази у порівнянні з контролем ( $p=5,1e-0,7$ ). Такі дані було підтверджено результатами визначення індексу інсулінорезистентності НОМА-ІР, який у 2-й та 3-й групах значно перевищував контрольні зна-

Таблиця 6

Кількість і частоти хворих з різним ступенем нефропатії у групах хворих

Показник	Ступінь	Групи порівнянь			p( $\chi^2$ )
		1-а, n (f)	2-а, n (f)	3-я, n (f)	
Діабетична нефропатія за швидкістю клубочкової фільтрації	0	33 (0,579)	31 (0,492)	10 (0,313)	0,006
	1	20 (0,351)	27 (0,429)	12 (0,375)	
	2	4 (0,070)	5 (0,079)	8 (0,250)	
	3	0 (0,000)	0 (0,000)	2 (0,062)	
	4	0 (0,000)	0 (0,000)	0 (0,000)	
Діабетична нефропатія за альбумінурією	0	14 (0,245)	10 (0,159)	1 (0,031)	0,038
	1	40 (0,702)	50 (0,794)	26 (0,813)	
	2	3 (0,053)	3 (0,048)	5 (0,156)	

Таблиця 7

Відмінності між показниками жирового обміну та ІМТ по групах

Показники	Групи порівнянь				p (H)
	Контроль (n=95)	1-а (n=57)	2-а (n=63)	3-я (n=32)	
Холестерин, ммоль/л	5,4 (4,9; 6,3)	5,4 (4,5; 6,2)	5,3 (4,4; 5,7)	5,4 (4,6; 5,9)	0,512
Ліпопротеїни низької щільності, г/л	3,5 (2,5; 4,6)	2,8 (2,2; 4,6)	2,5 (1,5; 3,4)	3,1 (1,5; 3,7)	0,060
Тригліцериди, ммоль/л	1,3 (0,8; 2,0)	1,8 (1,1; 2,3)	1,5 (1,3; 3,0)	2,0 (1,3; 3,0)	0,002
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,5 (24,6; 29,9)	29,0 (25,6; 31,9)	30,1 (26,8; 34,3)	35,0 (28,4; 35,0)	0,0e-01
Лептин, нг/мл	12,3 (9,0; 15,8)	32,3 (23,8; 43,9)	41,5 (28,8; 56,5)	66,1 (39,6; 88,8)	0,0e-01

чення у 2,9 рази та у 3,9 рази, відповідно ( $p < 0,001$ ). У 3-й групі значення індексу теж було високим, але меншою мірою, ніж у інших групах хворих (у 1,6 рази;  $p < 0,001$ ).

Розвиток інсулярної недостатності у хворих 3-ї групи підтверджував і індекс функції бета-клітин НОМА-ФБК (у 12,1 рази;  $p < 0,001$ ). Значення індексу НОМА-ФБК прогресивно знижувалися у групах хворих ( $p < 0,001$ ). Так, вже у 1-й групі величина індексу була знижена у 4,8 рази ( $p = 3,9e-22$ ) у порівнянні з контролем; у 2-й групі – у 5,9 рази ( $p = 4,2e-24$ ) і у 3-й групі – у 12,1 рази ( $p = 3,2e-17$ ). Достеменною була різниця й між групами.

Показники, що відображали функцію нирок по групах хворих, надано у таблиці 5.

Рівні і сечовини, і креатиніну у крові по групах збільшувалися ( $p < 0,001$ ), що відображало розвиток нефропатії. Діурез збільшувався, що відображало розвиток діабетичної поліурії. Швидкість клубочкової фільтрації, відповідно, знижувалася, та була найнижчою у хворих 3-ї групи (у 1,4 рази;  $p < 0,001$ ). Розвиток нефропатії також підтверджувало збільшення рівнів глюкозурії і альбумінурії, які сягали максимальних значень у 2-й і 3-й групах ( $p < 0,001$ ).

Частота хворих з нефропатією за показниками швидкості клубочкової фільтрації і альбумінурії, яку діагностували за критеріями [16], наведено у таблиці 6. Як за показниками швидкості клубочкової фільтрації, так і за альбумінурією, кількість хворих з нефропатією зростала по групах, що було максимально виражено у 3-й групі. Так, за показниками швидкості клубочкової фільтрації, частота хворих з нефропатією у 1-й групі склала 0,421, у 2-й групі – 0,508, у 3-й групі – 0,687 ( $p = 0,006$ ). Крім того, тільки у 3-й групі були наявні двоє хворих з 3-м ступенем нефропатії за цим показником (0,062). Також і за рівнем альбумінурії частота хворих з нефропатією зростала і склала у 1-й групі 0,755, у 2-й групі – 0,842 і у 3-й групі – 0,969 ( $p = 0,038$ ).

Показники жирового обміну наведено у таблиці 7. Вміст холестерину та ліпопротеїдів низької щільності по групах суттєво не відрізнявся ( $p > 0,05$ ), тоді як вміст тригліцеридів був вищим за контрольний у хворих всіх груп з максимумом у 3-ї групі (у 1,5 рази;  $p < 0,05$ ).

Отже, майже всі хворі 3-ї групи мали зайву вагу або ожиріння (розкид значень склав від 28,4 кг/м<sup>2</sup> до 35,0 кг/м<sup>2</sup>). Загальновідомий зв'язок ожиріння з

Таблиця 8

## Кількість і частоти ускладнень різного ступеню у групах хворих

Показник	Ступінь	Групи порівнянь			p ( $\chi^2$ )
		1-а, n (f)	2-а, n (f)	3-я, n (f)	
Ступінь діабетичної ретинопатії	0	20 (0,351)	13 (0,263)	0 (0,000)	2,0e-06
	1	37 (0,649)	33 (0,524)	21 (0,656)	
	2	0 (0,000)	16 (0,254)	7 (0,219)	
	3	0 (0,000)	1 (0,016)	4 (0,125)	
Ступінь діабетичної полінейропатії	0	7 (0,123)	10 (0,159)	1 (0,031)	0,001
	1	40 (0,702)	50 (0,794)	27 (0,844)	
	2	10 (0,175)	3 (0,048)	1 (0,031)	
	3	0 (0,000)	0 (0,000)	3 (0,094)	
Наявність макроангіопатії нижніх кінцівок	0	57 (1,000)	64 (1,000)	0 (0,000)	0,0e-01
	1	0 (0,000)	0 (0,000)	32 (1,000)	

ЦД2Т [6, 7]. Ця закономірність показана і у нашому дослідженні, причому – саме для хворих 3-ї групи, тобто – за наявності декомпенсації та багатьох ускладнень. Крім того, за нашими результатами, ожиріння у хворих на ЦД2Т можна зв'язати з високим рівнем у крові тригліцеридів.

Одним з механізмів, що сприятиме ожирінню у хворих на ЦД2Т, є лептинорезистентність. У наших дослідженнях рівень лептину поступово збільшувався по групах, сягаючи максимуму у 3-й групі (табл. 7). Так, у 1-й групі рівень у крові гормону перевищував контрольний у 2,6 рази, у 2-й групі – у 3,4 рази і у 3-й групі – у 5,4 рази (для всіх порівнянь  $p < 0,001$ ). Ці дані підтвердили закономірність, що була виявлена у хворих: встановлено, що при ЦД2Т розвивається феномен лептинорезистентності, при якому гіперлептинемія, що прямо залежить від об'єму жирової тканини, супроводжується втратою фізіологічних властивостей гормону та вносить істотний внесок у формування і прогресування ожиріння, ангіопатії та інсулінорезистентності [18].

Частота інших ускладнень за їх ступенем у хворих по групах наведена у таблиці 8. Ступінь діабетичної ретинопатії оцінювалася за критеріями [5]. У хворих 1-ї групи ретинопатія була тільки 1-го ступеню (0,649), у 2-й групі – 1-го і 2-го ступеню (разом 0,778) і у 3-й групі – всі хворі мали ретинопатію, у тому числі четверо (0,125) – ретинопатію 3-го ступеню. Отже, по групах мала місце прогресія частоти і ступеню ретинопатії ( $p = 2,0e-06$ ).

Та ж сама тенденція біла відмічена й у відношенні діабетичної полінейропатії. У хворих 1-ї і 2-ї груп це ускладнення мало 1-й і 2-й ступінь (відповідно, разом 0,877 і 0,842), у хворих 3-ї групи – всі хворі (крім одного) мали полінейропатію (0,969). Отже, по-перше, полінейропатія була дуже розповсюджена у обстежених хворих, а по-друге, по групах мала місце прогресія частоти і ступеню цього

ускладнення ( $p = 0,001$ ). Щодо діабетичної макроангіопатії нижніх кінцівок, то таке ускладнення було характерно тільки для хворих 3-ї групи і не зустрічалося у хворих інших двох груп.

## ВИСНОВКИ

Всі обстежені хворі мали гіперглікемію з перевищенням вмісту глюкози у крові у 2,4-3,3 рази ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з контролем. Вміст у крові HbA1c також перевищував контроль (у 1,5-2,0 рази;  $p < 0,001$ ). За рівнем вуглеводного обміну, у 1-й групі всі хворі були компенсовані, тоді як у 2-й і 3-й групах – некомпенсовані. Хворі 3-ї групи були в середньому на 6 років старшими та довше (на 8,5 років) хворіли ( $p < 0,001$ ). У хворих 1-ї і 2-ї груп мала місце гіперінсулінемія, у хворих 3-ї групи – гіпоінсулінемія та зниження функції бета-клітин; у хворих всіх груп була наявна інсулінорезистентність. Хворі 3-ї групи мали зайву вагу або ожиріння (ІМТ від 28,4 кг/м<sup>2</sup> до 35,0 кг/м<sup>2</sup>), що можна було зв'язати з гіпертригліцеридемією; у хворих визначено лептинорезистентність і гіперлептинемію. По групах значуще збільшувалася частота та ступінь ретинопатії ( $p = 5,8e-04$ ), нефропатії за альбумінурією ( $p = 0,032$ ), макроангіопатії нижніх кінцівок ( $p < 0,001$ ) та артеріальної гіпертензії ( $p = 0,004$ ).

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Робота виконана у рамках держбюджетної НДР кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Роль генетичних поліморфізмів у патогенезі метаболічних порушень при цукровому діабеті 2 типу», № держреєстрації 0115U005799, строки виконання 2016-2017 рр.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Беловол А.Н., Князькова И.И. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет // *Здоровье Украины*. 2014. 27 (3): 28-29.
2. Власенко М.В. Ускладнення цукрового діабету – діабетична дистальна полінейропатія: патофізіологія і варіант патогенетичного лікування // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2011. 7 (39): 44-49.
3. Камінський О.В. Офіційні критерії діагностики цукрового діабету, нормоглікемія і самоконтроль глікемії // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. 13 (3): 184-190. DOI: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104117.
4. Маньковський Б.Н. Распространенность невыявленного сахарного диабета 2 типа и предиабета в Украине: результаты эпидемиологического исследования «ДИАПАЗОН» // *Диабет, ожирение, метаболический синдром*. 2014. 5 (III): 70-75.
5. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р., № 1118. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет тип 2». Київ. 2012. 118 с.
6. Паньків В.І. Нові рекомендації Американської діабетичної асоціації 2018 року з діагностики та лікування цукрового діабету // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. 14 (1): 93-98. DOI:10.22141/2224-0721.14.1.2018.127099.
7. Паньків В.І. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2013. 7 (55): 95-104.
8. Coresh J., Astor B.C., Greene T., Eknoyan G., Levey A.S. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am J Kid Dis*. 2013. 41 (1): 1-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2003.5000.93>.
9. De Fronzo R.A., Ferrannini E., Zimmet P., Alberti G. *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 2 Volume Set. 4th Edition / New York : Wiley-Blackwell. 2015. 1203 p.
10. European Heart Network. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition*. [Internet]. 2017 [cited 2019 March 21]. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics>.
11. Fakhruddin S., Alanazi W., Jackson K.E. Diabetes-Induced Reactive Oxygen Species: Mechanism of Their Generation and Role in Renal Injury // *Journal of Diabetes Research*. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8379327>.
12. Fendler W., Borowiec M., Baranowska-Jazwiecka A., Szadkowska A., Skala-Zamorowska E., Deja G. et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign // *Diabetologia*. 2012. 55: 2631-2635. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2621-2>.
13. Holman N., Young B., Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK // *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2015. 32: 1119-1120. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12791>.
14. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th Edition* [Internet] / Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017 [cited 2019 March 21]. [www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html](http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html).
15. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 // *Diabetes Care*. 2018. 41(1): 1-2. DOI: 10.2337/dc18-Sint01.
16. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int Suppl*. 2013. 3 (1): 1-150.
17. Yau J.W., Rogers S.L., Kawasaki R., Lamoureux E.L., Kowalski J.W. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy // *Diabetes Care*. 2012. 35: 556-564. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc111909>.
18. Ziablitsev S.V., Uzvenko T.U., Chernobrivtsev O.P., Grishov A.A., Palamar S., Ziablitsev D.S. Influence of rs1137101 gene polymorphism of leptin receptor on the development of diabetes mellitus type 2 and obesity // *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2018. 64 (6): 3-8.

Отримано: 20.11.2018

## ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

<sup>1</sup>Зяблицев С.В., <sup>1</sup>Чернобривцев А.П., <sup>2</sup>Зяблицева М.В.

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>2</sup>Приватное высшее учебное заведение «Киевский медицинский университет», Киев, Украина

**Актуальность.** Клинические проявления осложнений, связанных с сахарным диабетом 2 типа (СД2Т), связаны с развитием микро- и макроангиопатий. Благодаря, как правило, длительному стажу неконтролируемой гипергликемии, осложнения СД2Т характеризуются тяжелым течением, высоким риском инвалидности и преждевременной смертностью и требуют тщательного изучения клинических и лабораторных проявлений.

**Цель:** проанализировать клинические и лабораторные показатели у больных СД2Т в зависимости от тяжести заболевания.

**Материал и методы.** В исследование привлечены данные 152 больных с СД2Т. Согласно результатам клинико-лабораторных исследований, определяли наличие ретинопатии, нефропатии по уровню микроальбуминурии и скорости клубочковой фильтрации, сенсорной полинейропатии, макроангиопатий нижних конечностей и артериальной гипертензии. Согласно степени тяжести диабета, больных разделили на три группы. В контрольную группу были привлечены 95 практически здоровых лиц. Для математической обработки полученных данных использовали программу Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

**Результаты.** Все больные имели гипергликемию с превышением содержания глюкозы в крови в 2,4-3,3 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем. Содержание в крови HbA1c также превышало контроль (в 1,5-2,0 раза;  $p < 0,001$ ). По состоянию углеводного обмена, в 1-й группе все больные были компенсированы, а во 2-й и 3-й группах – декомпенсированы. Больные 3-й группы были в среднем на 6 лет старше и дольше (на 8,5 года) болели ( $p < 0,001$ ). У больных 1-й и 2-й групп имела место гиперинсулинемия, у больных 3-й группы – гипoinsулинемия и снижение функции бета-клеток; у больных всех групп отмечена инсулинорезистентность. Больные 3-й группы имели лишний вес или ожирение (ИМТ от 28,4 кг/м<sup>2</sup> до 35,0 кг/м<sup>2</sup>), что можно было связать с гипертриглицеридемией; у больных определены гиперлептинемия и лептинорезистентность. По группам значимо увеличивалась частота и степень ретинопатии ( $p = 5,8e-04$ ), нефропатии по альбуминурии ( $p = 0,032$ ), макроангиопатии нижних конечностей ( $p < 0,001$ ) и артериальной гипертензии ( $p = 0,004$ ).

**Вывод:** полученные данные позволили объективизировать состояние больного по степени нарушений обмена веществ, гормональной регуляции и наличию осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, осложнения, тяжесть заболевания

## CHARACTERISTICS OF CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS IN PATIENTS WITH DIABETES 2 TYPE DEPENDING ON THE DISEASE SEVERITY

<sup>1</sup>Ziablitsev S.V., <sup>1</sup>Chernobrivtsev A.P., <sup>2</sup>Ziablitseva M.V.

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Private institution of higher education Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine  
[zsv1965@gmail.com](mailto:zsv1965@gmail.com)

**Relevance.** Clinical manifestations of complications associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are associated with the development of micro- and macroangiopathies. Due to, as a rule, the lengthy experience of uncontrolled hyperglycemia, the complications of T2DM are characterized by a severe course, a high risk of disability and premature mortality, and require careful study of clinical and laboratory manifestations.

**Objective:** to analyze the clinical and laboratory parameters in patients with T2DM, depending on the severity of the disease.

**Material and methods.** The study involved data from 152 patients with T2DM. According to the results of clinical and laboratory studies, the presence of retinopathy, nephropathy was determined by the level of microalbuminuria and glomerular filtration rate, and sensory polyneuropathy, macroangiopathies of the lower extremities, and arterial hypertension. According to the severity of diabetes, the patients were divided into three groups. In the control group were drawn 95 healthy individuals. For mathematical processing of the data used, the program Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) was used.

**Results.** All patients had hyperglycemia with an excess of glucose in the blood of 2,4-3,3 times ( $p < 0,001$ ) compared with the control. The blood content of HbA1c also exceeded the control (1,5-2,0 times;  $p < 0,001$ ). According to the carbohydrate metabolism in the 1st group, all patients were compensated, and in the 2nd and 3rd groups, they were decompensated. Patients of the 3rd group were on average 6 years older and longer (by 8,5 years) were ill ( $p < 0,001$ ). In patients with the 1st and 2nd groups, hyperinsulinemia occurred, in patients of the 3rd group - hypoinsulinemia and a decrease in beta-cell function; insulin resistance was observed in patients of all groups. Patients of the 3rd group had excess weight or obesity (BMI from 28,4 kg/m<sup>2</sup> to 35,0 kg/m<sup>2</sup>), which could be associated with hypertriglyceridemia; in patients with hyperleptinemia and leptin resistance. In groups, the frequency and degree of retinopathy ( $p = 5,8e-04$ ), nephropathy in albuminuria ( $p = 0,032$ ), macroangiopathy of tender extremities ( $p < 0,001$ ), and hypertension ( $p = 0,004$ ) increased significantly.

**Conclusion:** the obtained data allowed objectifying the patient's condition according to the degree of metabolic disorders, hormonal regulation and the presence of complications.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, complications, disease severity

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2018.08>  
УДК 616.379-008.64-06:575

## НОВІ ПРОГНОСТИЧНІ ЧИННИКИ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ МАКУЛОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ

<sup>1</sup>Панченко Ю.О.,

<sup>1</sup>Могілевський С.Ю. (ORCID 0000-0002-3969-7912),

<sup>2</sup>Зяблицев С.В. (ORCID 0000-0002-5309-3728),

<sup>2</sup>Чернобрицев О.П.

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

zsv1965@gmail.com

Рецензент: проф. Скрипник Р.Л.

**Актуальність.** При цукровому діабеті (ЦД) каскад патологічних реакцій розгортається в ендотелії судин з формуванням ендотеліальної дисфункції (ЕДФ). Основними її чинниками є гормон ендотелію – ендотелін-1 (ЕТ1), окис азоту (NO), ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), а також фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Але залишається невивченим питання, чи можна використовувати фактори ЕДФ у якості прогностичних маркерів розвитку діабетичної макулопатії (ДМ).

**Мета:** з'ясувати прогностичне значення факторів ЕДФ у розвитку діабетичної макулопатії при ЦД 2 типу.

**Матеріали та методи.** Дослідження включало 152 пацієнта (304 ока) із ЦД 2 типу, яких розподілили за групами згідно до ступеню діабетичної ретинопатії (ДР): 1-а – початкова непроліферативна ДР, 2-а – помірна або важка непроліферативна ДР та 3-я – проліферативна ДР. ДМ встановлювали при наявності специфічних діабетичних змін сітківці в макулярній області згідно до Міжнародної клінічної шкали тяжкості Американської академії офтальмології (2002). Контрольну групу склали 95 осіб. У плазмі крові імуноферментним методом визначали вміст ЕТ1, eNOS і TNF $\alpha$ ; спектрофотометрично визначали вміст кінцевих метаболітів NO (NO<sub>x</sub>). Статистичну обробку проводили у програмі Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

**Результати.** При прогресуванні ДР мало місце збільшення частоти і рівню тяжкості ДМ ( $p=2,0e-06$ ), що супроводжувалося збільшенням рівня у крові ЕТ1 (у 3,7-4,7 рази), NO<sub>x</sub> (в 1,4-1,5 рази) і TNF $\alpha$  (у 4,2-6,5 рази), при прогресивному зменшенні рівню eNOS ( $P<0,01$ ). Багатофакторний логістичний регресійний аналіз (пакет GLM; StatSoft, Inc., USA) показав, що патогенетичними чинниками розвитку ДМ були багаторазовий приріст рівнів у крові ЕТ1 і TNF $\alpha$ , що підтверджено побудовою логістичної регресійної моделі із задовільними результатами адекватності ( $p=0,039$ ).

**Висновки.** Дослідження підтвердило вагомий роль ЕДФ при ЦД 2 типу і довело прогностичне значення рівнів у крові ЕТ1 і TNF $\alpha$  для розвитку ДМ.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, діабетична макулопатія, ендотелін-1, TNF $\alpha$

**Актуальність.** Основною причиною інвалідизації внаслідок діабетичних уражень зору при цукровому діабеті (ЦД) є розвиток діабетичної ретинопатії (ДР) та макулопатії (ДМ), а втрата зору відбувається внаслідок розвитку макулярного набряку [1, 3]. Через 10-15 років у хворих на ЦД з'являються ознаки ДР, а понад 30 років – 90 % діабетиків мають дану патологію зору [1].

З'ясування ролі судинного ендотелію розвивалося протягом останніх двох десятиліть та дійшло до розуміння того, що він є динамічною регулюючою системою та відіграє ключову роль як у фізіологічних, так і при патологічних процесах [5, 15]. При ЦД цілий каскад патологічних реакцій розгортається в ендотелії судин, які потерпають від глюкозотоксичності, надмірної дії стимулюючих гіпертензивних та запальних факторів, активаторів тромбоутворення, інтенсифікації окисного стресу [4, 10]. Пошкоджений ендотелій включається в па-

тогенез ЦД і обумовлює розвиток подальших порушень [15]. Основними чинниками ендотеліальної дисфункції (ЕДФ) є гормон ендотелію – ендотелін (ЕТ1), окис азоту (NO), ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), а також фактор некрозу пухлин (TNF $\alpha$ ) [4, 15, 16].

**Мета** дослідження – з'ясувати прогностичне значення факторів ЕДФ у розвитку ДМ при ЦД 2 типу.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження включало 152 пацієнта (304 ока) із ЦД 2 типу, у яких за результатами офтальмологічного обстеження виявлено початкову непроліферативну ДР (1-а група), помірну або важку непроліферативну ДР (2-а група) та проліферативну ДР (3-я група). ДМ встановлювали при наявності специфічних діабетичних змін сітківці в макулярній області: мікроаневризми, геморагії, інтратретинальних мікросудинних аномалій, твердих ексудатів, ішемії,

відшарування задньої гіалоїдної мембрани, а також макулярного набряку [3]. Рівень тяжкості ДР і ДМ встановлювали відповідно до Міжнародної клінічної шкали тяжкості ДР і ДМ Американської академії офтальмології (2002 р.). До контрольної групи було залучено 95 практично здорових осіб, які не мали порушень вуглеводного обміну і клінічної маніфестації відповідних симптомів, схожих з мікро- і макросудинними ускладненнями.

Усім хворим проведено офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, статичну периметрію Humphrey, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію за допомогою асферичної лінзи Volk Super / Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана (Volk USA). Хворим виконували спектрально-домену оптичну когерентну томографію (OCT) на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (Optopol Technology Sp, zo.o, Zawiercie, Poland (протокол Retina3D, RetinaRaster)) і OCT в режимі «Angio» (протокол RetinaAngio). Визначали наявність істинного (судинного) декореляційного сигналу у преретинальних відділах скловидного тіла для ідентифікації початкових процесів ретиновітреальної неоваскуляризації, а також зон капілярної оклюзії (ішемії) поверхневого та глибокого судинного сплетіння сітківки. Також виконували дослідження очного дна на фундус-камері з його фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак AirlineHouse. Флуоресцентну ангіографію (ФАГ) виконували за показами на приладі TOPCON TRS-NW7SF (у разі підозри на початкову ретиновітреальну неоваскуляризацію або проліферацію, яку не було ідентифіковано офтальмоскопічно і на фотографіях очного дна, а також у разі невідповідності зорових функцій офтальмоскопічним змінам в макулярній області або даним OCT).

У плазмі крові імуноферментним методом визначали вміст чинників ЕДФ: ET1 (Biomedica Immunoassays, Австрія), eNOS (BCM Diagnostics, США) і TNF $\alpha$  (Bender Medsystems, Австрія). Інтенсивність забарвлення продукту ферментативної реакції кількісно вимірювали на фотометрі PR2100 SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR (Франція). Рівень у крові NO визначали за його кінцевими метаболітами (нітритів і нітратів – NO $_x$ ) у реакції Грися спектрофотометрично при довжині хвилі 546 нм.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Після проведення тестів Колмогорова-Смірнова, Андерсона-Дарлінга і  $\chi^2$ -квадрат був встановлений відмінний від нормального характер розподілу варіаційних рядів ( $p < 0,05$ ). У зв'язку з цим для описової статистики кількісних даних використовували медіану (Me) та перший і третій квартилі (Q1; Q3) варіаційних рядів. Для порівняння

категоріальних змінних використовували таблиці сполучення і непараметричний критерій  $\chi^2$  Пірсона. У всіх випадках статистичного оцінювання значення  $p < 0,05$  вважали вірогідними.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 1 наведені дані по розподілу частоти ДМ по групам хворих та результати порівнянь за її наявністю або відсутністю. Статистично значущими виявилися різниці за розподілом частоти ДМ як для всіх хворих, так і за груповим розподілом.

Частота ДМ за рівнем тяжкості у хворих по групах наведена у таблиці 2

У хворих 1-ї групи була тільки початкова ДМ (64,9 %), у 2-й групі – початкова та помірна (разом 77,8 %). У 3-й групі – всі хворі мали ДМ, у тому числі четверо (12,5) – тяжку ДМ. Отже, по групах мала місце прогресія частоти і тяжкості ДМ ( $p = 2,0e-06$ ).

Узагальнені дані показників ЕДФ по групах хворих відображено на рисунку 1. З розвитком ДР, була відмічена чітка тенденція до поступового збільшення ET1, рівень якого статистично значуще перевищував контроль у групах хворих (у 3,7-4,7 рази). Рівень NO $_x$  також значуще збільшувався (в 1,4-1,5 рази), що, однак, не залежало від тяжкості захворювання.

Наявність статистично значущої різниці між всіма групами підтвердило зв'язок між розвитком ДР і вмістом у крові eNOS. Вочевидь, що із збільшенням тяжкості ДР відбувалося наростаюче гальмування експресії eNOS та прогресивне зниження її рівня у крові, що співпадало з даними [13]. При цьому загальне накопичення у крові NO $_x$ , на нашу думку, відображало значну активацію індуцибельної NO-синтази внаслідок окисного стресу, розвитку гіпоксії і інших патогенетичних факторів ЦД [4, 15].

Вміст TNF $\beta$  перевищував контроль у 1-й і 2-й групах, відповідно, у 4,2 і 5,1 рази. Надвисокі значення TNF $\alpha$  згрупувалися у 3-й групі, що показувало залежність активації цитокінового каскаду від тяжкості ДР при ЦД 2 типу, та узгоджувалося з літературними даними [5, 11].

Необхідно зазначити, що конкретні механізми розвитку судинних ускладнень та їх патогенетичні чинники на даний момент висвітлено недостатньо, не ясно, чому у одному випадку у хворого прогресує ДР і ДМ, а у іншому випадку, у такого ж, за клініко-лабораторними показниками, хворого, прогресує нефропатія [4, 16].

Отже, саме для з'ясування патогенетичної ролі основних чинників ЕДФ була зроблена спроба у рамках одного дослідження розрахувати їх вплив на розвиток ДМ. Для вирішення цього завдання була виконана серія багатофакторних логістичних регре-

Таблиця 1

## Розподіл частоти ДМ

-/+	Порівняння за +/-			Порівняння за групами (n=152)				
	n (f)	$\chi^2$	P	1-а n (f)	2-а n (f)	3-я n (f)	$\chi^2$	P
-	33 (0,217)	95,1	0,0e-01	20 (0,132)	13 (0,085)	0 (0,000)	14,9	5,8e-04
+	119 (0,783)			37 (0,243)	50 (0,329)	32 (0,211)		

Примітки: +/- – відсутність або наявність ускладнення; n (f) – кількість і частота розподілу ускладнень;  $\chi^2$  – критерій Chi-square Yates corrected; p – статистична значущість відмінностей між групами порівнянь

Таблиця 2

## Кількість і частоти ДМ різної тяжкості у групах хворих

Рівень тяжкості	Групи порівнянь			P( $\chi^2$ )
	1-а, n (f)	2-а, n (f)	3-я, n (f)	
нема	20 (0,351)	13 (0,263)	0 (0,000)	2,0e-06
початкова	37 (0,649)	33 (0,524)	21 (0,656)	
помірна	0 (0,000)	16 (0,254)	7 (0,219)	
тяжка	0 (0,000)	1 (0,016)	4 (0,125)	

сійних обчислень з використанням пакета GLZ. В якості залежної змінної був використаний біноміальний показник, який визначав наявність або відсутність ДМ, а в якості незалежних (предикторів) – безперервні кількісні значення рівнів у крові маркерів ЕДФ: ET1, NO, eNOS і TNF $\alpha$ . Для кожної залежної змінної проводили відбір предикторів, вплив яких на розвиток ускладнень статистично відрізнявся від нульової гіпотези, і проводи-

ли оцінку адекватності моделі за результатами побудови кривих операційної характеристики (ROC).

У таблиці 3 наведені відібрані коефіцієнти регресії і вільний показник та їх статистична значущість, які були використані для побудови регресійного рівняння прогнозу розвитку ДМ. Визначено, що на наявність ДМ сильно впливали рівні у крові і TNF $\alpha$ . Інші чинники ЕДФ на ДМ не впливали ( $p > 0,05$ ).

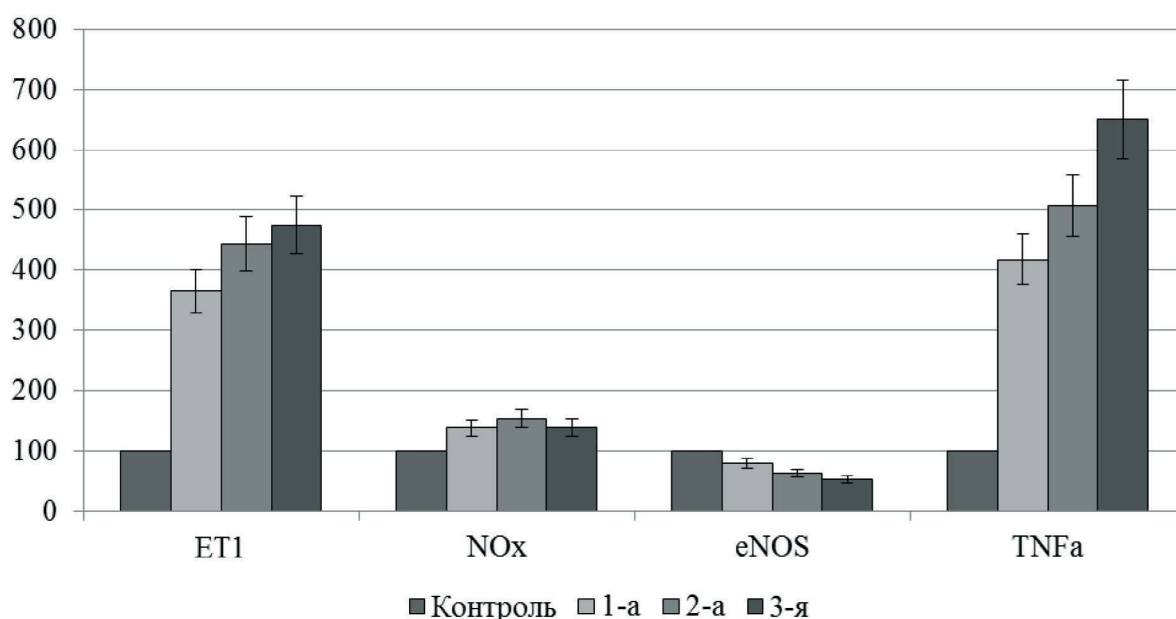


Рис. 1. Вміст чинників ЕДФ у групах хворих. Статистична значущість розбіжностей між групами за критерієм H (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks test)  $P_{(H)} < 0,001$

Таблиця 3

**Результати розрахунку β-коефіцієнтів регресійного рівняння для відібраних предикторів та вільного показника**

Змінні регресії		β±SE	Wald	p
Залежна	Предиктори			
Наявність Ретинопатії	ET1	2,711±0,657	17,022	3,7e-05
	TNFα	0,012±0,005	4,339	0,037
	Вільний показник	-5,873±1,536	0,181	1,30e-04

Примітки: β – коефіцієнт регресії; ±SE – стандартна похибка β-коефіцієнтів; Wald – показник Wald-статистики; p – значущість відмінності від нульової гіпотези

Таблиця 4

**Оціночні показники адекватності математичних моделей прогнозування**

Модель	AUC	-2*Log	χ <sup>2</sup>	p
P <sub>(DM)</sub>	0,785	152,56	6,50	0,039

Примітки: AUC – площа під ROC-діаграмою; -2\*Log – показник правдоподібності; χ<sup>2</sup> – ксі-квадрат, критерій відмінності від нульової гіпотези; p – статистична значущість відмінності від нульової гіпотези

Таким чином, логістична регресійна модель прогнозування розвитку ДМ мала такий вигляд:

$$P_{(DM)} = 1/(1 + e^{(5,873 - 2,711 * ET1 - 0,012 * TNF\alpha)}) \quad (1),$$

де: P<sub>(DM)</sub> – ймовірність розвитку ДМ; ET1 – вміст в крові ендотеліну-1 (фмоль/мл); TNFα – вміст в крові фактора некрозу пухлин (пг/мл).

Результати оцінки адекватності розробленої моделі представлені в таблиці 4. Досить високі значення AUC та показників правдоподібності при p=0,039 вказувало на адекватність побудованої моделі.

Отже, багаторазовий приріст рівнів у крові ET1 і TNFα можна вважати патогенетичним чинником розвитку ДМ. У порядку обговорення отриманих результатів можна зазначити, що для формування судинних порушень при ЦД 2 типу ключовим є поняття ролі ендотелію [15]. Основним гормоном ендотелію є ендотелін, який має вазоактивний, натрійуретичний, проліферативний та гемостатичний ефекти [18]. При цьому, фізіологічні концентрації ET1 активують рецептори типу В (EDNRB) та мають гіпотензивний ефект, тоді як високі, навпаки – гіпертензивний – через активацію рецепторів типу А (EDNRA). Результати сучасних (2018) досліджень [12] переконливо показали, що ЕДФ та система ET1 і його рецепторів бере активну участь у розвитку діабетичних судинних ускладнень. При ЦД 2 типу визначена підвищена експресія ET1 і рецепторів EDNRA, що відповідало тяжкості нефропатії [18]. У роботі словенських вчених доведена наявність зв'язку поліморфізмів гена EDNRB з розвитком діабетичної ретинопатії [6]. Такі дані дали змогу рекомендувати використання антагоністів ET1 для лікування діабетичної хвороби нирок [8]. Отри-

мані у даному дослідженні дані показують принципову можливість використання цих антагоністів і для лікування ДМ.

Молекулярною основою значимості TNFα у механізмах розвитку ЦД 2 типу є роль цитокіну у передачі сигналу з інсулінового рецептору [14]: TNFα індукуює фосфорилування субстрату інсулінового рецептору (IRS-1) [9] за сериновими залишками 636/639 і інгібує фосфорилування тирозину, що запобігає подальшій активації шляхів PI3K/Akt- і Erk/MAP-кіназ та поглинанню глюкози [17]. Таке альтернативне фосфорилування серину/тирозинових IRS-1 в нормі регулює ефективність передачі сигналів інсуліну, тоді як при дії TNFα мультисайтове серин/тирозинове фосфорилування призводить до блокування взаємодії IRS-1 і пептиду юкстамембранного домену, що переводить IRS-1 в неактивний стан і викликає резистентність до інсуліну [7]. Встановлений факт впливу підвищеного вмісту TNFα на розвиток ДМ, вочевидь, пояснюється саме таким молекулярним ефектом цього цитокіну на пострецепторному рівні. Крім того, значення цього фактору для розвитку інших діабетичних ускладнень показано нами раніше для нефропатії [2].

**ВИСНОВКИ**

1. При прогресуванні ДР мало місце збільшення частоти і рівня тяжкості ДМ (p=2,0e-06).
2. Прогресування ДР супроводжувалося збільшенням рівня у крові таких чинників ЕДФ, як ET1, NO<sub>x</sub> і TNFα, при зменшенні eNOS.
3. Патогенетичними чинниками розвитку ДМ були багаторазовий приріст рівнів у крові ET1 і TNFα, що підтверджено побудовою логістичної регресійної моделі із задовільними результатами адек-



ватності (показник правдоподібності -  $2 * \text{Log} = 152,56; p = 0,039$ ).

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Робота виконана у рамках держбюджетної НДР Науково-дослідного інституту Експериментальної та клінічної медицини та кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Вивчити значення генетичних чинників та зовнішніх впливів у розвитку і прогресуванні мікроциркуляторних ускладнень при цукровому діабеті 2 типу», № держреєстрації 0118U001214.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Диабетическая офтальмопатия / СПб.: Человек. 2012. 396 с.
2. Зяблицев С.В., Чернобривцев О.П., Зяблицев Д.С. Значення фактору некрозу пухлин альфа у механізмі розвитку нефропатії при цукровому діабеті 2 типу // Клін ендокр та ендокр хір. 2019. 65 (1): 72-80.
3. Пасечникова Н.В. Диабетическая макулопатия. Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения / Киев: изд-во ООО «Карбон ЛТД». 2010. 154 с.
4. Babik V., Peták F., Agycs S., Blaskovics I., Albcс E., Body K., et al. Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis // *OrvHetil*. 2018. 159 (33): 1335-1345. DOI: 10.1556/650.2018.31130.
5. Blum A, Socea D, Sirchan R. Vascular responsiveness in type 2 diabetes mellitus (T2DM) // *QJM*. 2016. 109 (12): 791-796. DOI: 10.1093/qjmed/hcw081
6. Bregar D., Čilenšek I., Mankoi S., Reschner A., Petrovič D., Globočnik Petrovič M. The joint effect of the endothelin receptor B gene (EDNRB) polymorphism rs10507875 and nitric oxide synthase 3 gene (NOS3) polymorphism rs869109213 in Slovenian patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy // *Bosn J Basic Med Sci*. 2018. 18 (1): 80-86. DOI: 10.17305/bjbm.2017.2244.
7. Copps K.D., White M.F. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2 // *Diabetologia*. 2012. 55 (10): 2565-2582. DOI:10.1007/s00125-012-2644-8.
8. Georgianos P.I., Agarwal R. Endothelin A receptor antagonists in diabetic kidney disease // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017. 26 (5): 338-344. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000342.
9. IRS1 – Insulin receptor substrate 1 – Homo sapiens (Human) – IRS1 gene & protein”. www.uniprot.org. Retrieved 2016-04-21.
10. Kaur R., Kaur M., Singhcorresponding J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies // *Cardiovasc Diabetol*. 2018. 17: 121. DOI: [10.1186/s12933-018-0763-3].
11. Knapp M., Tu X., Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy // *ActaPharmacol Sin*. 2018. DOI: 10.1038/s41401-018-0042-6.
12. Li W., Abdul Y., Ward R., Ergul A. Endothelin and diabetic complications: a brain-centric view. *Physiol Res*. 2018. 67 (Supplementum 1): S83-S94.
13. Lian K., Guo X., Huang Q., Tan Z., Xia C., Wang R., et al. Reduction Levels and the Effects of High-Molecular-Weight Adiponectin via AMPK/eNOS in Chinese Type 2 Diabetes // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016. 124 (9): 541-547. DOI: 10.1055/s-0042-109262.
14. Liu C., Feng X., Li Q., Wang Y., Li Q., Hua M. Adiponectin, TNF- $\alpha$  and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // *Cytokine*. 2016. 86: 100-109. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.06.028.
15. Pi X., Xie L., Patterson C. Emerging Roles of Vascular Endothelium in Metabolic Homeostasis // *Circ Res*. 2018. 123 (4): 477-494. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313237.
16. Polovina M.M., Potpara T.S. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders // *Postgrad Med*. 2014. 126 (2): 38-53. DOI: 10.3810/pgm.2014.03.2739.
17. Takaguri A. Elucidation of a new mechanism of onset of insulin resistance: effects of statins and tumor necrosis factor- $\beta$  on insulin signal transduction // *Yakugaku Zasshi*. 2018. 138 (11): 1329-1334. DOI: 10.1248/yakushi.18-00116. [In Japanese]
18. Zanatta C.M., Crispim D., Sortica D.A., Klassmann L.P., Gross J.L., Gerchman F., Canani L.H. Endothelin-1 gene polymorphisms and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetol Metab Syndr*. 2015. 7: 103. DOI: 10.1186/s13098-015-0093-5.

Отримано: 14.10.2018

## НОВЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКУЛОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

<sup>1</sup>Панченко Ю.А., <sup>1</sup>Могилевский С.Ю., <sup>2</sup>Зяблицев С.В., <sup>2</sup>Чернобритцев А.П.

<sup>1</sup> *Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина*

<sup>2</sup> *Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина*

**Актуальность.** При сахарном диабете (СД) каскад патологических реакций разворачивается в эндотелии сосудов с формированием эндотелиальной дисфункции (ЭДФ). Основными ее факторами являются гормон эндотелия – эндотелин-1 (ЭТ1), оксид азота (NO), эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), а также фактор некроза опухолей- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Но остается неизученным вопрос, можно ли использовать факторы ЭДФ в качестве прогностических маркеров развития диабетической макулопатии.

**Цель:** выяснить прогностическое значение факторов ЭДФ в развитии диабетической макулопатии (ДМ) при СД 2 типа.

**Материал и методы.** Исследование включало 152 пациента (304 глаза) с СД 2 типа, которых распределили по группам согласно степени диабетической ретинопатии (ДР): 1-я – начальная непролиферативная ДР, 2-я – умеренная или тяжелая непролиферативная ДР и 3-я – пролиферативная ДР. ДМ устанавливали по наличию специфических диабетических изменений сетчатки в макулярной области согласно Международной клинической шкале тяжести Американской академии офтальмологии (2002). Контрольную группу составили 95 человек. В плазме крови иммуноферментным методом определяли содержание ЭТ1, eNOS и TNF $\alpha$ ; спектрофотометрически определяли содержание конечных метаболитов NO (NO $_x$ ). Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

**Результаты.** При прогрессировании ДР имело место увеличение частоты и уровня тяжести ДМ ( $p=2,0e-06$ ), что сопровождалось увеличением уровня в крови ЭТ1 (в 3,7-4,7 раза), NO $_x$  (в 1,4-1,5 раза) и TNF $\alpha$  (в 4,2-6,5 раза), при прогрессивном снижении уровня eNOS ( $P<0,01$ ). Многофакторный логистический регрессионный анализ (пакет GLZ; StatSoft, Inc., USA) показал, что патогенетическими факторами развития ДМ были многократный прирост уровней в крови ЭТ1 и TNF $\alpha$ , что было подтверждено построением логистической регрессионной модели с удовлетворительными результатами адекватности ( $p=0,039$ ).

**Выводы.** Исследование подтвердило весомую роль ЭДФ при СД 2 типа и доказало прогностическое значение уровней в крови ЭТ1 и TNF $\alpha$  для развития ДМ.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, диабетическая макулопатия, эндотелин-1, TNF $\alpha$

## NEW PREDICTIVE FACTORS OF DIABETIC MACULOPATHY DEVELOPMENT IN DIABETES MELLITUS TYPE 2

<sup>1</sup>Panchenko Yu.O., <sup>1</sup>Mogilevskyy S.Yu., <sup>2</sup>Ziablitsev S.V., <sup>2</sup>Chernobritsev O.P.

<sup>1</sup> *Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

<sup>2</sup> *Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

*zsv1965@gmail.com*

**Relevance.** In diabetes mellitus (DM), a cascade of pathological reactions unfolds in the vascular endothelium with the formation of endothelial dysfunction (EDF). Its main factors are endothelium hormone – endothelin-1 (ET1), nitric oxide (NO), endothelial NO-synthase (eNOS), and also tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). But the unexplored question remains whether EDFs can be used as prognostic markers for the development of diabetic maculopathy.

**Objective:** to find out the prognostic value of EDF factors in the development of diabetic maculopathy (DM) in type 2 diabetes.

**Material and methods.** This study included 152 patients (304 eyes) with type 2 diabetes, which were divided into groups according to the degree of diabetic retinopathy (DR): 1st – initial non-proliferative DR, 2nd – moderate or severe non-proliferative DR and 3rd – proliferative DR. DM was determined by the presence of specific diabetic retinal changes in the macular area according to the International Clinical Gravity Scale of the American Academy of Ophthalmology (2002). The control group consisted of 95 people. The content of ET1, eNOS and TNF $\alpha$  was determined by ELISA; the content of the final NO metabolites (NO $_x$ ) was determined spectrophotometrically. Statistical data processing was performed using Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

**Results.** With the progression of DR, there was an increase in the frequency and severity level of DM ( $p=2,0e-06$ ), which was accompanied by an increase in the blood levels ET1 (3.7-4.7 times), NO $_x$  (1.4-1.5 times) and TNF $\alpha$  (4.2-6.5 times), with a progressive decrease in the level of eNOS ( $P<0.01$ ). Multifactorial logistic regression analysis (GLZ package; StatSoft, Inc., USA) showed that pathogenetic factors for the DM development were multiple increase in blood levels of ET1 and TNF $\alpha$ , which was confirmed by building a logistic regression model with satisfactory results of adequacy ( $p=0.039$ ).

**Conclusions.** This study confirmed the significant role of EDF in type 2 diabetes and proved the prognostic value of ET1 and TNF $\alpha$  blood levels for the development of DM.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, diabetic maculopathy, endothelin-1, TNF $\alpha$ .

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2018.09>  
 УДК 616.127-005.8-036.11-06-037

## ЗНАЧЕННЯ СІРКОВМІСНИХ АМІНОКИСЛОТ ПЛАЗМИ КРОВІ В ПРОГНОЗУВАННІ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТУ ST У ХВОРИХ, ЯКИМ НЕ ПРОВОДИЛИ РЕПЕРФУЗІЙНУ ТЕРАПІЮ

*Яременко О.Б.* (ORCID 0000-0003-2095-5819),

*Іорданова Н.Х.* (ORCID 0000-0003-4776-510X),

*Дудка П.Ф.* (ORCID 0000-0001-6286-0178)

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

*[nataliordanova@gmail.com](mailto:nataliordanova@gmail.com)*

Рецензент: проф. Нішкумай О.І.

**Актуальність.** Процеси транссульфування гомоцистеїну є важливим елементом захисту клітин від ішемічно-реперфузійного пошкодження. В клінічних дослідженнях N-ацетилцистеїн зменшував зону некрозу у хворих на гострий інфаркт міокарду з елевацією ST (ГІМелST).

**Мета:** оцінити значення вихідних рівнів сірковмісних амінокислот (САК) в плазмі крові хворих на ГІМелST, яким не проводили реперфузійну терапію (РТ), в прогнозуванні розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка (СДЛШ) та гострої лівошлуночкової недостатності (ЛШН).

**Матеріал та методи.** Обстежено 92 хворих з ГІМелST без РТ. У них досліджували вміст вільних САК (гомоцистеїну, цистеїну та метіоніну) в плазмі крові в день госпіталізації методом іонообмінної рідинно-колонкової хроматографії.

**Результати.** Розвиток ускладнень (гострої ЛШН та СДЛШ) асоціювався зі зростаннями вихідних рівнів САК: переважно цистеїну та метіоніну, які максимально зростали (на 71,7%,  $p < 0,01$ , та 41,3%,  $p < 0,05$ , відповідно) у хворих із ранньою СДЛШ порівняно з хворими з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ)  $> 40\%$ . При багатofакторному логістичному регресійному аналізі було виявлено, що рівень цистеїну був незалежним від анамнестичних і лабораторних показників фактором ризику ранньої (в день госпіталізації) СДЛШ (ВШ=17,4;  $p < 0,001$ ). Рівень цистеїну  $> 0,49$  мг/дл, як маркер ризику ранньої СДЛШ, характеризувався чутливістю 73,9% і специфічністю 65,2% (AUC=0,72,  $p = 0,006$ ). Багатofакторний аналіз із введенням в логістичну регресійну модель лабораторними показниками виявив, що метіонін був незалежним фактором ризику розвитку гострої ЛШН в день госпіталізації (ВШ=25,9;  $p < 0,001$ ). Рівень метіоніну був чинником ризику стійкої/пізньої (на третю добу та пізніше) ЛШН в загальній вибірці хворих на ГІМелST, незалежним як від демографічних та клініко-анамнестичних чинників ризику (ВШ=68,7;  $p < 0,0001$ ), так і від лабораторних факторів ризику (ВШ=42,5;  $p < 0,0001$ ). Гіперметіоніємія  $> 0,31$  мг/дл була маркером прогнозування розвитку стійкої/пізньої ЛШН з чутливістю 87,5% та специфічністю 63,3% (AUC=0,77;  $p < 0,0001$ ). Концентрація метіоніну була також предиктором виникнення стійкої/пізньої ЛШН у хворих з ФВЛШ  $> 40\%$  незалежно від демографічних та анамнестичних факторів (ВШ=113,3;  $p < 0,0001$ ). Для концентрації метіоніну  $> 0,41$  мг/дл чутливість і специфічність у передбаченні розвитку стійкої/пізньої ЛШН у хворих з ФВЛШ  $> 40\%$  становили 80,0% і 81,0% відповідно (AUC=0,80;  $p < 0,0001$ ).

**Висновки.** Ускладнений перебіг ГІМелST без РТ асоціюється зі зростанням сумарного вихідного вмісту САК в плазмі крові за рахунок зростання переважно концентрацій цистеїну та метіоніну. Більший рівень цистеїну асоціюється із ранньою СДЛШ незалежно від наявності анамнестичних маркерів ризику та рівня креатиніну в плазмі крові. У хворих на ГІМелST без РТ ризик розвитку стійкої/пізньої ЛШН (на третю добу і пізніше) асоціюється з вищим рівнем метіоніну незалежно від наявності демографічних, анамнестичних і клініко-лабораторних факторів ризику.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, систолічна дисфункція лівого шлуночка, гостра лівошлуночкова недостатність, сірковмісні амінокислоти.

**Актуальність.** Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) є основною причиною смерті від серцево-судинних захворювань в Україні та усьому світі. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні ГІМ та впровадженню реперфузійних методів лікування, в Україні реальна частота проведення перкутанних коронарних втручань залишається низькою та суттєво відрізняється від аналогічних показників у розвинених країнах. Тому вивчення патогенетичних механізмів та розробка методів лікування, що сприяють зменшенню розвитку ускладнень у пацієнтів з ІМ, яким не проводили реперфузійну терапію (РТ), є надзвичайно актуальним [2, 14].

Одним з найважливіших завдань терапії ГІМ, реалізація якого здатна покращити прогноз для хворих, вважається максимально можливе збереження

маси життєздатного міокарда [23]. Цього можна досягнути шляхом механічного та фармакологічного відкриття артерії, що обумовила інфаркт, та лікарських засобів з кардіопротекторними властивостями [20, 25]. Механізми як ендогенної, так і медикаментозної кардіопротекції, які спрямовані на зменшення гострого ішемічно-реперфузійного пошкодження (ІПП), реалізують свої ефекти через посередництво численних ендогенних сигнальних шляхів: RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase) [13], SAFE (Survival Activating Factor Enhancement) [16] та системи «ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) – протеїназа G» [7] тощо. Існує достатньо доказів того, що амінокислотний склад плазми крові можна розглядати як один із інтегральних маркерів метаболічних змін, які відбивають стан ендогенних систем кардіопротекції та відбуваються в організмі під впливом захворювання та на тлі лікування [11, 12, 15]. Гіпергомоцистеїнемія є одним із найбільш досліджених амінокислотних маркерів серцево-судинного ризику. В одному з останніх клінічних досліджень за участю хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST (ГІМелST), яким виконували первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), при порівняльному аналізі вихідних клінічних та лабораторних характеристик хворих зі спонтанною та ЧКВ-обумовленою реперфузією виявили, що вихідний рівень гомоцистеїну ( $<17,55$  мкмоль/л) в плазмі крові, так само як попередня нестабільна стенокардія та нижчий вихідний рівень С-реактивного протеїну, були незалежними предикторами спонтанної реперфузії, яка асоціюється з кращим прогнозом у хворих на ГІМелST [4]. Вважається, що гіпергомоцистеїнемія відбиває зниження потенціалу метилювання [15], а роль гомоцистеїну в патогенезі ішемічної хвороби серця тісно пов'язана з іншими аміноіолами. Виявили, що зростання з різних причин рівня гомоцистеїнемії супроводжується зменшенням частини зв'язаних з білками плазми цистеїну та цистеїнілгліцину, що спрямовано на часткову нормалізацію рівня вільного гомоцистеїну за рахунок його зв'язування з білками плазми [8]. Як відомо, білки плазми та мембран клітин уразливі для окислення саме в місцях цистеїнових залишків, а цистеїн є найбільшим пулом позаклітинних аміноіолів і, окислюючись в цистін, нейтралізує активні форми кисню [12]. Цистеїн утворюється в процесі транссульфування метіоніну за участю піридоксальфосфату в якості кофактора. Ензими метіонін-аденозил-трансфераза та аденозин-гомоцистеїназа, які каталізують взаємоперетворення гомоцистеїну і метіоніну з утворенням S-аденозилметіоніну, в плазмі крові відсутні, і через це процеси трансметилювання можуть протікати виключно внутрішньоклітинно. В протилежність, ензими цистатіонін-в-синтаза (каталізує перетворення гомоцистеїну в цистатіонін) і цистатіонін-г-ліаза (перетворює цистатіонін

в цистеїн) секретуються мікровазулярними ендотеліальними клітинами та гепатоцитами і циркулюють в плазмі. Внаслідок цього процеси транссульфування гомоцистеїну можуть відбуватись в плазмі крові, і їх активність є важливим елементом захисту клітин від ІПП [6]. Серед останніх клінічних досліджень на цю тему велику зацікавленість викликають ті, в яких було виявлено позитивний вплив високих доз N-ацетилцистеїну (як при внутрішньокоронарному введенні, так і при внутрішньовенному) на зменшення зони некрозу у хворих на ГІМелST, яким виконували первинне ЧКВ [9, 18]. Одним з механізмів реалізації кардіопротекторних властивостей N-ацетилцистеїну вважають його здатність збільшувати рівень плазмового цистеїну та запобігати окисленню молекул ендотеліальної NO-синтази та її кофактору тетрагідробіоптерину, зниженню біодоступності NO та розвитку феномену no-reflow [18].

Враховуючи зазначене вище вивчення вихідного рівня сірковмісних амінокислот (САК) у хворих на ГІМелST та їх предикторної цінності в розвитку ускладнень захворювання представляється актуальним.

**Мета:** оцінити значення вихідних рівнів САК (цистеїну, гомоцистеїну і метіоніну) в плазмі крові хворих на ГІМелST, яким не проводили реперфузійну терапію (РТ), в прогнозуванні розвитку таких ускладнень захворювання як систолічна дисфункція лівого шлуночка (СДЛШ) та гостра лівошлуночкова недостатність (ЛШН).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження було включено 92 хворих на ГІМелST (середній вік  $59,2 \pm 9,3$  року; 61 (66,3%) – чоловіки). Всі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні для хворих на інфаркт міокарда Київської міської клінічної лікарні № 3 в період з жовтня 2006 року по червень 2011 року. Діагноз ГІМелST встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [17]. Середній час від появи перших симптомів захворювання до моменту госпіталізації становив  $13,2 \pm 8,6$  години. Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були госпіталізація впродовж перших 24 годин від появи симптомів, вік до 74 років, неможливість проведення РТ та письмова інформована згода пацієнтів. Критеріями незалучення пацієнтів у дослідження були наявність постійної форми фібриляції передсердь (ФП), гемодинамічно значущих вад клапанів серця, гострої ЛШН Killip IV в день госпіталізації, хронічної серцевої недостатності (ХСН) ПБ-III стадії, цукрового діабету (ЦД) 1 типу або тяжкої форми ЦД 2 типу в стадії декомпенсації, хронічної супутньої патології внутрішніх органів в стадії декомпенсації, хроніч-

ного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми, рівень гемоглобіну <100 г/л, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв.

Всі хворі отримували стандартне медикаментозне лікування, яке включало ацетилсаліцилову кислоту (97,8%), тіенопіридинові антитромбоцитарні засоби (36,9%), гепарини (100,0%), в-адреноблокатори (88,0%), нітрати (100,0%), інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (53,2%), статини (86,9%).

Стандартне лабораторне обстеження включало загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів кардіоспецифічних ферментів та/або тропоніну I, коагулограму, розрахунок ШКФ за формулою СКД-ЕРІ (2009).

У всіх хворих досліджували вміст вільних САК (гомоцистеїну, цистеїну та метіоніну) в плазмі венозної крові в день госпіталізації методом іонообмінної рідинно-колункової хроматографії з використанням автоматичного амінокислотного аналізатора моделі ААА-339 фірми "Mikrotechna" (Чехія) за класичною методикою Штейна і Мура [1].

Всім хворим в день госпіталізації та на десяту добу проводили ехокардіографію (ЕхоКГ) з використанням ультразвукової системи "АЛОКА SSD – 1700" (Японія) за загальноприйнятою методикою [3]. При фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ)  $d \leq 40\%$  діагностували СДЛШ.

Залежно від значення ФВЛШ, в день госпіталізації було виділено групи хворих із ранньою СДЛШ (n=23) та без неї (n=69). За аналогічним принципом, на десяту добу було виділено групу хворих зі стійкою / пізньою СДЛШ (n=14). Залежно від наявності гострої (в день госпіталізації) ЛШН Killip II-III хворих було розподілено на дві групи: з наявністю цього ускладнення (n=42) та без нього (n=50). В групі хворих із гострою ЛШН було виділено дві підгрупи: із ранньою СДЛШ (n=23) та без неї (n=19). Розвиток стійкої/пізньої ЛШН Killip II-III (пізніше 48 годин від часу виникнення захворювання) було діагностовано у 32 хворих: у 15 хворих за відсутності ранньої СДЛШ (з них у 6 хворих не було ознак гострої ЛШН в день госпіталізації). Такий вибір термінів розподілу на ранню та пізню ЛШН був обумовлений патогенетичними особливостями стадійного перебігу ГІМелСТ.

Нормативні величини інструментальних і лабораторних показників отримано при обстеженні 17 практично здорових осіб, співставних з хворими за віком і статтю.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакетів статистичних програм STATISTICA 7.0 та MedCalc Statistical Software v.12.7.8 з використанням критеріїв  $\chi^2$ , Манна-Уїтні, Уїлкоксона та Спірмена ( $r_s$ ), багатофакторної логістичної регресії (з розрахунком відношення шансів [ВШ] та 95% довірчого інтервалу [95%ДІ]) та ROC аналізу з оцін-

кою площі під ROC-кривою (AUC). У багатофакторний аналіз, крім амінокислотних, вводили інші відомі чинники ризику розвитку ускладнень та показники, за якими спостерігали значущі відмінності між групами: демографічні (вік, стать), анамнестичні (стенокардія напруження, попередні ГІМ, ХСН, ЦД, ожиріння, куріння, час від початку симптомів до госпіталізації), клінічні (локалізація ГІМ, гостра ЛШН, синусова тахікардія, пароксизм ФП в день госпіталізації), лабораторні (вихідні значення лейкоцитів, ШОЕ, загального білка, альбумінів, сечовини, креатиніну в крові, ШКФ). Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих з ранньою СДЛШ в день госпіталізації, порівняно з хворими зі збереженою систолічною функцією ЛШ, були підвищеними вихідні рівні цистеїну на 71,7% ( $0,807 \pm 0,478$  мг/дл проти  $0,470 \pm 0,319$  мг/дл,  $p < 0,01$ ) та метіоніну на 41,3% ( $0,455 \pm 0,223$  мг/дл проти  $0,322 \pm 0,174$  мг/дл,  $p < 0,05$ ). Однофакторний логістичний регресійний аналіз підтвердив, що наявність ранньої СДЛШ в день госпіталізації асоціювалася зі зростанням концентрацій цистеїну (ВШ=8,51 [95% ДІ 2,37-30,6],  $p < 0,001$ ) і метіоніну (ВШ=33,6 [95% ДІ 2,63-430,3],  $p < 0,001$ ) в плазмі крові. Як видно, серед зазначених амінокислот найвищий ризик виникнення ранньої СДЛШ у хворих на ГІМелСТ спостерігався за умови вищої метіонінемії. Водночас при багатофакторному логістичному регресійному аналізі було виявлено, що саме збільшений рівень цистеїну, на відміну від метіоніну, залишався незалежним від інших анамнестичних і лабораторних показників фактором ризику ранньої СДЛШ (ВШ=17,4 [95% ДІ 2,25-135,0],  $p < 0,001$ ). Такий статистично значущий вплив гіперцистеїнемії на розвиток ранньої СДЛШ та водночас відсутність такого впливу на розвиток даного ускладнення з боку гомоцистеїну в нашому дослідженні добре співвідносяться з результатами дослідження інших авторів [5]. Отже, якщо припустити, що зростання цистеїнемії відбиває зниження біодоступності цистеїну для внутрішньоклітинних процесів синтезу, зокрема, глутатіону, а дефіцит останнього, як доведено, корелює з інтенсивністю процесів перекисного окислення та ІРП [12, 24], це може пояснити роль гіперцистеїнемії у виникненні серцево-судинних ускладнень. При ROC-аналізі було виявлено, що зростання концентрації цистеїну  $> 0,490$  мг/дл, як маркер виникнення ранньої СДЛШ, характеризувався чутливістю і специфічністю 73,9% і 65,2% відповідно, а при рівні цистеїну  $> 1,103$  мг/дл специфічність сягала 97,1% (AUC=0,72 [95%ДІ 0,62-0,81],  $p=0,006$ ).

У хворих зі стійкою / пізньою СДЛШ, яка зберігалася на десяту добу госпітального періоду, по-

Таблиця 1

Вихідні рівні САК та амінокислотних співвідношень в плазмі крові хворих на ГІМелST залежно від розвитку гострої ЛШН на тлі наявності чи відсутності ранньої СДЛШ в день госпіталізації

Показник, мг/дл	Здорові особи, n = 17	Всі хворі без гострої ЛШН, n=50	Хворі з гострою ЛШН		
			Всі хворі, n=42	Хворі з ФВЛШ> 40%, n=19	Хворі з ФВЛШ≤ 40%, n=23
Гомоцистеїн	0,061 ± 0,059	0,100 ± 0,106	0,083 ± 0,087	0,066 ± 0,024	0,093 ± 0,106
Цистеїн	0,364 ± 0,202	0,513 ± 0,348	0,603 ± 0,435*	0,357 ± 0,189	0,807 ± 0,478***&&&
Метіонін	0,274 ± 0,086	0,292 ± 0,154	0,430 ± 0,213**##	0,401 ± 0,202	0,455 ± 0,223**##
Цистеїн/метіонін	1,379 ± 0,770	2,775 ± 2,932	1,586 ± 1,349	1,093 ± 0,827#	1,994 ± 1,565&&
Гомоцистеїн/цистеїн	0,217 ± 0,207	0,457 ± 0,686	0,317 ± 0,468	0,241 ± 0,186	0,428 ± 0,701
Гомоцистеїн/метіонін	0,237 ± 0,165	0,413 ± 0,454	0,320 ± 0,483	0,205 ± 0,110#	0,487 ± 0,731

Примітки. Рівень статистичної значущості відмінності показників:

\* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001 – порівняно зі здоровими особами;

# – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001, #### – p<0,0001 – порівняно із хворими з ФВЛШ>40% без гострої ЛШН в день госпіталізації;

& – p<0,05, && – p<0,01, &&& – p<0,001 – порівняно із хворими з ФВЛШ>40% із гострою ЛШН в день госпіталізації.

рівняно з хворими з ранньою СДЛШ і нормалізацією ФВЛШ (>40%) на десяту добу, спостерігали в 2,27 рази вищий вихідний рівень гомоцистеїну (0,166±0,129 мг/дл проти 0,073±0,103 мг/дл, p<0,05) і в 7,2 рази більше вихідне відношення гомоцистеїн / цистеїн (0,91±0,95 проти 0,13±0,25; p<0,05). Однофакторний логістичний регресійний аналіз показав, що в загальній вибірці хворих з ГІМелST зростання ризику стійкої / пізньої СДЛШ асоціювалось з більшим вихідним відношенням гомоцистеїн / метіонін (ВШ=3,99 [95%ДІ 1,24-12,9], p<0,05).

Розвиток гострої ЛШН асоціювався з більшими рівнями цистеїну та метіоніну, максимальне зростання яких спостерігали у хворих із ранньою СДЛШ, а також із амінокислотним дисбалансом в середині групи САК (табл. 1).

Однофакторний логістичний регресійний аналіз виявив, що ризик розвитку гострої ЛШН в день госпіталізації був достовірно асоційований зі збільшенням вихідної концентрації метіоніну (ВШ=59,1 [95%ДІ 4,89-712,8], p<0,001). Подальший багатфакторний аналіз із уведенням в логістичну регресійну модель лабораторних показників (рівня креатиніну, рівня гемоглобіну, кількості лейкоцитів та ШОЕ) та їх похідних (ШКФ), за якими достовірно різнились групи хворих із наявністю та відсутністю гострої ЛШН, показав, що, крім ШКФ, метіонін також був незалежним фактором ризику розвитку гострої ЛШН у хворих на ГІМелST. Ризик розвитку гострої ЛШН у хворих зі зниженою ШКФ зростав при збільшенні рівня метіоніну в 25,9 рази (ВШ=25,9 [95%ДІ 1,39-483,7], p<0,001). Багатфакторна логістична регресійна модель з рівнем метіоніну з поправкою на ШКФ характеризувалась кра-

щою прогностичною цінністю (AUC=0,76 [95%ДІ 0,65-0,85]) порівняно з однофакторною амінокислотною моделлю (AUC=0,68 [95%ДІ 0,58-0,77], p=0,0018).

Однофакторний логістичний регресійний аналіз в групі хворих зі збереженою систолічною функцією ЛШ дозволив виявити, що найвищий ризик виникнення гострої ЛШН в день госпіталізації спостерігали також при зростанні рівня метіоніну (ВШ=38,6 [95%ДІ 1,55-957,4], p<0,05) та зниженні відношення цистеїн / метіонін (ВШ=0,59 [95%ДІ 0,35-0,97], p<0,05).

Гіперметіонінемія характеризувалась найпотужнішим впливом на розвиток також стійкої / пізньої ЛШН в загальній вибірці хворих на ГІМелST (ВШ=170,7 [95%ДІ 11,5-2533,4], p<0,0001). Багатфакторний логістичний регресійний аналіз показав, що метіонін був чинником ризику стійкої / пізньої ЛШН, незалежним як від демографічних та клініко-анамнестичних (вік, стать, стенокардія напруження, ХСН, попередні ГІМ в анамнезі та наявність гострої ЛШН в день госпіталізації) чинників ризику (модель з поправкою на дані про ХСН характеризувалась ВШ=68,7 [95%ДІ 3,95-1197,8], p<0,0001), так і від лабораторних (рівень креатиніну, ШКФ, рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів, ШОЕ) факторів ризику (модель з поправкою на вихідну ШКФ характеризувалась ВШ=42,5 [95%ДІ 1,54-1176,8], p<0,0001). ROC аналіз показав, що логістична регресійна модель з рівнем метіоніну характеризувалась доброю прогностичною якістю (AUC=0,77 [95%ДІ 0,67-0,85], p<0,0001). Гіперметіонінемія >0,310 мг/дл була маркером прогнозування розвитку стійкої / пізньої ЛШН з чутливістю 87,5% та спе-



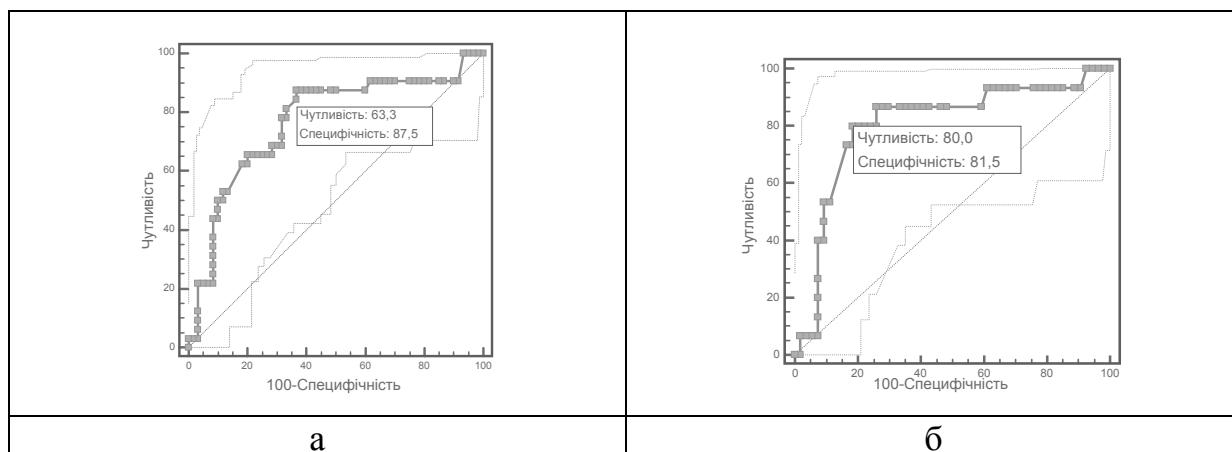


Рис. 1. ROC-криві залежностей ризику розвитку стійкої/пізньої ЛШН від вихідного рівня метіоніну в плазмі крові: (а) в загальній вибірці хворих на ГІМелСТ; (б) у хворих на ГІМелСТ зі збереженою систолічною функцією ЛШ.

цифічністю 63,3%, а при рівні метіоніну  $>0,491$  мг/дл специфічність цього маркера зростала до 90% (рис. 1а).

Застосування багатофакторного логістичного регресійного аналізу дозволило встановити, що зростання концентрація метіоніну було також предик-

тором виникнення стійкої / пізньої ЛШН у хворих з ФВЛШ  $>40\%$  (ВШ=375,2 [95%ДІ 7,91-17789,6],  $p<0,001$ ) незалежно від наявності таких демографічних і анамнестичних даних як вік, стать, стенокардія напруження, ХСН та куріння в анамнезі (ВШ=113,3 [95%ДІ 1,74-7358,1]  $p<0,0001$ ). Подальший ROC аналіз показав, що логістична регресійна модель з урахуванням рівня метіоніну була дуже доброї якості (AUC=0,80 [95%ДІ 0,69-0,89],  $p<0,0001$ ). Для концентрації метіоніну  $>0,410$  мг/дл чутливість і специфічність у передбаченні розвитку стійкої / пізньої ЛШН у хворих зі збереженою систолічною функцією ЛШ становили 80,0% і 81,0% відповідно (рис. 1б).

Ми також проаналізували і виявили значущі кореляційні зв'язки між вихідними концентраціями САК та ЕхоКГ-показниками першої та десятої доби госпітального періоду, які свідчать, що зміни САК асоціюються зі змінами систолічної функції ЛШ, як впродовж раннього госпітального періоду, так і в процесі подальшого постінфарктного ремоделювання ЛШ, зі змінами його діастолічної функції (табл. 2).

Вважається, що гіперметіоніємія асоціюється з вираженішими токсичними ефектами, порівняно з іншими амінокислотами, а оптимальний її рівень знаходиться в досить вузьких межах. Токсичність високих концентрацій метіоніну обумовлена накопиченням продуктів його метаболізму: гомоцистеїну та 3-метил-пропіонату (та метаболітами останнього – метанетіолу, сульфиду водню, формату). При цьому кількісно переважає гомоцистеїн внаслідок вищої активності процесів трансметилування і транссульфування порівняно з процесами трансамінування метіоніну [22]. Вважається також, що зростання концентрації гомоцистеїну при навантаженні метіоніном є чутливішим маркером прогнозування

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки між показниками ЕхоКГ та вихідними рівнями САК у хворих на ГІМелСТ

Показники	$r_s$	P
Кореляція вихідних показників САК (мг/дл) із показниками ЕхоКГ в день госпіталізації		
УО & САК	-0,24	$<0,05$
УО & метіонін	-0,24	$<0,05$
УІ & САК	-0,23	$<0,05$
DecR <sub>E</sub> & гомоцистеїн	0,24	$<0,05$
Кореляція вихідних показників САК із показниками ЕхоКГ на десяту добу		
V <sub>A</sub> & метіонін	0,50	$<0,05$
V <sub>A</sub> & САК	0,40	$<0,05$
V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub> & гомоцистеїн	-0,35	$<0,05$
V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub> & метіонін	-0,39	$<0,05$
AccR <sub>E</sub> & метіонін	0,53	$<0,05$
AccR <sub>E</sub> & САК	0,38	$<0,05$
DecR <sub>E</sub> & гомоцистеїн	0,32	$<0,05$

Примітки.  $p$  – рівень статистичної значущості коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r_s$ ); САК – сумарний вміст сірковмісних амінокислот (гомоцистеїну, цистеїну та метіоніну) в плазмі крові; УО – ударний об'єм, мл; УІ – ударний індекс, мл/м<sup>2</sup>; V<sub>E</sub> – пікова швидкість потоку ранньої фази діастолічного наповнення ЛШ, м/с; V<sub>A</sub> – пікова швидкість потоку передсердної фази діастолічного наповнення ЛШ, м/с; DecRate<sub>E</sub> – заповільнення потоку ранньої фази діастолічного наповнення ЛШ, м/с<sup>2</sup>; DecT<sub>E</sub> – час заповільнення потоку ранньої фази діастолічного наповнення ЛШ, мс; AccR<sub>E</sub> – прискорення потоку ранньої фази діастолічного наповнення ЛШ, м/с<sup>2</sup>.

розвитку серцево-судинних захворювань, ніж виключно оцінка натше гомоцистеїнемії [10]. Крім того, навантаження метіоніном асоціюється зі збільшенням вмісту метгемоглобіну, розвитком мембранопатії еритроцитів, гемолізом та накопиченням гемосидерину в селезінці, а гомоцистеїн є сурогатним маркером гематологічної токсичності метіоніну [22]. Відомо, що метіонін під дією S-аденозил-метіонін-синтази перетворюється в S-аденозил-метіонін, який є координатором активності всіх реакцій метилювання як єдине джерело метильних груп [15]. Гіперметіонінемія, яка пов'язана зі зниженням активності процесів метилювання, була виявлена і в інших, як клінічних, так і експериментальних, дослідженнях і асоціювалась із розвитком атеросклерозу коронарних судин, серцево-судинними подіями і вищою смертністю [12, 19]. Водночас між активністю процесів метилювання і скоротливою функцією міокарда, крім опосередкованого, доведений і прямий зв'язок: метіонін і цистеїн, за умови незмінної біодоступності, здійснюють позитивний інотропний вплив на серцевий м'яз через N-метилювання фосфоліпідів мембран сарколеми та саркоплазматичного ретикулуму [21].

## ВИСНОВКИ

Ускладнений перебіг ГІМелST без РТ асоціюється зі зростанням сумарного вихідного вмісту САК в плазмі крові за рахунок зростання переважно концентрацій цистеїну та метіоніну. Більший рівень цистеїну асоціюється із ранньою СДЛШ незалежно від наявності анамнестичних маркерів ризику та рівня креатиніну в плазмі крові. У хворих на ГІМелST без РТ ризик розвитку стійкої / пізньої ЛШН (на третю добу і пізніше) асоціюється з вищим рівнем метіоніну (>0,31 мг/дл; ВШ=170,7) незалежно від наявності демографічних, анамнестичних і клініко-лабораторних факторів ризику.

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

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

## ЛІТЕРАТУРА

1. Козаренко Т.Д. Ионообменная хроматография аминокислот. Новосибирск: Наука, 1975. 134 с.
2. Стрес і хвороби системи кровообігу: посібник / Під ред. В.М. Коваленка та В.М. Корнацького. Київ, 2015. 354 с.
3. Фейгенбаум Х. Эхокардиография: пер. с англ. / Под ред. В.В.Митькова. 5-е изд. Москва: Видар. 1999. 512 с.
4. Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction / Li J. et al. // BMC Cardiovascular Disorders. 2018. V.18. No. 1. P.125. URL : <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0868-3>
5. Assessment of plasma aminothiols levels and the association with recurrent atherothrombotic events in patients hospitalized for an acute coronary syndrome: a prospective study / Focks J.J. et al. // Clin. Chem. Lab. Med. 2013. V. 51, No. 11. P. 2187-2193. doi: 10.1515 / cclm-2013-0103.
6. Bearden S.E., Beard R.S.Jr., Pfau J.C. Extracellular transsulfuration generates hydrogen sulfide from homocysteine and protects endothelium from redox stress // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2010. V. 299. No. 5. P. H 1568-H 1576. doi: 10.1152 / ajpheart.00555.2010.
7. Cohen M.V., Downey J.M. Cardioprotection: spotlight on PKG // Br. J. Pharmacol. 2007. V. 152. No. 6. P. 833-834. DOI: 10,1038 / sj.bjp.0707453
8. Dynamic relation between reduced, oxidized, and protein-bound homocysteine and other thiol components in plasma during methionine loading in healthy men / Mansoor M.A. et al. // Clin. Chem. 1992. V. 38. No. 7. P. 1316-1321.
9. Early use of N-acetylcysteine (NAC) with nitrate therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction reduces myocardial infarct size (The NACIAM Trial) / Pasupathy S. et al. // Circulation. 2017. V. 136. No. 10. P. 894-903. URL: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.027575>
10. Garlick P.J. Toxicity of methionine in humans // J. Nutr. 2006. V. 136. P. 1722S-1725S. doi: 10.1093 / jn / 136.6.1722S.
11. Genetic variants associated with glycine metabolism and their role in insulin sensitivity and type 2 / Xie W. et al. // Diabetes. 2013. V. 62. No. 6. P. 2141-2150. doi: 10.2337 / db12-0876.
12. Go Y.-M., Jones D.P. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease // Free Radic. Biol. Med. 2011. Vol. 50. No. 4. P. 495-509. doi: 10.1016 / j.freeradbiomed.2010.11.029.
13. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection // Heart Fail. Rev. 2007. V. 12. No. 3-4. P. 217-234. DOI: 10,1007 / s10741-007-9026-1
14. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association / Go A.S. et al. // Circulation. 2014. V.129. No 3. P. e28-e292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
15. Homocysteine and heart failure: an overview / Vizzard E. et al. // Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery. 2009. V. 4. No. 1. P. 15-21. PMID: 19149701
16. Lecour S. Activation of the protective Survivor Activating Factor Enhancement (SAFE) pathway

- against reperfusion injury: does it go beyond the RISK pathway? // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009. V. 47. No. 1. P. 32-40. doi: 10.1016 / j.yjmcc.2009.03.019.
17. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation / Van de Werf F. et al. // *Eur. Heart J.* 2008. V. 29. No. 23. P. 2909-2945. doi: 10.1093 / eurheartj / ehn416.
  18. Protection from reperfusion injury with intracoronary N-acetylcysteine in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention in a cardiac tertiary center / Nozari Y. et al. // *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018. V.18. No. 3. P. 213-221. URL: <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0258-8>
  19. Obeid O. A. Plasma amino acid concentrations in patients with coronary heart disease: a comparison between UK Indian Asian and Caucasian men // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2005. V. 75. No. 4. P. 267-273. DOI: 10.1024 / 0300-9831.75.4.267
  20. Piper H.M. Garcia-Dorado D. Reducing the impact of myocardial ischaemia/reperfusion injury // *Cardiovascular Research.* 2012. V. 94. No. 2. P. 165-167. doi: 10.1093 / cvr / cvs133.
  21. Pisarenko O.I. Mechanisms of myocardial protection by amino acids: facts and hypotheses // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 1996. V. 23. No. 8. P. 627-633. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1681.1996.tb01748.x/abstract>
  22. Screening of toxicity biomarkers for methionine excess in rats / Toue S. et al. // *J. Nutr.* 2006. V. 136. P. 1716S-1721S. doi: 10.1093 / jn / 136.6.1716S.
  23. The coronary circulation in cardioprotection: more than just one confounder / Heusch G. et al. // *Cardiovascular Research.* 2012. V. 94. No. 2. P. 237-245. doi: 10.1093 / cvr / cvr271.
  24. Thiol redox homeostasis in neurodegenerative disease / McBean G.J. et al. // *Redox Biology.* 2015. No. 5. P. 186-194. doi: 10.1016/j.redox.2015.04.004.
  25. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology / Hausenloy D.J. et al. // *Cardiovascular Research.* 2013. V. 98. P. 7-27. doi: 10.1093 / cvr / cvt004.

Отримано: 21.10.2018

## ЗНАЧЕНИЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У БОЛЬНЫХ, КОТОРЫМ НЕ ПРОВОДИЛИ РЕПЕРFUЗИОННУЮ ТЕРАПИЮ

*Яременко О.Б., Иорданова Н.Х., Дудка П.Ф.*

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

**Актуальность.** Процессы транссульфирования гомоцистеина являются важным элементом защиты клеток от ишемическо-реперфузионного повреждения. В клинических исследованиях N-ацетилцистеин уменьшал зону некроза у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом ST (ИМпST).

**Цель:** оценить значение исходных уровней серосодержащих аминокислот (САК) в плазме крови больных с ИМпST, которым не проводили реперфузионную терапию (РТ), в прогнозировании развития систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ) и острой левожелудочковой недостаточности (ЛЖН).

**Материалы и методы.** Обследовано 92 больных с ИМпST без РТ. У них определяли содержание свободных САК (гомоцистеина, цистеина и метионина) в плазме крови в день госпитализации методом ионообменной жидкостно-колоночной хроматографии.

**Результаты.** Возникновение осложнений (острой ЛЖН и СДЛЖ) ассоциировалось с ростом исходных уровней САК: преимущественно цистеина и метионина, которые максимально увеличивались (на 71,7%,  $p < 0,01$ , и 41,3%,  $p < 0,05$ , соответственно) у больных с ранней СДЛЖ по сравнению с больными с фракцией выброса ЛЖ (ФВЛЖ)  $> 40\%$ . При многофакторном логистическом регрессионном анализе было выявлено, что уровень цистеина был независимым от анамнестических и лабораторных показателей фактором риска ранней (в день госпитализации) СДЛЖ (ОШ=17,4;  $p < 0,001$ ). Уровень цистеина  $> 0,49$  мг/дл, как маркер риска ранней СДЛЖ, характеризовался чувствительностью 73,9% и специфичностью 65,2% (AUC=0,72,  $p = 0,006$ ). Многофакторный анализ с введением в логистическую регрессионную модель лабораторных показателей выявил, что метионин был независимым фактором риска развития острой ЛЖН в день госпитализации (ОШ=25,9;  $p < 0,001$ ). Уровень метионина был фактором риска рецидивирующей / поздней (на третьи сутки и позже) ЛЖН в общей выборке больных с ИМпST, независимым как от демографических и клинико-анамнестических факторов риска (ОШ=68,7;  $p < 0,0001$ ), так и от лабораторных факторов риска (ОШ=42,5;  $p < 0,0001$ ). Гиперметионинемия  $> 0,31$  мг/дл была маркером прогнозирования развития рецидивирующей / поздней ЛЖН с чувствительностью 87,5% и специфичностью 63,3% (AUC=0,77;  $p < 0,0001$ ). Концентрация метионина была также предиктором возникновения рецидивирующей / поздней ЛЖН у больных с ФВЛЖ  $> 40\%$  независимо от демографических и анамнестических факторов (ОШ=113,3;  $p < 0,0001$ ). Для концентрации метионина  $> 0,41$  мг/дл чувствительность и специфичность в прогнозировании развития рецидивирующей / поздней ЛЖН у больных с ФВЛЖ  $> 40\%$  составляли 80,0% и 81,0%, соответственно (AUC=0,80;  $p < 0,0001$ ).

**Выводы.** Осложненное течение ИМпST без РТ ассоциируется с ростом суммарного исходного содержания САК в плазме крови за счет увеличения преимущественно концентраций цистеина и метионина. Большой уровень цистеина ассоциируется с ранней СДЛЖ независимо от наличия анамнестических маркеров риска и уровня креатинина в плазме крови. У боль-

них с ИМпST без РТ ризик розвитку рецидивуючої / пізньої ЛЖН (на третій сутки і пізніше) асоціюється з більш високим рівнем метіоніна незалежно від наявності демографічних, анамністических і клініко-лабораторних факторів ризику.

**Ключевые слова:** інфаркт міокарда, систолічна дисфункція лівого шлунка, гостра лівошлункова недостатність, серосодержащі амінокислоти.

## THE VALUE OF SULPHUR-CONTAINING AMINO-ACIDS IN BLOOD PLASMA AS PROGNOSTIC MARKERS OF COMPLICATED COURSE OF ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION (STEMI) WITHOUT REPERFUSION THERAPY

Iarenko O.B., Iordanova N.Kh., Dudka P.F.

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

**Relevance.** The sulfation of homocysteine is an important element in protecting cells against ischemic-reperfusion injury. In clinical studies the positive effect of N-acetylcysteine on the reduction of necrosis was found in patients with STEMI.

**Objective** of this study was to evaluate the baseline levels of sulphur-containing amino acids in plasma as predictors of early (on the day of admission) systolic dysfunction of left ventricle (SDLV) and acute heart failure (HF) in patients with STEMI without reperfusion therapy (RT).

**Material and methods.** 92 patients with STEMI without RT were examined. The content of free plasma sulphur-containing amino acids (homocysteine, cysteine and methionine) was investigated on the day of admission by ion-exchanged liquid-column chromatography.

**Results.** The complications of STEMI were associated with increased baseline levels of sulphur-containing amino acids, especially, cysteine and methionine. Its levels were significantly higher (at 71.7%,  $p < 0.01$ , and 41.3%,  $p < 0.05$ , respectively) in patients with early SDLV compared with patients with ejection fraction of left ventricle (LVEF)  $> 40\%$ . The multivariate logistic regression analysis revealed that the baseline level of cysteine in patients with STEMI remained an independent predictor of early (on the day of admission) SDLV (OR=17.4,  $p < 0.001$ ) after adjustment for anamnestic and laboratory factors. The sensitivity and specificity of baseline cysteine level  $> 0.49$  mg/dl as a marker of early SDLV were 73.9% and 65.2% respectively (AUC=0.72,  $p = 0.006$ ). The multivariate analysis revealed that the baseline level of methionine was an independent predictor of acute HF on the day of admission after adjustment for laboratory factors (OR=25.9,  $p < 0.001$ ). Also methionine was an independent predictor of persistent / late HF on third day or later in total sampling (OR=25.9,  $p < 0.001$ ) after adjustment for demographic, anamnestic and clinic factors (OR=68.7,  $p < 0.0001$ ), as well as after adjustment for laboratory risk factors (OR=42.5,  $p < 0.0001$ ). The sensitivity and specificity of baseline methionine level  $> 0.31$  mg/dl as a marker of persistent / late HF were 87.5% and 63.3% respectively (AUC = 0.77,  $p < 0.0001$ ). Also the baseline level of methionine was an independent predictor of persistent / late HF in patients with EFLV  $> 40\%$  after adjustment for demographic and anamnestic factors (OR=113.3,  $p < 0.0001$ ). The sensitivity and specificity of methionine level  $> 0.41$  mg/dl as a marker of persistent / late HF in patients with EFLV  $> 40\%$  were 80.0% and 81.0% respectively (AUC=0.80,  $p < 0.0001$ ).

**Conclusions.** The complicated course of STEMI without RT is associated with increased level of sulphur-containing amino acids, especially, cysteine and methionine. A higher level of cysteine is associated with early SDLV independently from anamnesic risk factors and creatinine level in plasma. The risk of persistent / late HF (on third day and later) is associated with a higher level of methionine independently from demographic, anamnestic, clinical and laboratory factors risk.

**Key words:** myocardial infarction, systolic dysfunction of left ventricle, acute heart failure, sulphur-containing amino acids.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2018.10>  
 УДК: 616.37-002.1-07-08 :616.366-003.7

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО БІЛІАРНОГО ПАНКРЕАТИТУ

*Колосович І. В. (ORCID 0000-0002-2031-4897),*

*Безродний Б. Г. (ORCID 0000-0002-7115-5339),*

*Ганоль І. В. (ORCID 0000-0002-3470-2102)*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна  
 kolosovich\_igor@ukr.net*

Рецензент: проф. Білянський Л. С.

**Актуальність.** Статтю присвячено проблемі діагностики та лікування гострого біліарного панкреатиту, який залишається одним з найпоширеніших хірургічних захворювань органів черевної порожнини та складає 33,2% від загальної кількості хворих на гострий панкреатит.

**Метою** роботи є покращання діагностики та результатів хірургічного лікування хворих на гострий панкреатит біліарної етіології.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати лікування 264 хворих з гострим панкреатитом біліарної етіології. Оперативне лікування було застосоване у 92 (34,8 %) пацієнтів: ендоскопічні операції виконано 44 хворим (16,7 %). Так, у 10 (3, 8%) пацієнтів виконувалась ендоскопічна папілосфінктеротомія з ревізією протокової системи та екстракцією конкрементів. В інших випадках проводились органозберігаючі втручання без порушення морфофункціональної цілостності сфінктерного апарату протокової системи: канюляція у 6 (2,3 %) пацієнтів, механічна (балонна) у 5 (1,9 %) випадках, фармакологічна (міогенними спазмолітиками) дилатація дистального відділу протоків і великого дуоденального сосочка у 11 (4,2 %) пацієнтів. При резидуальному холедохолітазі була запропонована методика папілотомії під контролем холедохоскопії – 12 (4,54 %) пацієнтів. Проведено порівняльний аналіз ефективності лікування пацієнтів, яким в ранній захворювання застосовувались «відкриті» (група порівняння) та малоінвазивні ендоскопічні втручання (основна група).

**Результати.** В основній групі тривалість перебування в стаціонарі складала  $12 \pm 3,2$  днів; а в групі порівняння –  $26 \pm 4,3$  дні. У 42 (95,4 %) хворих, яким було виконано ендоскопічні операції, досягнуто позитивного клінічного ефекту, швидкого регресу симптомів гострого панкреатиту. У двох (4,5 %) пацієнтів основної групи перебіг ускладнився розвитком абсцесу сальникової сумки, було виконано пункційне дренивання під УЗД контролем. У хворих групи порівняння ускладнення виникли у 5 (41,6 %) пацієнтів, звертає на себе увагу те, що всім їм було виконані оперативні втручання, які обмежились лише санацією і дрениванням черевної порожнини, сальникової сумки. Показник летальності серед неоперованих становив 1,2 % (2 пацієнтів), а серед оперованих – 11,9 % (11 хворих). Серед прооперованих пацієнтів, що померли, 81,8 % (9 осіб) становили хворі похилого віку.

**Висновки.** Використання малоінвазивних ендоскопічних втручань в ранній фазі захворювання зменшує тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі з  $26 \pm 4,3$  днів (група порівняння) до  $12 \pm 3,2$  днів (основна група) та кількість виникнення ускладнень на 37,1 % ( $P < 0,05$ ). Застосування запропонованого способу папілотомії під контролем холедохоскопії дає можливість знизити ризик виникнення перфорації стінки дванадцятипалої кишки з розвитком перитоніту або заочеревинної флегмони на 1,2 % ( $P < 0,05$ ).

**Ключові слова:** гострий біліарний панкреатит, головна панкреатична протока, ендоскопічні операції.

**Актуальність.** Діагностика та лікування захворювань підшлункової залози залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Це підтверджують результати епідеміологічних досліджень, згідно яких прослідковується загальносвітова тенденція збільшення числа захворювань підшлункової залози, що складає 8,2-10 чоловік на 100 тис. населення, при цьому розповсюдженість захворювань підшлункової залози в Європі складає 25-26,4 на 100 тис. населення [6]. Вказаний факт пов'язують з підвищенням вживання алкоголю, погіршенням екологічної ситуації, зниженням якості харчування та загального рівня життя. Серед всього

різноманіття захворювань підшлункової залози найбільш часто зустрічаються гострий та хронічний панкреатит. Вказані нозологічні форми займають провідне місце і складають 76-92 % в структурі захворювань підшлункової залози, а також є важливою соціально-економічною проблемою [12]. Останнім часом відмічається інтенсивне збільшення (в 4 рази) рівня захворюваності гострим та хронічним панкреатитом у людей молодого віку та підлітків. Особливістю протікання панкреатиту у пацієнтів даної категорії є високий ризик розвитку ускладнень, летальність при яких досягає 5,5 %, а при гострому панкреатиті тяжкого ступеня коливається в межах

40-70 % [11]. Основними етіологічними факторами розвитку захворювань підшлункової залози є алкоголь 40-80 % [9], жовчно-кам'яна хвороба (35-56 %) [10], травма підшлункової залози (2 %) [8]. Частка хворих на гострий біліарний панкреатит у стаціонарах абдомінальної хірургії складає від 15 до 25 %. Майже у 85 % випадків біліарний панкреатит є ускладненням холедохолітазу, а у 15 % відмічають вторинні ферментативні холецистити. Патологічним фактором розвитку панкреатиту є розвиток набряку в проекції устя головної панкреатичної протоки (ГПП), що утруднює відток панкреатичного соку, та є чинником розвитку гострого панкреатиту. Паралельно пусковим механізмом може бути протокова гіпертензія, як наслідок гострої блокади термінального відділу загальної жовчної протоки або стійкого спазму сфінктера Одді [1]. Проблема лікування порушень прохідності позапечінкових жовчних шляхів часто буває пов'язана з технічними і тактичними помилками оперативних втручань на органах гепатопанкреатобіліарної системи: залишення конкрементів, рубцевою стриктурою протоки, що супроводжується порушенням пасажу жовчі в дванадцятипалу кишку (ДПК), і розвитком таких життєво небезпечних ускладнень, як механічна жовтяниця, біліарний панкреатит, гепатит та інше. Найбільш частою причиною розвитку біліарного панкреатиту є порушення прохідності жовчної протокової системи на рівні дистального відділу холедоха або великого дуоденального сосочка (ВДС), саме тому втручанням вибору в таких випадках стає ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ), яка, за думкою деяких авторів, повинна бути виконана впродовж 48 годин після госпіталізації хворого [3]. Однак існуючі способи ЕПСТ мають суттєві недоліки. Це, по-перше, високий ризик травмування ГПП і розвитку гострого панкреатиту (в 2-4% випадків), по-друге, можливість перфорації стінки ДПК з розвитком перитоніту або заочеревинної флегмони (в 0,5-1,2 % випадків) [2]. Ризик розвитку гострого післяопераційного панкреатиту збільшується при наявності ряду факторів або їх поєднанні. Існують фактори, пов'язані безпосередньо з ендоскопічним втручанням і не пов'язані з ним. До першої групи належать фактори, пов'язані з технічними особливостями проведення ЕРПХГ, виконання балонної папілодилатації, атипичної ендоскопічної папілосфінктеротомії, тривала катетеризація через устя ВДС, багаторазова кануляція та контрастування протокової системи ПЗ під високим тиском та інші. До факторів другої групи належить наявність у пацієнта папілостеноза або дисфункції сфінктера Одді, жіноча стать, не розширений жовчний проток, молодий вік і незмінні показники результатів біохімічного дослідження крові. У рандомізованих дослідженнях останніх років доведено, що встановлення тимчасових малокаліберних стентів у голов-

ну панкреатичну протоку (ГПП) хворим із високим ризиком розвитку ГП після ЕРПХГ вірогідно зменшує відсоток цього ускладнення. Одним із ефективних методів профілактики гострого панкреатиту вважається стентування ГПП, яке рекомендують виконувати пацієнтам з групи високого ризику виникнення даного ускладнення і наявності можливих факторів розвитку гострого постманіпуляційного панкреатиту. З цією метою використовують короткі, діаметром 5 Fr, пластикові стенти, які для уникнення пошкодження вірсунгового протоку рекомендують видаляти через 5-10 днів після їх постановки. Відмічено, що стентування ГПП вважається ефективним методом профілактики розвитку гострого післяопераційного панкреатиту, незалежно від статті і віку хворих, і достовірно зменшує ризик його розвитку, як у пацієнтів з механічною жовтяницею, так і без неї. Стентування ГПП на завершуючому етапі ендоскопічних транспапільярних втручань розширює діапазон рекомендованих методик, таких як введення провідника в ГПП з профілактичною метою. В той же час отримані неоднозначні висновки про ефективність стентування ГПП для профілактики гострого післяопераційного панкреатиту. Розвиток важкого панкреатиту і панкреонекрозу в результаті обструкції провіту стентів в'язким секретом може обмежити даний метод профілактики [5]. Все це потребує пошуку нових технічних рішень.

**Метою роботи** є покращання діагностики та результатів хірургічного лікування хворих на гострий панкреатит біліарної етіології.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами проаналізовано результати лікування 264 хворих з гострим панкреатитом біліарної етіології, що склало 33,2 % від загальної кількості хворих на гострий панкреатит, які були госпіталізовані у порядку швидкої допомоги в клініку кафедри хірургії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця протягом 2009-2018 рр. Чоловіків було 88 осіб (33,3 %), жінок – 176 (66,7 %). За віком хворі розділились наступним чином: молодого віку (до 44 років) становили 13 %, середнього (від 44 до 60 років) – 59 %, похилого віку (після 60 років) – 28 %. В дослідженні використовували класифікацію, що була запропонована на з'їзді International Association of Pancreatology, який проходив у 2011 р. в Кочині (Індія), та розроблена Міжнародною робочою групою по класифікації гострого панкреатиту (Acute Pancreatitis Classification Working Group) у 2012 р. [7]. Так, гострий біліарний панкреатит легкого ступеня діагностовано у 122 (46,2 %) пацієнтів, середньої тяжкості – у 92 (34,8 %). Тяжкий перебіг захворювання спостерігався у 50 (18,9 %) пацієнтів (аналогічний показник



при панкреатитах алкогольної етіології складав 12,1 %). Як предиктор важкого гострого панкреатиту використовували синдром системної запальної відповіді при госпіталізації або персистуючий синдром системної запальної відповіді – після 48 год. Оперативне лікування було застосоване у 92 (34,8 %) пацієнтів, у випадку застосування консервативної терапії 94 (54,6 %) пацієнта лікувались у відділенні інтенсивної терапії. При визначенні показів для лікування у відділенні інтенсивної терапії пацієнтів із діагнозом «гострий панкреатит» враховували один чи більше з наступних показників: 1) пульс < 40 чи > 150 /хв.; 2) систолічний артеріальний тиск < 80 мм рт. ст. (< 10,7 кПа), чи середні показники артеріального тиску < 60 мм рт. ст. (< 8,0 кПа), чи діастолічний артеріальний тиск > 120 мм рт. ст. (> 16 кПа); 3) частота дихання > 35 /хв.; 4) сироватковий натрій < 110 ммоль/л чи > 170 ммоль/л; 5) сироватковий калій < 2,0 ммоль/л чи > 7,0 ммоль/л; 6) РаО<sub>2</sub> (напруга кисню в артеріальній крові) < 50 мм рт. ст. (< 6,7 кПа); 7) рН < 7,1 чи > 7,7; 8) сироваткова глюкоза > 800 мг/дл (> 44,4 ммоль/л); 9) сироватковий кальцій > 15 мг/дл (> 3,75 ммоль/л); 10) анурія; 11) кома. Окрім того, відповідно до скоригованих вказівок класифікації, розробленої в м. Атланти у 2012 р. [4], пацієнти з важким гострим панкреатитом (наприклад, стійка поліорганна недостатність) також лікувались у відділенні інтенсивної терапії.

Основним показанням до лапаротомних оперативних втручань в ранній фазі захворювання був поширений перитоніт, як правило, на фоні фулмінантного перебігу захворювання з розвитком тяжкої загальної інтоксикації і поліорганної недостатності. Слід зазначити, що за даними показаннями було виконано лапаротомії у 12 (4,5 %) хворих в період з 2009 по 2012 роки. Починаючи з 2012 року, дані методики в ранньому періоді не застосовувались. У пізній фазі захворювання операції проводились у разі розвитку гнійно-септичних ускладнень: інфікування некрозів з формуванням абсцесів підшлункової залози та виникнення флегмони заочеревинної клітковини. Перевагу надавали мініінвазивним втручанням та пункційним методам лікування під УЗД контролем, що були виконані у 36 (13,6 %) пацієнтів. З 2009 року в клініці застосовуються малоінвазивні ендоскопічні втручання на ранньому госпітальному етапі згідно з етіопатогенетичним підходом до лікування гострого панкреатиту біліарної етіології. Усього було виконано 44 ічні операції з метою внутрішньої декомпресії протокової системи і відновлення пасажу жовчі й панкреатичного соку в дванадцятипалу кишку. Всі операції виконанні в ранньому періоді захворювання без ознак поширеного перитоніту, вираженої деструкції підшлункової залози і поліорганної недостатності. Показанням до ендоскопічних операцій були:

гострий холангіт, холедохолітіаз, механічна жовтяниця, папіліт, розширення загальної жовчної протоки (незалежно від наявності в ній конкрементів, за даними УЗД). У разі рубцевого стенозуючого папіліту, холангіту і холедохолітіазу виконувалась ендоскопічна папілосфінктеротомія з ревізією протокової системи та екстракцією конкрементів. Дана методика застосована у 10 (3,8 %) пацієнтів. В інших випадках (при функціональному м'язовому спазмі та відсутності грубих рубцевих деформацій стінок жовчовивідних шляхів) проводились органозберігаючі втручання без порушення морфофункціональної цілостності сфінктерного апарату протокової системи: канюляція у 6 (2,3 %) пацієнтів, механічна (балонна) у 5 (1,9 %) випадках, фармакологічна (міогенними спазмолітиками) дилатація дистального відділу протоків і великого дуоденального сосочка у 11 (4,2 %) пацієнтів. У випадку наявності резидуального холедохолітіазу із зовнішнім дрениванням холедоха нами була запропонована методика папілотомії під контролем холедохоскопії за допомогою гнучкого холедохоскопа, який вводять попередньо через зовнішній дренаж холедоха, що дозволяє здійснити контроль за введенням та установкою папілотому точно в просвіт термінального відділу холедоха, підвищити точність всіх маніпуляцій, знизити ризик ушкодження ДПК, розвитку заочеревинної флегмони та попередити подальше прогресування гострого панкреатиту. Даний вид оперативного втручання виконано у 12 (4,5 %) пацієнтів. Обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми STATISTICA. Для порівняння отриманих даних використовували t критерій Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами був проведено порівняльний аналіз тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі та відсоток виникнення післяопераційних ускладнень між хворими, яким застосовувались в ранній фазі захворювання лапаротомні оперативні втручання (група порівняння) та малоінвазивні ендоскопічні втручання (основна група). Так, в основній групі тривалість перебування в стаціонарі складала 12±3,2 днів, відповідно в групі порівняння – 26±4,3 дні. У 42 (95,4 %) хворих, яким було виконано ендоскопічні операції, досягнуто позитивного клінічного ефекту, швидкого регресу симптомів гострого панкреатиту. Гнійно-септичні ускладнення у віддалені терміни не спостерігались. У двох (4,5%) пацієнтів основної групи перебіг ускладнився розвитком абсцесу сальникової сумки, було виконано пункційне дренивання під УЗД контролем. Слід зазначити, що після вщухання нападу гострого панкреатиту біліарної етіології (1-2 тижні) доцільно виконувати лапароскопічну холецистектомію з метою запобігання ре-

цидивам захворювання. За відсутності ендоскопічного обладнання виконується холецистектомія класичним лапаротомним доступом з обов'язковою ревізією холедоха, холедохолітотомія та зовнішнє дренивання загальної жовчної протоки. У хворих групи порівняння ускладнення виникли у 5 (41,6 %) пацієнтів, звертає на себе увагу те, що всім їм було виконані оперативні втручання, які обмежились лише санацією і дрениванням черевної порожнини, сальникової сумки. Слід зазначити, що, на нашу думку, у випадку виконання ранніх лапаротомій з приводу поширеного перитоніту, особливо на тлі тяжкої інтоксикації і поліорганної недостатності, не можна обмежуватись лише санацією і дрениванням черевної порожнини, сальникової сумки. У всіх випадках є обов'язкова зовнішня декомпресія позапечінкових жовчних шляхів, абдомінація підшлункової залози і дренивання заочеревинного простору, навіть за відсутності парапанкреатичної інфільтрації під час операції. Запропонована нами методика папілотомії у випадку наявності резидуального холедохолітіазу із зовнішнім дрениванням холедоха, згідно літературних даних, дає можливість знизити ризик виникнення перфорації стінки дванадцятипалої кишки з розвитком перитоніту або заочеревинної флегмони на 1,2 % ( $P < 0,05$ ). В основі ранньої патогенетичної терапії гострих панкреатитів біліарної етіології є нормалізація моторно-евакуаторної функції протокової системи, зняття внутрішньопотокової гіпертензії і відновлення пасажу жовчі та панкреатичного соку в дванадцятипалу кишку. Найдоцільнішими у таких випадках є малоінвазивні оперативні втручання на протоковій системі, які виконуються протягом першої доби після встановлення діагнозу біліарного панкреатиту. При цьому перевагу слід надавати малотравматичним маніпуляціям з метою збереження морфологічної цілості сфінктерного апарату протокової системи: ретроградному канюлюванню, механічній баллонній дилатації або введенню суміші міогенних спазмолітиків. За наявності грубих патоморфологічних змін у протоковій системі – холедохолітіаз, рубцеві стриктури на рівні великого дуоденального сосочка – операцією вибору є ендоскопічна папілосфінктеротомія з екстракцією конкрементів. Також потрібно відмітити, що у випадку тяжкого перебігу захворювання та наявності ферментативного перитоніту вважаємо за доцільне дренивання черевної порожнини під УЗД контролем з метою зменшення інтоксикаційного синдрому. Виконання на ранніх етапах лапароскопічної санації і дренивання черевної порожнини, сальникової сумки за наявності в них ексудату, а також лаваж і введення через ці дренажі відповідних лікарських засобів (антибіотиків, блокаторів протеаз тощо) ми вважаємо недоцільним. Цей метод лікування є симптоматичним, він не запобігає

подальшому прогресуванню деструктивних змін у залозі, оскільки не знімає внутрішньопотокової гіпертензії, за таких умов лікарські препарати не можуть проникнути в залозу шляхом пасивної дифузії. Він потребує загального знеболення, що часто веде до погіршення загального стану хворих та поглиблення ознак дихальної недостатності та спонукає ще більше підвищення внутрішньочеревного тиску, що небезпечно ускладненнями з боку серцево-судинної системи.

Показник летальності серед неоперованих становив 1,2 % (2 пацієнти), а серед оперованих – 11,9 % (11 хворих). Основним чинником, що привів до летальності неоперованих пацієнтів в ранньому періоді, був фулмінантний перебіг захворювання – швидко прогресуюча деструкція підшлункової залози на тлі тяжкої загальної інтоксикації і миттєвого розвитку поліорганної недостатності. Найчастіше це були пацієнти, які надійшли до стаціонару через кілька діб від початку захворювання, практично в термінальному стані. Серед прооперованих пацієнтів, що померли, 81,8 % (9 осіб) становили хворі похилого віку. Безпосередніми причинами їх смерті стали гостра серцево-судинна, дихальна та печінково-ниркова недостатність. Серед інших померлих (осіб середнього віку) причиною смерті було прогресування деструктивних змін у паренхімі залози і заочеревинному просторі з наступним наростанням поліорганної недостатності.

## ВИСНОВКИ

Панкреатит біліарної етіології залишається одним з найпоширеніших хірургічних захворювань органів черевної порожнини та складає 33,2 % від загальної кількості хворих на гострий панкреатит. При цьому жінки хворіють в два рази частіше, ніж чоловіки. Майже третина (28 %) хворих з біліарним панкреатитом – це особи похилого віку з тяжкою супутньою загальносоматичною патологією, це пояснює високу летальність даної патології та складність лікування. У випадку своєчасної госпіталізації і відсутності фульмінантного перебігу захворювання ефективним етіопатогенетичним способом лікування в ранній період є малоінвазивні ендоскопічні втручання з метою декомпресії і дренивання протокової системи гепатопанкреатобіліарної зони. Використання малоінвазивних ендоскопічних втручань в ранній фазі захворювання зменшує тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі з  $26 \pm 4,3$  днів (група порівняння) до  $12 \pm 3,2$  днів (основна група) та кількість виникнення ускладнень на 37,1 % ( $P < 0,05$ ). Застосування запропонованого способу папілотомії під контролем холедохоскопії дає можливість знизити ризик виникнення перфорації стінки дванадцятипалої кишки з розвитком перитоніту або заочеревинної флегмони на 1,2 % ( $P < 0,05$ ).

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

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

## ЛІТЕРАТУРА

1. Авакимян С.В. Прогноз и тактика лечения острого панкреатита в зависимости от тяжести патологического процесса // Дис. ... док. мед. наук / Краснодар, 2015. 284 с.
2. Балалыкин А.С. Эндоскопическая абдоминальная хирургия. Москва, 1996. С. 36.
3. Васильев Ю.В. Эндоскопическая панкреатохолангиография в диагностике поражений поджелудочной железы, вне- и внутрипечёночных жёлчных протоков // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. Т. 8, № 3. С. 18-23.
4. Гострий панкреатит. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / під ред М.П. Комаров та ін. // Київ: «Державний експертний центр МОЗ України», 2016. 53 с.
5. Bahr M.H., Davis B.R., Vitale G.C. Endoscopic management of acute pancreatitis // Surg. Clin. North Amer. 2013. Vol. 93, No. 3. P. 563-584. DOI: 10.1016/j.suc.2013.02.009
6. Bosetti C., Bravi F., Turati F. et al. Nutrient-based dietary patterns and pancreatic cancer risk // Ann. Epidemiol. 2013. Vol. 23, No. 3. P. 124-128. DOI: 10.1016/j.annepidem.2012.12.005
7. Dellinger E. P., Forsmark C. E., Layer P. et al. Determinant based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation // Ann. Surg. 2012. Vol. 254, No. 6. P. 875-880. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256f778
8. Cote G.A., Yadav D., Slivka A. et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 9, No. 3. P. 266-273. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.015
9. Khan J., Solakivi T., Seppänen H. et al. Serum lipid and fatty acid profiles are highly changed in patients with alcohol induced acute pancreatitis // Pancreatology. 2012. Vol. 12, No. 1. P. 44-48. DOI: 10.1016/j.pan.2011.12.006
10. Larson S.D., Nealon W.H., Evers B.M. Management of gallstone pancreatitis // Adv. Surg. 2006. Vol. 40. P. 265-284. PMID: 17163108
11. Meyer A., Coffey M.J., Oliver M.R. et al. Contrast and comparisons between childhood and adult onset acute pancreatitis // Pancreatology. 2013. Vol.13, No. 4. P. 429-435. DOI: 10.1016/j.pan.2013.06.005
12. Pezzilli R. Etiology of chronic pancreatitis: Has it changed in the last decade? // World J. Gastroenterology. 2009. Vol. 15, No. 38. P. 4737-4740. DOI: 10.3748/wjg.15.4737

Отримано: 26.09.2018

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО БИЛИАРНОГО ПАНКРЕАТИТА

*Колосович И. В., Безродный Б. Г., Ганоль И. В.*

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

**Актуальность.** Статья посвящена проблеме диагностики и лечения острого билиарного панкреатита, который остается одним из самых распространенных хирургических заболеваний органов брюшной полости и составляет 33,2 % от общего количества больных острым панкреатитом.

**Целью** работы является улучшение диагностики и результатов хирургического лечения больных острым панкреатитом билиарной этиологии.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения 264 больных с острым панкреатитом билиарной этиологии. Оперативное лечение было применено у 92 (34,8 %) пациентов: эндоскопические операции выполнены 44 больным (16,7 %). Так, у 10 (3,8 %) пациентов выполнялась эндоскопическая папиллосфинктеротомия с ревизией протоковой системы и экстракцией конкрементов. В других случаях проводились органосохраняющие вмешательства без нарушения морфофункциональной целостности сфинктерного аппарата проточной системы: канюляция у 6 (2,3 %) пациентов, механическая (баллонная) в 5 (1,9 %) случаях, фармакологическая (миогенная спазмолитиками) дилатация дистального отдела протоков и большого дуоденального сосочка у 11 (4,2 %) пациентов. При резидуальном холедохолитиазе была предложена методика папиллотомии под контролем холедохоскопии – 12 (4,54 %) пациентов. Проведен сравнительный анализ эффективности лечения пациентов, которым в раннем заболевании применялись «открытые» (группа сравнения) и малоинвазивные эндоскопические вмешательства (основная группа).

**Результаты.** В основной группе длительность пребывания в стационаре составляла 12±3,2 дней, а в группе сравнения – 26±4,3 дня. У 42 (95,4 %) больных, которым были выполнены эндоскопические операции, достигнуто клинического эффекта, быстрого регресса симптомов острого панкреатита. У двух (4,5 %) пациентов основной группы возникли осложнения с развитием абсцесса сальниковой сумки, было выполнено пункционное дренирование под УЗИ контролем. В группе сравнения осложнения возникли у 5 (41,6 %) пациентов, обращает на себя внимание то, что всем им было выполнено оперативные вмешательства, которые ограничились лишь санацией и дренированием брюшной полости, сальниковой сумки. Показатель

летальності середі неоперированих становив 1,2 % (2 пацієнта), а середі оперированих – 11,9 % (11 больних). Середі умерших прооперированих пацієнтів 81,8 % (9 человек) були больні пожитого візра.

**Выводы.** Использование малоинвазивных эндоскопических вмешательств в ранней фазе заболевания уменьшает продолжительность пребывания пациентов в стационаре с  $26\pm 4,3$  дней (группа сравнения) до  $12\pm 3,2$  дней (основная группа) и количество возникновения осложнений на 37,1 % ( $P < 0,05$ ). Применение предлагаемого способа папиллотомии под контролем холедохоскопии дает возможность снизить риск возникновения перфорации стенки двенадцатиперстной кишки с развитием перитонита или забрюшинной флегмоны на 1,2 % ( $P < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** острый билиарный панкреатит, главный панкреатический проток, эндоскопические операции.

## CURRENT ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ACUTE BILLARIAN PANCREATITIS

*Kolosovych I.V., Bezrodnyi B.H., Hanol I.V.*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

*kolosovich\_igor@ukr.net*

**Relevance.** The article is devoted to the problem of diagnosis and treatment of acute biliary pancreatitis, which remains one of the most common surgical diseases of the abdominal cavity and accounts for 33.2% of the total number of patients with acute pancreatitis.

**Objective** of the work is to improve the diagnosis and results of surgical treatment of patients with acute pancreatitis of biliary etiology.

**Materials and methods.** The results of treatment of 264 patients with acute pancreatitis of biliary etiology are analyzed. Operative treatment was applied in 92 (34,8 %) patients: endoscopic operations were performed in 44 patients (16,7 %). Thus, in 10 (3,8 %) patients, endoscopic papilloproctomy was performed with the auditory of the duct system and the extraction of concretions. In other cases, organo-preserving intervention was performed without disturbing the morphofunctional integrity of the sphincter apparatus of the duct system: the cannulation in 6 (2,3%) patients, mechanical (balloon) in 5 (1,9 %) cases, pharmacological (myogenic antispasmodic) dilatation of distal duct and a large duodenal papilla in 11 (4,2 %) patients. In residual choledocholithiasis, a technique of papillotomy under the control of choledochoscopy was proposed – 12 (4,54 %) patients. A comparative analysis of the effectiveness of the treatment of patients who used the “open” (comparative group) and noninvasive endoscopic interventions in the early disease (the main group) was performed.

**Results.** So in the main group the length of stay in the hospital was  $12\pm 3,2$  days, respectively, in the comparison group –  $26\pm 4,3$  days. In 42 (95,4 %) patients who had undergone endoscopic surgery, a positive clinical effect, a rapid regress of the symptoms of acute pancreatitis was achieved. In two (4,5 %) patients in the main group, the course was complicated by the development of the abscess of the stuffing box, and puncture under ultrasound control was performed. In patients of the comparison group complications arose in 5 (41,6 %) patients, it is noteworthy that all of them had undergone operative interventions, which were limited only to the rehabilitation and drainage of the abdominal cavity, a stuffing box bag. The mortality rate among unoperated was 1,2 % (2 patients), and among the operated – 11,9 % (11 patients). Among prooperated patients who died, 81,8 % (9 people) were elderly patients.

**Conclusions.** The use of minimally invasive endoscopic interventions in the early phase of the disease reduces the length of stay of patients in the hospital from  $26\pm 4,3$  days (comparison group) to  $12\pm 3,2$  days (main group) and the number of complications occurring by 37,1 % ( $P < 0,05$ ). Application of the proposed method of papillotomy under the control of choledochoscopy makes it possible to reduce the risk of perforation of the wall of the duodenum with the development of peritonitis or retroperitoneal phlegmon by 1,2 % ( $P < 0,05$ ).

**Key words:** acute biliary pancreatitis, major pancreatic duct, endoscopic surgery.

## УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЙ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ ГОСТРІЙ ХІРУРГІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

*Колосович А.І. (<https://orcid.org/0000-0003-0612-2853>)*

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

Рецензент: проф. Білянський Л. С.

**Актуальність.** Статтю присвячено проблемі діагностики та лікування внутрішньочеревної гіпертензії (ВЧГ) при гострій патології органів черевної порожнини. Гострі хірургічні захворювання та травми живота в 83,6 % випадків супроводжуються підвищенням внутрішньочеревного тиску (ВЧТ), а в 16,8 % спостережень розвивається абдомінальний компартмент-синдром (АКС).

**Метою** роботи є покращання результатів лікування хворих на гостру патологію органів черевної порожнини шляхом удосконалення методів діагностики, профілактики та лікування ВЧГ.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати лікування 187 хворих на гостру патологію органів черевної порожнини, яка супроводжувалась підвищеним ВЧТ. Чоловіків було 98 осіб (52,4 %), жінок – 89 (47,6 %). В залежності від обраної діагностичної та лікувальної тактики, хворі були розподілені на дві групи: групу порівняння (85 осіб – 45,5 %) та основну (102 особи – 54,5 %), лікування в якій здійснювалось згідно уніфікованому нами діагностично-лікувальному алгоритму корекції ВЧГ. Прооперовано 149 (79,7 %) хворих: 82 хворих основної групи та 67 осіб – групи порівняння. Для тривалої діагностики ВЧГ використовували власний спосіб тривалого визначення ВЧТ шляхом його вимірювання у сечовому міхурі. У комплексному консервативному лікуванні хворих на гострий панкреатит з ВЧГ застосовували удосконалену лапароліфтингову систему. Було удосконалено способи прогнозування можливості виконання лапароскопічного втручання в умовах ургентної хірургії та лікування післяопераційного болу після лапароскопічних втручань.

**Результати.** Впровадження удосконаленого способу вимірювання ВЧТ шляхом пролонгованого моніторингу ТСМ дозволило вчасно обрати та розпочати потрібну лікувальну тактику, спрямовану на боротьбу з внутрішньочеревною гіпертензією, та уникнути розвитку абдомінального компартмент-синдрому (чутливість методики склала 95,2 %, специфічність – 85,7 %). Використання удосконаленого нами діагностично-лікувального алгоритму профілактики і лікування ВЧГ дозволило обмежитись заходами першого рівня в 67,6 % випадків, другого – в 22,5 % та уникнути виконання декомпресійної лапаростомії. У той же час необхідність здійснення даного втручання виникла у 11,1 % хворих, яким проводилось консервативне лікування.

Застосування у комплексному консервативному лікуванні ВЧГ хворих на гострий панкреатит запропонованої лапароліфтингової системи дозволило нормалізувати ВЧТ у переважній більшості хворих, запобігти виникненню АКС шляхом зниження частоти ускладнень, пов'язаних з ВЧГ, з 52,9 % до 16,7 % ( $p=0,03$ ), а також загальної летальності – з 35,3 % до 5,6 % ( $p=0,03$ ). Впровадження у клінічну практику способу прогнозування можливості виконання лапароскопічного втручання в умовах ургентної хірургії шляхом реєстрації вихідних показників ВЧТ дозволило розширити показання до здійснення даного виду операцій при гострій хірургічній патології органів черевної порожнини (чутливість методики склала 85,7 %, специфічність – 95,5 %). Місцеве використання стереоселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) (оригінальний декскетопрофен) в кінці лапароскопічного втручання з наступним їх внутрішньом'язовим введенням проявляє вищий знеболюючий ефект по відношенню до інших класів знеболюючих засобів, що достовірно підтверджується показниками оцінки болу (візуальні аналогові шкали, кортизол плазми крові та функція зовнішнього дихання) ( $p<0,0001$ ), та має достовірно вищий ступінь безпеки ( $p<0,001$ ). Застосування у комплексному лікуванні хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини, яка супроводжується ВЧГ, запропонованого діагностично-лікувального алгоритму дозволило досягти наміченої мети щодо покращання результатів лікування даної категорії хворих шляхом зменшення частоти розвитку системних ускладнень з 54,1 % до 11,8 % ( $p<0,0001$ ), загальної летальності з 21,2 % до 1,96 % ( $p<0,0001$ ), а післяопераційної летальності – з 22,4 % до 2,4 % ( $p = 0,0001$ ).

**Висновки.** Методика вимірювання ВЧТ шляхом пролонгованого моніторингу ТСМ є ефективною та практичною (чутливість методики склала 95,2 %, специфічність – 85,7 %). Застосування лапароліфтингової системи у хворих на гострий панкреатит з ВЧГ дозволило знизити частоту ускладнень з 52,9 % до 16,7 % ( $p= 0,03$ ), а загальну летальність – з 35,3 % до 5,6 % ( $p= 0,03$ ). Впровадженний спосіб прогнозування можливості виконання лапароскопічного втручання в умовах ургентної хірургії проявляє високу чутливість (85,7 %) та специфічність (95,5 %). Місцеве використання стереоселективних НПЗЗ в кінці лапароскопічного втручання проявляє високий знеболюючий ефект та має достовірно вищий ступінь безпеки ( $p<0,001$ ). Використання удосконаленого діагностично-лікувального алгоритму лікування ВЧГ дозволяє обмежитись заходами першого рівня в 67,6 % випадків, другого – в 22,5 %, уникнути виконання декомпресійної лапаростомії та зменшити частоти роз-

виту системних ускладнень з 54,1 % до 11,8 % ( $p < 0,0001$ ), загальної летальності з 21,2 % до 1,96 % ( $p < 0,0001$ ), а післяопераційної летальності – з 22,4 % до 2,4 % ( $p = 0,0001$ ).

**Ключові слова:** гостра хірургічна патологія, внутрішньочеревний тиск, внутрішньочеревна гіпертензія, абдомінальний компартмент-синдром, діагностика, профілактика, лікування.

**Актуальність.** Проблема внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) привертає увагу дослідників в останні роки [2, 12, 16]. Гострі хірургічні захворювання та травми живота в 83,6 % випадків супроводжуються підвищенням ВЧТ [3], яка в 16,8 % спостережень спричинює розвиток абдомінального компартмент-синдрому (АКС) [4]. Патогенез даного ускладнення пов'язаний з розвитком паралітичної кишкової непрохідності при гострих запальних процесах черевної порожнини (гострий панкреатит, закрита травма живота, гострий перитоніт) [17]. Це, в свою чергу, зумовлює збільшення об'єму черевного вмісту [11]. Крім того, виконання оперативних втручань у даній категорії хворих посилює явища динамічної кишкової непрохідності в ранньому післяопераційному періоді, що супроводжується збільшенням ВЧТ [9].

В епоху впровадження в хірургічну практику мініінвазивних лапароскопічних технологій є чисельні публікації щодо переваг даного виду оперативного втручання [14]. Проте умовою забезпечення робочого простору в більшості випадків є створення карбоксиперитонеуму, який пов'язаний з підвищенням тиску в черевній порожнині. Тому з'явилися дослідження, які аналізують негативні наслідки цього процесу [6]. Можливості застосування лапароскопічної хірургії при ВЧТ в умовах швидкої допомоги обмежені. У той же час на сьогодні не існує об'єктивних критеріїв прогнозування можливості виконання лапароскопічного втручання в умовах ургентної хірургії.

Розвиток ВЧТ також може бути спровокований екзогенними ятрогенними факторами внаслідок зовнішньої компресії черевної стінки бандажами та корсетами, а також зменшення об'єму черевної порожнини після виконання різних видів герніо- та/або абдомінопластики [18]. Значне і тривале підвищення ВЧТ навіть у відносно здорових до виникнення недуги хворих веде до розвитку АКС, який супроводжується розвитком тяжкої органної дисфункції хворих та спричинює летальність в 45,2-95 % випадків [15].

Відомо, що ВЧТ можна визначити як за допомогою прямих, так і непрямих методик [10]. Найбільшого поширення набуло вимірювання останнього шляхом визначення тиску у сечовому міхурі (ТСМ) [8]. Однак дана методика не дає змогу здійснювати тривалий моніторинг ВЧТ внаслідок цілої низки причин. В існуючій літературі немає чітко сформульованого алгоритму дій по запобіганню розвитку АКС, у якому б індивідуалізовано і водночас комп-

лексно проводили корекцію ВЧТ в залежності від причини ВЧТ (зовнішня, внутрішня), характеру дихання пацієнта (механічна вентиляція, спонтанне дихання) тощо [1].

Існує значна кількість методик корекції ВЧТ шляхом консервативних заходів, методів доопераційної підготовки, анестезіологічного забезпечення [13], удосконалення техніки оперативних втручань та післяопераційного ведення хворих [7].

Особливу небезпеку щодо розвитку фатальних для життя ускладнень представляє група хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини з морбідним ожирінням [5]. Ось чому удосконалення методик визначення ВЧТ, а також розробка нових способів корекції ВЧТ та профілактики розвитку АКС є актуальною, не зважаючи на сучасні досягнення медичної науки.

**Мета** – покращання результатів лікування хворих на гостру патологію органів черевної порожнини шляхом удосконалення методів діагностики, профілактики та лікування ВЧТ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У клініці кафедри хірургії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в період з 2013 по 2018 рр. було проаналізовано результати лікування 187 пацієнтів з гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини, яка супроводжувалась підвищенням ВЧТ.

Чоловіків було 98 осіб (52,4 %), жінок – 89 (47,6 %). В залежності від обраної діагностичної та лікувальної тактики, хворі були розподілені на дві групи: порівняння та основну. До групи порівняння увійшли 85 (45,5 %) пацієнтів, яким застосовувались стандартні підходи у лікуванні згідно наявних міжнародних протоколів. До основної групи включено 102 (54,5 %) пацієнти, у лікуванні яких додатково застосовували удосконалений нами діагностично-лікувальний алгоритм корекції ВЧТ. Розподіл хворих з ВЧТ за гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини відображено у таблиці 1.

Вік хворих коливався від 18 до 95 років, середній вік склав  $46,25 \pm 1,12$  роки. Пацієнти двох груп вірогідно не відрізнялись за віком та статтю. Супутні захворювання діагностовано у 122 пацієнтів (65,2 %), у 67 пацієнтів основної групи (65,7 %) та у 55 хворих групи порівняння (64,7 %). Серед хворих основної групи оперованих було 82



Таблиця 1

Розподіл хворих з ВЧГ за гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини

Нозологічні форми	Групи хворих			Відмінності частоти нозологічних форм між групами
	Основна	Порівняння	Всього	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Защемлені грижі живота / у т.ч. вентральні	15/6 (14,7%)	13/5 (15,3%)	28/11(15%)	$\chi^2 = 0,01$ , p = 0,91
Закриті травми живота з ушкодженням внутрішніх органів	19 (18,6 %)	17 (20,0 %)	36 (19,3%)	$\chi^2 = 0,06$ , p = 0,81
Гострий панкреатит	18 (17,6 %)	17 (20,0 %)	35 (18,7%)	$\chi^2 = 0,18$ , p = 0,68
Перфоративна виразка ДПК	6 (5,9 %)	5 (5,9 %)	11 (5,9%)	$\chi^2 = 0,00$ , p = 1,0
Перфорація пухлини	2 (1,9 %)	1 (1,2 %)	3 (1,6%)	$\chi^2 = 0,15$ , p = 0,70
Гостра кишкова непрохідність	17 (16,7 %)	13 (15,3 %)	30 (16,0%)	$\chi^2 = 0,07$ , p = 0,79
Гострий калькульозний холецистит	12 (11,8 %)	10 (11,8 %)	22 (11,8%)	$\chi^2 = 0,00$ , p = 1,00
Гострий апендицит	13 (12,7 %)	9 (11,6 %)	22 (11,8%)	$\chi^2 = 0,04$ , p = 0,85
Всього	102 (100 %)	85 (100 %)	187 (100%)	-

Примітка. Відмінності частоти окремої нозології в двох групах визначали із застосуванням критерію  $\chi^2$  тест.

особи (80,4 %), а групи порівняння – 67 (78,8 %). Втручання виконувались згідно локальних та національних протоколів, наявної патології, носили патогенетичний характер. Останніми роками перевагу надаємо мініінвазивним (лапароскопічним) втручанням. Враховуючи специфіку даних операцій у хворих на гостру абдомінальну патологію, особливо в умовах ВЧГ, нами було удосконалено цілий ряд лапароскопічних методик. Адекватне периопераційне знеболення хворих є одним із дієвих методів боротьби з ВЧГ. Нами було використано місцевий знеболюючий ефект стереоселективних НПЗЗ (оригінальний декскетопрофен) шляхом його підшкірного застосування у місця введення троакарів перед зашиванням післяопераційних ран (патент на корисну модель 135218 Україна «Спосіб лікування післяопераційного болю після лапароскопічних втручань»). Також було встановлено, що коливання показників ВЧТ менше 6 мм рт. ст. під час виконання лапароскопії після введення 100 мл вуглекислого газу, свідчить про наявність допустимого об'єму вільної черевної порожнини, необхідного для здійснення оперативного втручання лапароскопічним шляхом (патент на корисну модель №132013 «Спосіб прогнозування можливості виконання лапароскопічного втручання в умовах ургентної хірургії»).

Показники ВЧГ оцінювали за даними ВЧТ (згідно класифікації, запропонованої World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (WSACS), 2013 та 2017) та абдомінального перфузійного тиску (АПТ). Для визначення ВЧТ використовували вимірювання тиску у сечовому міхурі (ТСМ) за методикою J.L. Klop в модифікації клініки. Остання полягала у тривалому моніторингу ТСМ за допомогою трьохканального катетера Фолея, один балон якого використовували для фіксації катетера, а у другий балон вводили 25 мл фізіологічного розчину та реєстрували показники ВЧТ за допомогою електронного тензодатчика (патент на корисну модель №114666 «Спосіб визначення внутрішньочеревного тиску»). Схематичне зображення даної системи відображено на рисунку 1.

У хворих на гострий панкреатит, які проходили комплексне консервативне лікування, застосовували власну лапароліфтингову систему у вигляді поліетиленового рукава, під'єданого до тросів (патент на корисну модель №120553 «Спосіб корекції внутрішньочеревної гіпертензії шляхом лапароліфтингу»).

При ТСМ більше 12 мм рт.ст. починали його безперервний моніторинг. Використовували наступний комплекс консервативних заходів для корекції ВЧТ в залежності від причини ВЧГ (зовнішня, внут-

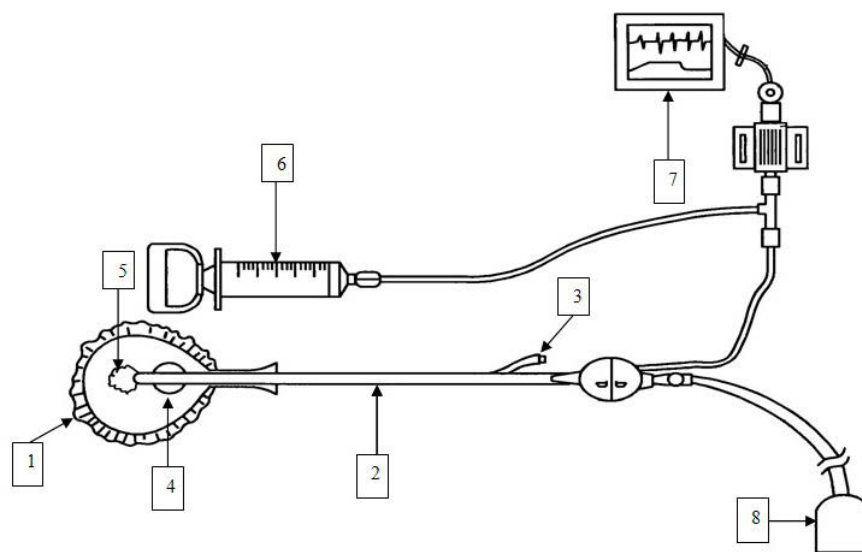


Рис. 1. Спосіб визначення внутрішньочеревного тиску (патент на корисну модель №114666), де 1 – сечовий міхур; 2 – двохбалонний трьохпросвітний катетер Фолея; 3 – спеціальний канал; 4 – проксимальний балон; 5 – дистальний балон; 6 – шприц ємністю 20 мл; 7 – вимірювальний пристрій (електронний тензодатчик); 8 – сечоприймач.

рішню) та характеру дихання пацієнта (механічна вентиляція, спонтанне дихання) (рис. 2).

Обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми STATISTICA.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Впровадження удосконаленого способу вимірювання ВЧТ шляхом пролонгованого моніторингу ТСМ дозволило вчасно обрати та розпочати потрібну лікувальну тактику, спрямовану на боротьбу з ВЧГ, та уникнути розвитку АКС. Чутливість методики склала 95,2 % (з 21 хворого, обстеженого за допомогою даного способу, позитивні результати тесту зареєстровані у 20 осіб), специфічність – 85,7 % (негативні результати тесту зареєстровані у 18 осіб із 21 здорового пацієнта).

Усім 82 прооперованим хворим основної групи, а також 10 неоперованим пацієнтам на тяжкий гострий панкреатит, які знаходились на штучній вентиляції легень (ШВЛ), проведена корекція налаштувань апарату ШВЛ (I етап корекції тиску). Це привело до нормалізації ВЧТ у 49 пацієнтів (59,8 %). Всього заходи першого рівня були ефективними у 69 осіб (67,6 %). У цих пацієнтів відпала необхідність переходу до другого етапу корекції тиску. Додаткове ехо-контрольоване дренування внутрішньочеревних рідинних накопичень, застосування терапії другого рівня дозволило знизити ВЧТ до цифр, нижчих за 15 мм рт.ст., ще у 23 хворих (22,5 %). Заходи третього рівня знадобились 10 хворим з ВЧГ важкого ступеня (9,9 %). Слід зазначити, що застосування запропонованого діагностично-лікувального алгоритму корекції ВЧГ та попе-

редження розвитку АКС дозволило взагалі відмовитись від виконання декомпресійної лапаростомії у хворих даної групи. У той же час необхідність здійснення даного втручання виникла у 2 пацієнтів з 18 групи порівняння (11,1 %), яким проводилось консервативне лікування.

Застосування у комплексному консервативному лікуванні ВЧГ у хворих на гострий панкреатит запропонованої лапароліфтингової системи дозволило нормалізувати ВЧТ у переважній більшості хворих, запобігти виникненню АКС шляхом зниження частоти ускладнень, пов'язаних з ВЧГ з 52,9 % до 16,7 % ( $p=0,03$ ), а також загальної летальності – з 35,3 % до 5,6 % ( $p=0,03$ ).

Ефективність запропонованого комплексного підходу красномовно демонструють результати лікування хворих на гостру кишкову непрохідність (ГКН) різного генезу (обтураційну, странгуляційну та змішану). ВЧГ I ступеня виявлено у 9 хворих з 30 хворих (30 %): 5 осіб з основної групи, 4 особи – групи порівняння; II – у 15 (50 %): 8 осіб з основної групи, 7 осіб – порівняння; III – у 6 (20 %): 4 особи з основної групи, 2 особи – порівняння). По швидкій допомозі було прооперовано 18 хворих (60 %), решті хворих (12 осіб – 40 %), у яких консервативні заходи дали позитивний ефект, проводили подальше дообстеження для верифікації рівня та характеру обструкції на фоні консервативного лікування. Характер змін ВЧТ та АПТ у хворих на ГКН наведено у на рисунку 3.

Починаючи з першої доби післяопераційного періоду, у пацієнтів основної групи відмічалось статистично достовірне зниження ВЧТ (від  $17,2 \pm 0,8$  до  $15,5 \pm 0,9$  мм рт. ст.  $p < 0,05$  за критерієм Стьюдента

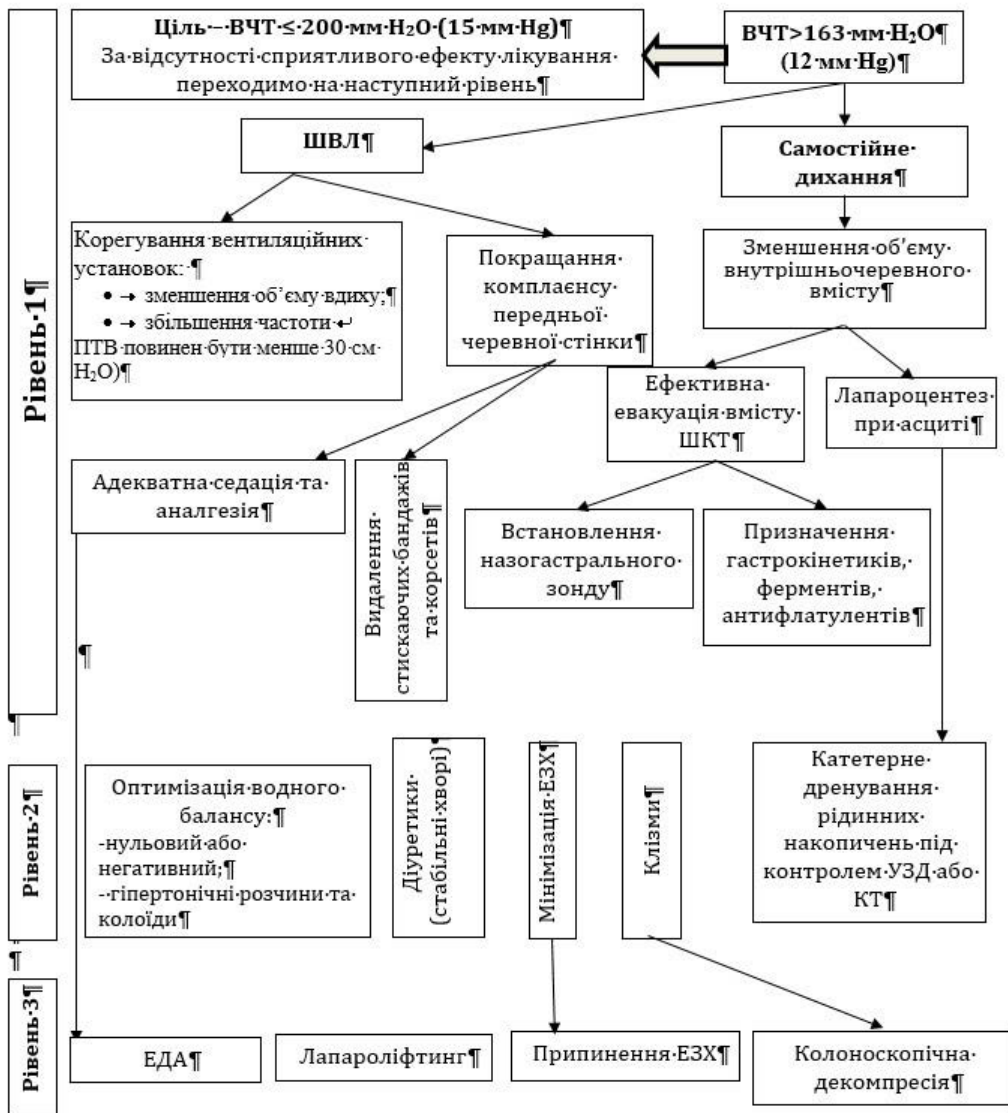


Рис. 2. Діагностично-лікувальний алгоритм корекції внутрішньочеревної гіпертензії та попередження розвитку абдомінального компартмент-синдрому

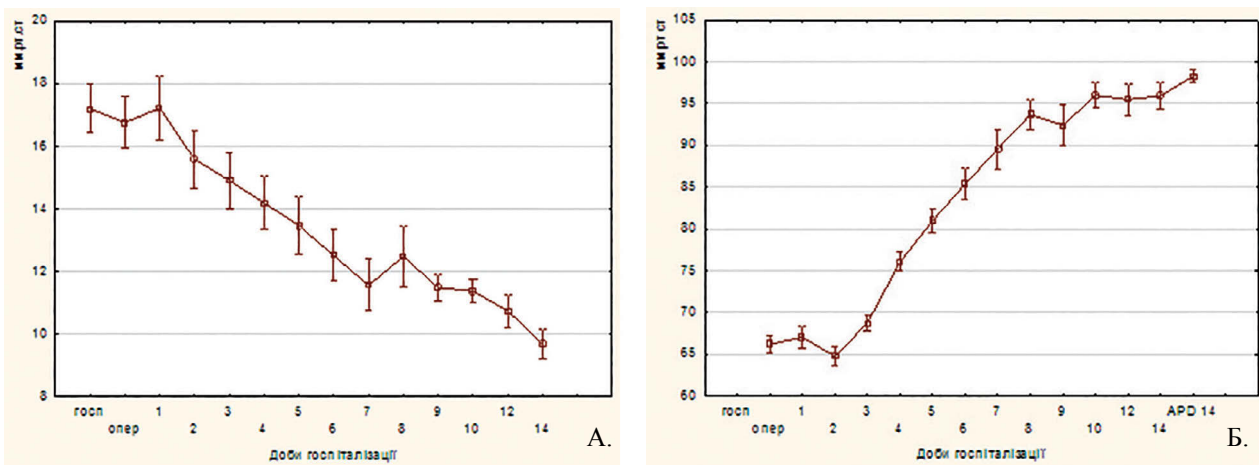


Рис. 3. Динаміка показника ВЧТ (А) та АПТ (Б) у пацієнтів основної групи під впливом терапії (дані подані у вигляді  $M \pm m$ )

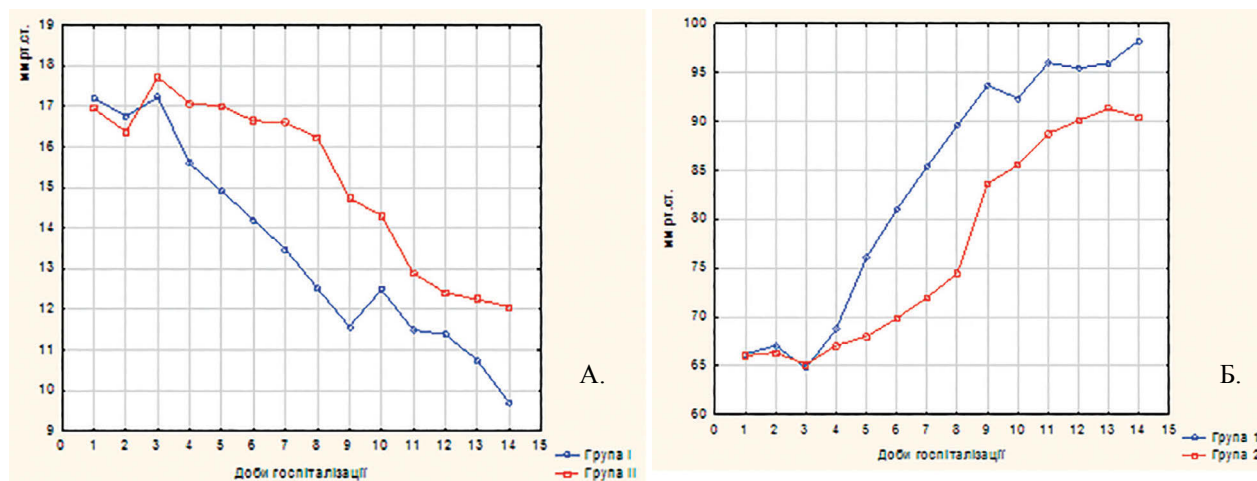


Рис. 4. Зміни внутрішньочеревного тиску (А) та абдомінального перфузійного тиску (Б) у хворих на гостру кишкову непрохідність

для споріднених вибірок, вірогідне покращання показників АПТ було зареєстроване на 3 добу терапії (від  $66,2 \pm 1,2$  до  $76,1 \pm 1,1$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ). У пацієнтів групи порівняння, не зважаючи на інтенсивну терапію, зареєстровано вірогідне підвищення показника ВЧТ на першу добу після оперативного втручання (до  $17,7 \pm 1,1$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ) у порівнянні з показником при госпіталізації, вірогідне зменшення цього показника було досягнуто тільки на 7 добу лікування (до  $14,7 \pm 1,1$  мм рт. ст.), достовірне покращання показника АПТ в групі порівняння було досягнуто на 4 добу (від  $66,1 \pm 1,2$  до  $69,9 \pm 1,3$  мм рт. ст.). Зміни ВЧТ та АПТ у хворих на ГКН наведено на рисунку 4.

Запропонована схема терапії призводила до вірогідно менших показників ВЧТ, ніж в групі порівняння, починаючи з 4 доби ( $13,9 \pm 1,3$  та  $16,6 \pm 1,2$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ), а показника АПТ – починаючи з 3 доби ( $76,1 \pm 2,1$  та  $68,0 \pm 3,2$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ). У подальшому відмічається поступова нормалізація зазначених показників. При моніторингу ТСМ у прооперованих пацієнтів групи порівняння суттєве зниження ВЧТ протягом 24-48 годин було досягнуто у 3 з 7 осіб (49,2%): всі особи ВЧГ I та II ступеня. У пацієнтів основної групи за аналогічні терміни нормалізація ВЧТ була досягнута у 10 з 11 осіб (90,9%): в усіх хворих на ВЧГ I та II ступеня, у двох з трьох (66,7%) – III ступеня ( $p < 0,05$ ).

Всього системні ускладнення виникли у 8 хворих (26,7%) на ГКН: 2 осіб (11,8%) основної групи та 6 (46,2%) – порівняння. Серед ускладнень дихальна недостатність розвинулась у двох хворих, серцево-судинна (ССН) – у двох, печінкова – у одного, тромбоемболічні ускладнення (ТЕУ) – у одного, та поліорганна недостатність (ПОН) – у двох. Померло 3 хворих групи порівняння (23,1%), причинами смерті була ССН, ПОН та ТЕУ (по одній

особі). Отже, використання удосконаленого нами лікувально-діагностичного алгоритму у комплексному лікуванні хворих на ГКН з метою усунення ВЧГ дозволило вірогідно зменшити загальну частоту ускладнень з 46,2% до 11,8% ( $\chi^2 = 3,92$ ,  $p < 0,05$ ), частоту післяопераційних ускладнень – з 55,6% до 8,3% ( $\chi^2 = 4,79$ ,  $p < 0,05$ ), а післяопераційну летальність – з 33,3% до мінімуму ( $\chi^2 = 4,44$ ,  $p < 0,05$ ).

Місцеве застосування стереоселективного нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) достовірно знижує лабораторні показники болю (кортизол крові) у порівнянні з неселективними (кетопрофен) засобами: через 3 години після введення вони склали  $358,5 \pm 22,1$  нмоль/л та  $531,4 \pm 17,2$  нмоль/л, через 6 годин –  $436,2 \pm 9,3$  нмоль/л та  $598,8 \pm 17,2$  нмоль/л, через 12 годин –  $562,6 \pm 10,5$  нмоль/л та  $651,2 \pm 13,7$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Також достовірно кращими при локальному використанні є показники функції зовнішнього дихання ( $p < 0,0001$ ). Жодних побічних ефектів при локальному застосуванні стереоселективного НПЗЗ виявлено не було, у той час як при застосуванні неселективних НПЗЗ вони сягали понад 80% ( $p < 0,001$ ).

Частота розвитку системних ускладнень склала 31,0% (58 випадків). Структура системних ускладнень наведена у таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, найбільша частота розвитку системних ускладнень припадає на гостру дихальну недостатність (12,8%) та гостру серцево-судинну недостатність (7,5%). Відсутність диференційованого патогенетичного підходу до моніторингу та корекції підвищення ВЧТ запускає складний патогенетичний механізм системних порушень з боку органів і систем організму. У зв'язку з цим наступним системним ускладненням за частотою розвитку є синдром ПОН (7,0%), який розви-

Таблиця 2

## Структура системних ускладнень

Ускладнення	Всього (абс. / %)	Групи хворих			
		Основна		Порівняння	
		Абс.	%	Абс.	%
Гостра дихальна недостатність	24 (12,8)	6	5,9	18	21,2
Серцево-судинна недостатність	14 (7,5)	4	3,9	10	11,8
Гостра печінкова недостатність	2 (1,1)	1	0,9	1	1,1
Поліорганна недостатність	13 (7,0)	1	0,9	12	14,1
Тромбоемболічні ускладнення	5 (2,7)	0	0	5	5,9
Всього	58 (31,0)	12	11,8	46	54,1

вається при втягненні у патологічний процес двох або більше систем організму. При цьому третій ступінь ВЧГ у трьох хворих поєднувався з розвитком недостатності двох органів та систем, у двох хворих – трьох органів, а у одного хворого – чотирьох та більше органів і систем.

Померло 20 хворих (10,7 %) (2 хворих основної групи (1,96 %) та 18 хворих групи порівняння (21,2 %) ( $\chi^2 = 17,85$ , ДІ 10,4-29,18,  $p < 0,0001$ ). Причиною смерті в основній групі був гострий панкреатит (у 1 пацієнта) та закрита травма живота (у 1 пацієнта), у групі порівняння в структурі смертності переважав гострий панкреатит – 33,3 %, та защемлені грижі – 22,2 %. Післяопераційна летальність у хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини склала в цілому 11,4 % (померло 17 хворих з 149 прооперованих хворих): з них в основній групі померло 2 з 82 прооперованих хворих (2,4 %), в групі порівняння – 15 хворих з 67 (22,4 %), ( $\chi^2 = 14,51$ , ДІ 9,73-31,45,  $p = 0,0001$ ). Серед причин смерті даної категорії хворих провідне місце (6,4 %) належить ПОН, тобто смерть більшості хворих (60 %) наступила внаслідок розвитку АКС. Досить значний відсоток хворих (25 %) серед усіх летальних випадків склали особи з ТЕУ. Не викликає сумніву, що саме ВЧГ послужила пусковим механізмом розвитку тих патологічних процесів з боку органів і систем, які спричинили смерть. Впровадження в практику ургентної хірургії лапароскопічних втручань дозволило якісно покращити прогноз щодо захворювання та уникнути розвитку смертельних виходів.

## ВИСНОВКИ

1. Методика вимірювання ВЧТ шляхом пролонгованого моніторингу ТСМ є ефективною та практичною (чутливість методики склала 95,2 %, специфічність – 85,7 %).

2. Застосування лапароліфтингової системи у хворих на гострий панкреатит з ВЧГ дозволило знизити частоту ускладнень з 52,9 % до 16,7 %

( $p = 0,03$ ), а загальну летальність – з 35,3 % до 5,6 % ( $p = 0,03$ ).

3. Впроваджений спосіб прогнозування можливості виконання лапароскопічного втручання в умовах ургентної хірургії проявляє високу чутливість (85,7 %) та специфічність (95,5 %).

4. Місцеве використання стереоселективних НПЗЗ в кінці лапароскопічного втручання проявляє високий знеболюючий ефект та має достовірно вищий ступінь безпеки по відношенню до інших класів знеболюючих засобів ( $p < 0,001$ ).

5. Використання удосконаленого діагностично-лікувального алгоритму лікування ВЧГ дозволяє обмежитись заходами першого рівня у 67,6 % випадків, другого – у 22,5 %, уникнути виконання декompresійної лапаростомії та зменшити частоту розвитку системних ускладнень з 54,1 % до 11,8 % ( $p < 0,0001$ ), частоту загальної летальності з 21,2 % до 1,96 % ( $p < 0,0001$ ), а післяопераційної летальності – з 22,4 % до 2,4 % ( $p = 0,0001$ ).

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє, що не має конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

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

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бодяка В.Ю. Вплив внутрішньочеревної гіпертензії на патоморфологічні зміни внутрішніх органів після моделювання та хірургічного лікування гострої кишкової непрохідності // Вісник морфології. 2013. № 1. С. 22-26.
2. Винник Ю.С., Теплякова О.В. Значение интраабдоминальной гипертензии у больных с острым панкреатитом // Вестник хирургии имени И.И.Грекова. 2016. № 5. С. 111-114.
3. Гольбрайх В.А., Земляков Д.С., Дубровин И.А. История изучения синдрома повышенного внутрибрюшного давления и современные подходы к его коррекции // Современные проблемы науки и об-

- разования. 2015. № 3.– Режим доступу: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18526>.
4. Забелин М.В., Попугаев К.А., Нестерова Е.А., Самойлов А.С., Покровский К.А. Диагностика и интенсивная терапия внутрибрюшной гипертензии // *Анналы хирургии*. 2018. Т. 23. № 2. С. 81-91.
  5. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И., Максимова Е.В. Морбидное ожирение и ассоциированная патология: алгоритм ведения больных // *Крымский терапевтический журнал*. 2015. № 1. С. 43-48.
  6. Ляпахин А.Б. Эндовидеохирургическое лечение трубной беременности в изопневматическом режиме // Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 14.01.01. Казань 2015. 26 с.
  7. Маршалов Д.В., Шифман Е.М., Салов И.А., Петренко А.П., Крутова А.А. Влияние метода послеоперационного обезболивания на динамику внутрибрюшного давления у родильниц с ожирением // *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2016. № 3. С. 34-39
  8. Михайличенко В.Ю., Каракурсаков Н.Э. Коррекция микроциркуляторных нарушений в кишечной стенке при синдроме внутрибрюшной гипертензии (экспериментальное исследование) // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 4. Режим доступу: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20671>.
  9. Стяжкина С.Н., Салаватуллин А.В., Кузнецов С.Ф., Александров А.Ю. Проблемные вопросы хирургического лечения острого аппендицита и его осложнений // *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2016. № 3-2. С. 55-57.
  10. Тимербулатов В.М., Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов М.В. и др. Клиническое значение измерения внутрибрюшного давления и его мониторинга в неотложной хирургии // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2016. № 6. С. 29-33.
  11. Туктамышев В.С., Кучумов А.Г., Няшин Ю.И. и др. Внутрибрюшное давление человека // *Рос. журнал биомеханики*. 2016. Т. 20, № 4. С. 306-310.
  12. Турдуев Д.А., Чапьев М.Б., Ниязова С.Б. Повышение внутрибрюшного давления у/больных с/острой кишечной непроходимостью // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017. № 8-2. С. 289-293.
  13. Фролков В.В., Красносельский М.Я., Овечкин А.М. Продленная эпидуральная блокада в комплексной интенсивной терапии тяжелого острого панкреатита // *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2015. № 1. С. 40-46.
  14. Di Saverio S., Birindelli A, Broek RT et al. Laparoscopic adhesiolysis: not for all patients, not for all surgeons, not in all centres // *Updates Surg*. 2018. 70 (4): 557-561. doi: 10.1007/s13304-018-0534-4.
  15. Kirkpatrick A.W., Sugrue M., McKee J.L. et al. Update from the Abdominal Compartment Society (WSACS) on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: past, present, and future beyond Banff 2017 // *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017. 49 (2): 83-87. doi: 10.5603 / AIT.a2017.0019.
  16. Rogers W.K., Garcia L. Intraabdominal Hypertension, Abdominal Compartment Syndrome, and the Open Abdomen // *Chest*. 2018. 153 (1): 238-250. doi: 10.1016 / j.chest.2017.07.023.
  17. Svorcan P., Stojanovic M., Stevanovic P. et al. The influence of intraabdominal pressure on the mortality rate of patients with acute pancreatitis // *Turk. J. Med. Sci*. 2017. 47 (3): 748-753. doi: 10.3906 / sag-1509-7.
  18. Van Veenendaal N., Simons M.P., Bonjer H.J. International guidelines for groin hernia management / *Hernia Surge Group* // *Hernia*. 2018. 22 (1): 1-165. doi: 10.1007/s10029-017-1668-x.

Отримано: 01.12.2018



## IMPROVEMENT OF TECHNOLOGIES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION IN ACUTE SURGICAL PATHOLOGY OF ABDOMINAL CAVITY

*Kolosovych A.I.*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Relevance.** The article is devoted to the problem of diagnosis and treatment of intra-abdominal hypertension (IAH) in acute abdominal pathology. Acute surgical diseases and abdominal injuries are accompanied by an increase in intra-abdominal pressure (IAP) in 83.6% of cases, and cause an abdominal compartment syndrome (ACS) in 16.8% of the observations.

**Objective.** This review seeks to improve the results of treatment of patients with acute abdominal pathology by improving the methods of diagnosis, prevention and treatment of IAH.

**Materials and methods.** The results of treatment of 187 patients with acute pathology of abdominal organs, which was accompanied by high IAP, were analyzed. Among the 187 patients, 98 (52.4%) were men, 89 (47.6%) women. The patients were divided into two groups depending on the diagnostic and therapeutic tactics chosen: the comparison group (85 (45.5%) persons) and the main group (102 (54.5%) persons). The treatment of them were carried out in accordance with our harmonized diagnostic and treatment algorithm of the correction of IAH. 149 (79.7%) patients were operated: 82 patients in the main group and 67 persons in comparison group. Our own method for the long-term determination of IAP by measuring it in the bladder was used for long-term diagnostics of IAP. Advanced laparolifting system was used in the complex conservative treatment of patients with acute pancreatitis accompanied by IAH. Methods for predicting the possibility of performing laparoscopic intervention in urgent surgery and postoperative pain after laparoscopic surgery were improved.

**Results.** Implementation of the improved method of measuring IAP through prolonged monitoring of BP allowed to timely select and start the necessary therapeutic tactics, aimed to overcome intra-abdominal hypertension, and to avoid the development of abdominal compartment syndrome (sensitivity of the technique was 95.2%, specificity – 85.7%). The use of our advanced diagnostic and treatment algorithm for the prevention and treatment of IAH allowed to limit the measures to the first level in 67,6% of cases, to the second level – in 22,5% and to avoid the decompression laparostomy. At the same time, the need for such intervention arose in 11.1% of patients who had conservative treatment.

Use of the proposed laparolifting system in the complex conservative treatment of IAH of patients with acute pancreatitis allowed to normalize IAP in the vast majority of patients, preventing the occurrence of ACS by reducing the frequency of complications associated with IAH, from 52.9% to 16.7% ( $p = 0.03$ ), as well as overall mortality – from 35.3% to 5.6% ( $p = 0.03$ ). Implementation into clinical practice the method of predicting the possibility of performing laparoscopic intervention in the conditions of urgent surgery by registering the initial values of IAP, allowed to expand the indications for the implementation of this type of surgery in treatment of acute surgical pathology of the abdominal cavity organs (sensitivity of the technique was 85.7%, specificity – 95.5%). Local use of stereoselective NSAIDs (original dexketoprofen) at the end of the laparoscopic intervention followed by their intramuscular administration has a higher analgesic effect in comparison with other classes of analgesic agents, which is reliably confirmed by pain assessment indicators (visual analogue scales, blood plasma cortisol and external respiration function) ( $p < 0.0001$ ), and has a significantly higher degree of safety ( $p < 0.001$ ). Application of the proposed diagnostic and treatment algorithm in the complex treatment of patients with acute surgical pathology of the abdominal cavity, which is accompanied by IAH, allowed to achieve the intended goal for improving the treatment results of this category of patients by reducing the incidence of systemic complications from 54.1% to 11.8% ( $p < 0.0001$ ), total mortality from 21.2% to 1.96% ( $p < 0.0001$ ), and postoperative lethality from 22.4% to 2.4% ( $p = 0.0001$ ).

**Conclusions.** The method of measuring IAP by prolonged monitoring of BP is effective and practical (sensitivity of the technique was 95.2%, specificity – 85.7%). The use of the laparolifting system in patients with acute pancreatitis accompanied by IAH allowed to reduce the frequency of complications from 52.9% to 16.7% ( $p = 0.03$ ), and the overall mortality – from 35.3% to 5.6% ( $p = 0,03$ ). The introduced method of predicting the possibility of performing laparoscopic intervention in urgent surgery demonstrates high sensitivity (85.7%) and specificity (95.5%). The local use of stereoselective NSAIDs at the end of the laparoscopic intervention has a high analgesic effect and has a significantly higher safety degree ( $p < 0.001$ ). The use of the advanced diagnostic and treatment algorithm for treatment of IAH allows to apply only the first level measures in 67,6% of cases, the second level measures in 22,5%, to avoid the implementation of decompression laparostomy and to reduce the incidence of systemic complications from 54,1% to 11,8% ( $p < 0.0001$ ), to reduce total mortality from 21.2% to 1.96% ( $p < 0.0001$ ) and postoperative lethality from 22.4% to 2.4% ( $p = 0.0001$ ).

**Keywords:** acute surgical pathology, intra-abdominal pressure, intraperitoneal hypertension, abdominal compartment syndrome, diagnosis, prevention, treatment.

## УСВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

*Колосович А.И.*

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

**Актуальность.** Статья посвящена проблеме диагностики и лечения внутрибрюшного гипертензии (ВБГ) при острой патологии органов брюшной полости. Острые хирургические заболевания и травмы живота в 83,6 % случаев сопровождаются повышением ВБД, а в 16,8 % наблюдений у них развивается абдоминальный компартмент-синдром (АКС).

**Целью** работы является улучшение результатов лечения больных с острой патологией органов брюшной полости путем усовершенствования методов диагностики, профилактики и лечения ВБГ.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения 187 больных с острой патологией органов брюшной полости, которая сопровождалась повышенным ВБД. Мужчин было 98 человек (52,4 %), женщин – 89 (47,6 %). В зависимости от избранной диагностической и лечебной тактики больные были разделены на две группы: группу сравнения (85 человек – 45,5 %) и основную (102 человека – 54,5%), лечение которой осуществлялось согласно унифицированному нами диагностически-лечебному алгоритму коррекции ВБГ. Оперированы 149 (79,7 %) больных: 82 больных основной группы и 67 человек – группы сравнения. Для продолжительной диагностики ВБГ использовали собственный способ длительного определения ВБД путем измерения давления в мочевом пузыре (ДМП). В комплексном консервативном лечении больных с острым панкреатитом с ВБГ применяли усовершенствованную лапаролифтинговую систему. Были усовершенствованы способы прогнозирования возможности выполнения лапароскопического вмешательства в условиях ургентной хирургии и лечения послеоперационной боли после лапароскопических вмешательств.

**Результаты.** Внедрение усовершенствованного способа измерения ВБД путем пролонгированного мониторинга ДМП позволило вовремя выбрать и начать нужную лечебную тактику, направленную на борьбу с ВБГ и избежать развития АКС (чувствительность методики составила 95,2 %, специфичность – 85,7 %). Использование усовершенствованного нами диагностически-лечебного алгоритма профилактики и лечения ВБГ позволило ограничиться мероприятиями первого уровня в 67,6 % случаев, второго – в 22,5 % и избежать выполнения декомпрессионной лапаростомии. В то же время необходимость осуществления данного вмешательства возникла у 11,1 % больных группы сравнения, которым проводилось консервативное лечение. Применение в комплексном консервативном лечении ВБГ больных с острым панкреатитом предложенной лапаролифтинговой системы позволило нормализовать ВБД у подавляющего большинства больных, предотвратить возникновение АКС путем снижения частоты осложнений, связанных с ВБГ, с 52,9 % до 16,7 % ( $p = 0,03$ ), а также общей летальности – с 35,3 % до 5,6 % ( $p = 0,03$ ). Внедрение в клиническую практику способа прогнозирования возможности выполнения лапароскопического вмешательства в условиях ургентной хирургии путем регистрации исходных показателей ВБД позволило расширить показания к проведению данного вида операций при острой хирургической патологии органов брюшной полости (чувствительность методики составила 85,7 %, специфичность – 95,5 %).

Местное использование стереоселективных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (оригинальный декскетопрофен) в конце лапароскопического вмешательства с последующим их внутримышечным введением проявляет высокий обезболивающий эффект, что достоверно подтверждается показателями оценки боли (визуальные аналоговые шкалы, кортизол плазмы крови и функция внешнего дыхания) ( $p < 0,0001$ ), и имеет достоверно наивысшую степень безопасности по отношению к другим классам обезболивающих средств ( $p < 0,001$ ).

Применение в комплексном лечении больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости, которая сопровождается ВБГ, предложенного диагностически-лечебного алгоритма позволило достичь намеченной цели по улучшению результатов лечения данной категории больных путём уменьшения частоты развития системных осложнений с 54,1 % до 11,8 % ( $p < 0,0001$ ), общей летальности с 21,2 % до 1,96 % ( $p < 0,0001$ ), а послеоперационной летальности – с 22,4 % до 2,4 % ( $p = 0,0001$ ).

**Выводы.** Методика измерения ВБД путём пролонгированного мониторинга ДМП является эффективной и практичной (чувствительность методики составила 95,2 %, специфичность – 85,7 %). Применение лапаролифтинговой системы у больных с острым панкреатитом и ВБГ позволило снизить частоту осложнений с 52,9 % до 16,7 % ( $p = 0,03$ ), а общую летальность – с 35,3 % до 5,6 % ( $p = 0,03$ ). Внедрение способа прогнозирования возможности выполнения лапароскопического вмешательства в условиях ургентной хирургии проявляет высокую чувствительность (85,7 %) и специфичность (95,5 %). Местное использование стереоселективного НПВС в конце лапароскопического вмешательства проявляет высокий обезболивающий эффект и имеет достоверно наивысшую степень безопасности ( $p < 0,001$ ). Использование усовершенствованного диагностически-лечебного алгоритма лечения ВБГ позволяет ограничиться мероприятиями первого уровня в 67,6 % случаев, второго – в 22,5 %, избежать выполнения декомпрессионной лапаростомии и уменьшить частоту развития системных осложнений с 54,1 % до 11,8 % ( $p < 0,0001$ ), общей летальности с 21,2 % до 1,96 % ( $p < 0,0001$ ), а послеоперационной летальности – с 22,4 % до 2,4 % ( $p = 0,0001$ ).

**Ключевые слова:** острая хирургическая патология, внутрибрюшное давление, внутрибрюшная гипертензия, абдоминальный компартмент-синдром, диагностика, профилактика, лечение.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2018.12>  
УДК 616.314.165-018.2-002-02:616-001]-053.2-08

## ВИКОРИСТАННЯ БІОКЕРАМІКИ ПРИ ЛІКУВАННІ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ ПЕРІОДОНТИТІВ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У ДІТЕЙ

*Плиска О.М.* (<https://orcid.org/0000-0002-3843-5582>),  
*Остапко О.І.*

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

Рецензенти: проф. Борисенко А.В., проф. Неспрядько В.П.

**Актуальність.** У дітей посттравматичні ускладнення в зубах із незавершеним формуванням кореня нерідко призводять до зупинки розвитку кореня і передчасної втрати зубів. Нестабільність результатів ендодонтичного лікування препаратами на основі гідроксиду кальцію обумовлює пошук нових засобів для лікування. Привертають увагу матеріали на основі трикальційфосфатної кераміки, оскільки вони сприяють регенерації кісткової тканини.

**Мета:** оцінити ефективність ендодонтичного лікування посттравматичних періодонтитів постійних зубів із незакінченим формуванням кореня за допомогою біокераміки на основі біологічного гідроксиапатиту «Остеоапатит керамічний» марки «ОК 015».

**Матеріали та методи.** У дітей 9-15 років проведено лікування 17 постійних зубів із посттравматичними ускладненнями. У 12 випадках це був хронічний гранулюючий періодонтит. Для тривалої тимчасової obturaції кореневих каналів використовували пасту, яку готували шляхом перемішування метронідазолу і гранул «ОК 015». Контроль лікування проводили через добу, 2 тижні, 1, 3, 6, 9, 12 місяців. Постійне пломбування кореневого каналу виконували після апексифікації.

**Результати.** На ранніх етапах спостереження ускладнень лікування не спостерігалось. Через 3 місяці після лікування активізувалася регенерація кісткової структури, в 1 зубі – апексифікація. Через 6 місяців позитивна динаміка регенерації кістки спостерігалася у 100 % дітей. Рентгенівська реконструкція кісткової тканини була підтверджена в 35,3 % випадків, апексифікація відбулася в 41,2 %. Через 9 місяців резекція кістки спостерігалася в 59 % випадків, апексифікація – в 64 % зубів. Через 12 місяців відновлення кісткової тканини відбулося в 76,5 % спостережень, в 94 % – апексифікація. Таким чином, швидкість апексифікація випереджає процеси репаративного остеогенезу. Формування мінералізованою бар'єру не завжди супроводжується повним відновленням структури періапикальної кістки.

**Висновки.** Матеріал на основі біологічного гідроксиапатиту «Остеоапатит керамічний» марки «ОК 015» для тимчасової obturaції кореневого каналу сприяє апексифікації і регенерації кісткової тканини в періапикальній ділянці в процесі ендодонтичного лікування постійних зубів з несформованим коренем у дітей.

**Ключові слова:** постійні зуби, несформований корінь, хронічний періодонтит, лікування, гідроксиапатит, апексифікація.

**Актуальність.** Розповсюдженість травматичних ушкоджень постійних зубів зростає серед дітей різного віку [6, 8, 9]. Це значною мірою обумовлено активною участю дітей у спорті та в рухливих іграх. Серед інших причин – побутова травма, травмування в школі, травма внаслідок бійки, автодорожньої катастрофи. Несвоєчасне або неякісне лікування травматичних ушкоджень нерідко призводить до розвитку ускладнень.

Слід відзначити зростання поширеності посттравматичних ускладнень, таких як одонтогенні кісти, запально-деструктивні процеси періапикальної ділянки, які в зубах з незакінченим формуванням кореня часто призводять до зупинки розвитку кореня та передчасної втрати зубів. Окрім того, хронічні осередки інфекції можуть бути причиною розвитку загальносоматичної патології [1, 7].

Ендодонтичне лікування у дитячому віці має певні особливості та не завжди є ефективним. Це обумовлено гістоморфологічними та анатомо-топографічними особливостями будови постійних зубів у дітей, що впливає на патоморфологічні особливості перебігу запального процесу в тканинах періодонту. Лікування посттравматичних деструктивних періодонтитів спрямоване не тільки на ліквідацію запального процесу в навколоверхівкових тканинах, відновлення кісткової тканини і функцій періодонта, а й на забезпечення формування апікального бар'єру (апексифікацію) в зубах з незакінченим формуванням кореня.

З метою прискорення апексифікації та репаративних процесів в періапикальній ділянці при періодонтитах традиційно використовують препарати на основі гідроксиду кальцію, які володіють вираже-

ною бактерицидною, протизапальною, пластикостимулюючою дією. Проте, ці матеріали швидко розчиняються у вологому середовищі кореневого каналу, існує високий ризик перелому кореня внаслідок їх руйнівної дії на органічні структури дентину, що пов'язано з дією високого значення рН гідроксиду кальцію [4, 10, 14].

Нестабільність результатів лікування посттравматичних періодонтитів обумовлює пошук нових методів та засобів для їх лікування. З огляду на це, привертають увагу матеріали на основі трикальційфосфатної кераміки, які успішно застосовуються для заповнення кісткових дефектів при хірургічному лікуванні періапикальних уражень [2, 11, 12, 13] та використовуються в складі силерів для obturaції кореневих каналів [3, 5], оскільки вони сприяють регенерації кісткової тканини.

**Мета:** оцінити ефективність лікування посттравматичних періодонтитів постійних зубів із незакінченим формуванням кореня, що передбачає використання для тимчасової obturaції кореневого каналу бюкераміки на основі біологічного гідроксіапатиту «Остеоапатит керамічний» марки «ОК 015».

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На диспансерному обліку перебувало 17 дітей віком від 9 до 15 років, яким проведено лікування 17 зубів із посттравматичним деструктивним періодонтитом.

Застосовано багатоетапний метод лікування періодонтитів постійних зубів із незакінченим формуванням кореня. Довготривалу тимчасову obturaцію кореневого каналу з метою апексифікації проводили з використанням матеріалу «Остеоапатит керамічний» марки «ОК 015». Запропонований матеріал в своєму складі містить до 15 % силікатно-боратного-натрієвого скла з розміром гранул до 160 мкм («ОК 015», ТОВ «Попутній вітер», Київ).

Пасту для пломбування кореневих каналів готували шляхом змішування гранул «ОК 015» та розчину Метронідазолу до сметаноподібної консистенції. Для рентгенконтрастності до складу пасти вводили нітрат вісмуту чи сульфат барію (1/8 від загальної маси).

Ендодонтичне лікування посттравматичних періодонтитів постійних зубів із несформованим коренем передбачало інструментальну обробку кореневого каналу стандартним методом, антисептичну обробку 3 % розчином гіпохлориту натрію, тимчасове пломбування кореневого каналу запропонованою пастою з виведенням її заапикально та тимчасове пломбування каріозної порожнини (перший етап лікування). Клінічний та рентгенологічний контроль проводили через добу, 2 тижні, 1, 3, 6, 9, 12 місяців. В разі значного розчинення біокомпозиційного матеріалу проводили повторне заповнення

ним кореневого каналу. Постійне пломбування кореневого каналу та зуба проводили при клінічно і рентгенологічно підтвердженій апексифікації (другий етап лікування).

Ефективність лікування оцінювали за такими клінічними ознаками: відсутність чи наявність болю в зубі після пломбування кореневого каналу; болісність при перкусії; набряк та болочість слизової оболонки перехідної складки біля лікованого зуба; біль при пальпації регіонарних лімфатичних вузлів. Рентгенологічні критерії для оцінки були наступними: апексифікація чи її відсутність, зменшення чи збільшення площі деструкції кісткової тканини або відсутність змін.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними клініко-рентгенологічного обстеження, найбільш розповсюдженою формою посттравматичного періодонтиту в постійних зубах із несформованим коренем був хронічний гранулюючий періодонтит – 70,6 % (12 зубів).

Безпосередньо після тимчасового пломбування кореневих каналів запропонованою пастою на першому етапі лікування у всіх пацієнтів констатовувався стан повного благополуччя.

Через 1 місяць в 3 (17,6 %) зубах, у зв'язку з частковим розчиненням пломбувального матеріалу у верхівковій частині кореневих каналів, було проведено їх повторне тимчасове пломбування.

Через 3 місяці спостережень діти скарг не пред'являли. Дані рентгенологічного дослідження свідчили про позитивну динаміку регенерації кістки, а в одному з центральних різців верхньої щелепи відбулась апексифікація (рис. 1). Слід зазначити, що більш активно репаративний остеогенез протікав в альвеолярній кістці верхньої щелепи. На цей термін у зв'язку з частковим розсмоктуванням матеріалу в кореневих каналах 10 (58,8 %) зубів було проведено їх повторне тимчасове пломбування.

Через 6 місяців позитивна динаміка відновлення кісткової тканини спостерігалась у 100 % дітей. Рентгенологічно було підтверджено повне відновлення структури кісткової тканини у 35,3 % випадків, апексифікація відбулась в 7 зубах (41,2 %).

На термін спостережень 9 місяців повне відновлення структури кісткової тканини спостерігалось у 59 % випадків, апексифікація була підтверджена в 11 (64 %) зубах.

Через 12 місяців у 76,5 % спостережень констатували повне відновлення кісткової тканини, в 94 % (16 зубів) – апексифікацію.

Таким чином, темпи апексифікації випереджають процеси репаративного остеогенезу. Утворення мінералізованого бар'єру в апікальній ділянці кореня не завжди супроводжується повноцінним

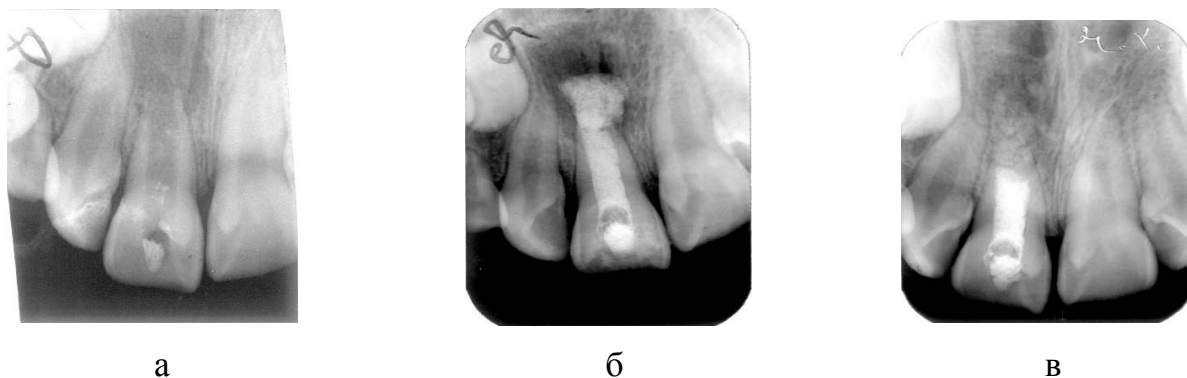


Рис. 1. Рентгенограми хворого В., 10 років. *Діагноз:* посттравматичний хронічний гранулюючий періодонтит 21 зуба: а – до лікування; б – через 1 місяць лікування; в – через 3 місяці лікування: неповне відновлення кісткової тканини, апексифікація

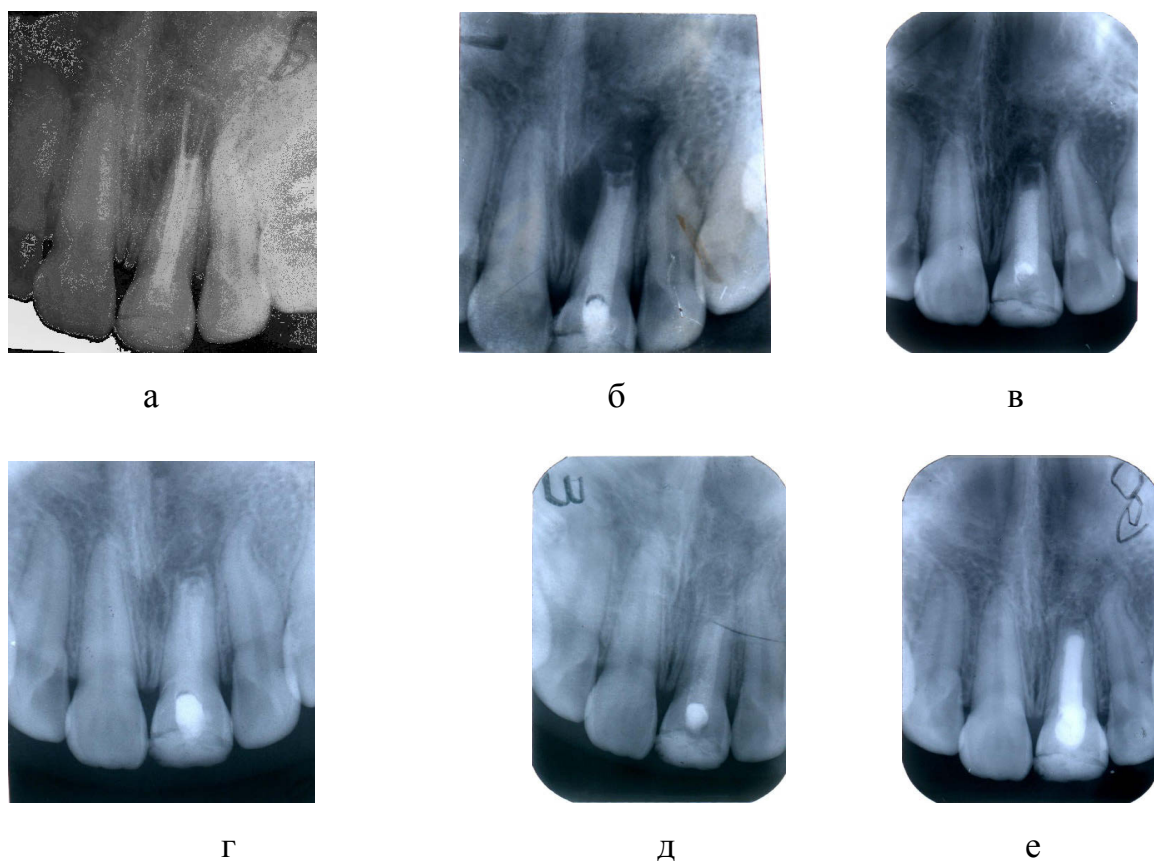


Рис. 2. Рентгенограми хворої Б., 14 років. *Діагноз:* посттравматичний хронічний гранулюючий періодонтит 11 зуба: а – до лікування; б – через 1 місяць лікування; в – через 3 місяці лікування: неповне відновлення кісткової тканини, апексифікація; г – через 3 місяці лікування: безпосередньо після повторного пломбування ОК 015; д – через 12 місяців лікування: відновлення кісткової тканини, апексифікація; е – постійна obturaція кореневого каналу (другий етап лікування).

відновленням структури кістки періапікальної ділянки, що потребує ретельного клінічного і рентгенологічного контролю під час усього періоду диспансерного спостереження (рис. 2).

Перспективи подальших досліджень полягають у порівнянні ефективності ендодонтичного лікування посттравматичних періодонтитів постійних зубів із несформованим коренем із використанням

матеріалів на основі гідроксіапатитів та на основі МТА (Mineral Trioxide Aggregate) у найближчі та віддалені терміни спостережень.

## ВИСНОВКИ

Встановлено високу біосумісність та біоактивність біокомпозиційного матеріалу «Остеоапатит керамічний». Лікування посттравматичних періодонтитів постійних зубів із несформованим коренем з використанням для тимчасової obturації кореневого каналу даного біокомпозиційного матеріалу підтвердив високу клінічну ефективність, оскільки сприяє репаративному остеогенезу та апексифікації кореня.

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

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

## ЛІТЕРАТУРА

1. Наумова В.Н., Туркина С.В., Маслак Е.Е. Взаимосвязь стоматологических и соматических заболеваний: обзор литературы // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2016. № 2 (50). С. 25-27
2. Al-Sanabani J. S., Madfa A. A., Al-Sanabani F. A. Application of Calcium Phosphate Materials in Dentistry // International Journal of Biomaterials. 2013. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.**
3. Bae W.J., Chang S.W., Lee S.I., Kum K.Y., Bae K.S., Kim E.C. Human periodontal ligament cell response to a newly developed calcium phosphate-based root canal sealer // Journal of Endodontics. Vol. 36, No. 1. 2010. P. 1658-1663.
4. Batur Y.B., Erdemir U., Sancakli H.S. The long-term effect of calcium hydroxide application on dentin fracture strength of endodontically treated teeth // Dent Traumatol. 2013. Vol. 29, No. 6. P. 461-464. DOI:10.1111/edt.12037.
5. Bryan T.E., Khechen K., Brackett M.G., Messer R.L., El-Awady A., Primus C.M., Gutmann J.L., Tay F.R. In vitro osteogenic potential of an experimental calcium silicate-based root canal sealer // Journal of Endodontics. 2010. Vol. 36, No. 7. P. 1163-1169. DOI:10.1016 / j.joen.2010.03.034
6. El-Kenany M.H., Awad S.M., Hegazy. S.A. Prevalence and risk factors of traumatic dental injuries to permanent anterior teeth among 8-12 years old school children in Egypt // Pediatric Dental Journal. 2016. Vol. 26, Issue 2. P. 67-73.
7. Furtado, M.V., Hong B-Y., Fava P.L. End stage renal disease as a modifier of the periodontal microbiome // BMC Nephrol. 2015. № 16. P. 80-88. DOI: 10.1186/s12882-015-0081-x
8. Goyal N., Singh S., Mathur A., Makkar K.D., Aggarwal V.P., Sharma A., Kaur P. Traumatic Dental Injuries Prevalence and their Impact on Self-esteem among Adolescents in India: A Comparative Study // J Clin Diagn Res. 2017. Vol. 11, No. 8. ZC106-ZC110. DOI: 10.7860/JCDR/2017/27496.10510
9. Hegde R., Agrawal G. Prevalence of Traumatic Dental Injuries to the Permanent Anterior Teeth among 9- to 14-year-old Schoolchildren of Navi Mumbai (Kharghar-Belapur Region) // IndiaInt J Clin Pediatr Dent. 2017. Vol. 10, No. 2. P. 177-182. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1430.
10. Rosenberg B., Murray P.E., Namerow K. The effect of calcium hydroxide root filling on dentin fracture strength // Dent Traumatol. 2007. № 23. P. 26-29. DOI:10.1111 / j.1600-9657.2006.00453.x
11. Shivashankar V.Y., Johns D.A., Vidyanath S., Sam G. Combination of platelet rich fibrin, hydroxyapatite and PRF membrane in the management of large inflammatory periapical lesion // J Conserv Dent. 2013. Vol. 16, No. 3. P. 261-264. DOI: 10.4103 / 0972-0707.111329.
12. Uppada U.K., Kalakonda B., Koppolu P., Varma N., Palakurthy K., Manchikanti V., Prasad S., Samar S., Swapna L.A. Combination of hydroxyapatite, platelet rich fibrin and amnion membrane as a novel therapeutic option in regenerative periapical endodontic surgery: Case series // Int J Surg Case Rep. 2017. Vol. 37. P. 139-144. DOI: 10.1016 / j.ijscr. 2017.06.009.
13. Vaishnavi C., Mohan B., Narayanan L. L. Treatment of endodontically induced periapical lesions using hydroxyapatite, platelet-rich plasma, and a combination of both: An in vivo study // J Conserv Dent. 2011. Vol. 14, No. 2. P. 140-146. DOI: 10.4103 / 0972-0707.82614.
14. Zarei M., Afkhami F., Malek Poor Z. Fracture resistance of human root dentin exposed to calcium hydroxide intervisit medication at various time periods: an in vitro study // Dent Traumatol. 2013. № 29. P. 156-160. DOI: 10.1111 / j.1600-9657.2012. 01158.x.

Отримано: 28.10.2018

## ПРИМЕНЕНИЕ БИОКЕРАМИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ПЕРИОДОНТИТОВ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ

*Плиска Е.Н., Остапко Е.И.*

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

**Актуальность.** У детей посттравматические осложнения в зубах с незаконченным формированием корня нередко приводят к остановке развития корня и преждевременной потере зубов. Нестабильность результатов эндодонтического лечения препаратами на основе гидроксида кальция обуславливает поиск новых средств для лечения. Привлекают внимание материалы на основе трикальцийфосфатной керамики, поскольку они способствуют регенерации костной ткани.

**Цель:** оценить эффективность эндодонтического лечения посттравматических периодонтитов постоянных зубов с незаконченным формированием корня с помощью биокерамики на основе биологического гидроксиапатита «Остеоапатит керамический» марки «ОК 015».

**Материалы и методы.** У детей 9-15 лет проведено лечение 17 постоянных зубов с посттравматическими осложнениями. В 12 случаях это был хронический гранулирующий периодонтит. Для длительной временной obturации корневых каналов использовали пасту, которую готовили путём перемешивания метронидазола и гранул «ОК 015». Контроль лечения проводили через сутки, 2 недели, 1, 3, 6, 9, 12 месяцев. Постоянное пломбирование корневого канала выполняли после апексификации.

**Результаты.** На ранних этапах наблюдения осложнений лечения не наблюдалось. Через 3 месяца после лечения активировалась регенерация костной структуры, в 1 зубе – апексификация. Через 6 месяцев положительная динамика регенерации кости наблюдалась у 100 % детей. Рентгеновская реконструкция костной ткани была подтверждена в 35,3 % случаев, апексификация произошла в 41,2 %. Через 9 месяцев резекция кости наблюдалась в 59 % случаев, апексификация – в 64 % зубов. Через 12 месяцев восстановление костной ткани произошло в 76,5 % наблюдений, в 94 % – апексификации. Таким образом, скорость апексификации опережает процессы репаративного остеогенеза. Формирование минерализованного барьера не всегда сопровождается полным восстановлением структуры периапикальной кости.

**Выводы.** Материал на основе биологического гидроксиапатита «Остеоапатит керамический» марки «ОК 015» для временной obturации корневого канала способствует апексификации и регенерации костной ткани в периапикальном участке в процессе эндодонтического лечения постоянных зубов с несформированным корнем у детей.

**Ключевые слова:** постоянные зубы, несформированный корень, хронический периодонтит, лечение, гидроксиапатит, апексификация.

## APPLICATION OF BIOCERAMICS IN THE TREATMENT OF POST-TRAUMATIC PERIODONTITIS OF PERMANENT TEETH IN CHILDREN

*Plyska O.M., Ostapko O.I.*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

*plyska.e@gmail.com*

**Relevance.** In children, post-traumatic complications in the teeth with incomplete formation of the root often lead to stopping the development of the root and premature loss of teeth. The instability of the results of endodontic treatment with calcium hydroxide preparations leads to the search for new treatments. Materials based on tricalcium phosphate ceramics attract attention because they contribute to the regeneration of bone tissue.

**Objective:** to evaluate the effectiveness of endodontic treatment of post-traumatic periodontitis of permanent teeth with incomplete root formation using bioceramics based on biological hydroxyapatite “Osteopate ceramic” brand “OK 015”.

**Materials and methods.** In children aged 9-15 years, 17 permanent teeth with post-traumatic complications were treated. In 12 cases, this was chronic granulating periodontitis. For a prolonged temporary obturation of root canals, a paste was used, which was prepared by mixing metronidazole and “OK 015” granules. The treatment was monitored every other day, 2 weeks, 1, 3, 6, 9, 12 months. Permanent root canal filling was performed after apexification.

**Results.** In the early stages of the observation of complications of treatment was not observed. 3 months after treatment, bone structure regeneration was activated, in 1 tooth – apexification. After 6 months, the positive dynamics of bone regeneration was observed in 100 % of children. X-ray reconstruction of bone tissue was confirmed in 35,3 % of cases, apexification occurred in 41,2 %. After 9 months, bone resection was observed in 59 % of cases, apexification – in 64 % of the teeth. After 12 months, bone tissue recovery occurred in 76,5 % of cases, in 94 % – apexification. Thus, the rate of apexification is ahead of the processes of reparative osteogenesis. The formation of a mineralized barrier is not always accompanied by a complete restoration of the structure of the periapical bone.

**Conclusion.** Material based on biological hydroxyapatite “Osteopate ceramic” brand “OK 015” for temporary obturation of the root canal promotes apexification and regeneration of bone tissue in the periapical region in the process of endodontic treatment of permanent teeth with unformed root in children.

**Key words:** permanent teeth, unformed root, chronic periodontitis, treatment, hydroxyapatite, apexification.



## ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ПРОФЕСІЙНОГО РИЗИКУ ДЛЯ ПРАЦІВНИКІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ПЕСТИЦИДІВ ДЛЯ ЗАХИСТУ ПОСАДОК КАРТОПЛІ

<sup>1</sup>Омельчук С.Т. (ORCID 0000-0003-3678-4241),

<sup>2</sup>Вавріневич О.П. (ORCID 0000-0002-4871-0840),

<sup>2</sup>Антоненко А.М. (ORCID 0000-0001-9665-0646),

<sup>2</sup>Борисенко А.А. (ORCID 0000-0002-0211-607X),

<sup>2</sup>Бардов В.Г. (ORCID 0000-0002-9846-318X),

<sup>3</sup>Козярін І.П. (ORCID 0000-0003-4210-9883)

<sup>1</sup>Інститут гігієни та екології, Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

<sup>3</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна  
[elena-vavrinevich@ukr.net](mailto:elena-vavrinevich@ukr.net)

Рецензент: академік Яворовський О.П.

**Актуальність.** Оцінка професійного ризику при застосуванні різних груп та класів пестицидів є актуальною проблемою, оскільки відомо, що хімічні засоби захисту рослин можуть спричиняти як гострі отруєння при недотриманні правил застосування, так і віддалені наслідки дії, в тому числі, нейротоксичні ефекти.

**Метою** роботи була гігієнічна оцінка умов праці та професійного ризику працівників при застосуванні пестицидів Ампліго 150 ЗС, ФК, Банджо Форте, КС, Блокбастер, КЕ, Зеро, КЕ, Клоті-200, КС, Містраль Топ, КС, Містраль, ВГ, Паритет, КС, Ремонталь, ВГ, Стомп Аква, СК, Т-2, КС, Фронда, КС на картоплі для обґрунтування регламентів їх безпечного використання.

**Матеріали та методи.** Оцінку професійного ризику здійснювали згідно з методичними рекомендаціями, запропонованими фахівцями Наукового центру превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені Л.І. Медведя. Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакету ліцензійних статистичних програм IBM SPSS Statistics Base v.22 та MS Excel (версія 12.0.6425.1000, 2007 р.).

**Результати.** Встановлено, що в реальних умовах проведення обробки картоплі препаратами Ампліго 150 ЗС, ФК, Банджо Форте, КС, Блокбастер, КЕ, Зеро, КЕ, Клоті-200, КС, Містраль Топ, КС, Містраль, ВГ, Паритет, КС, Ремонталь, ВГ, Стомп Аква, СК, Т-2, КС, Фронда, КС при дотриманні рекомендованих агротехнічних і гігієнічних регламентів безпечного застосування не спостерігається підвищення гігієнічних нормативів у повітрі робочої зони та доведено, що професійний ризик при їх використанні не перевищує допустимий (<1). Обґрунтовано регламенти безпечного застосування досліджуваних препаратів.

**Висновок.** Проведення статистичного аналізу отриманих результатів показало, що величини інгаляційного ризику достовірно вищі у трактористів, ніж у правників (при  $p < 0,05$ ). Величини комбінованого комплексного ризику застосування досліджуваних препаратів у заправника були достовірно нижчі, ніж у тракториста.

**Ключові слова:** пестициди, умови праці, комплексний, комбінований професійний ризик.

**Актуальність.** Оцінка професійного ризику при застосуванні різних груп та класів пестицидів є актуальною проблемою, оскільки відомо, що хімічні засоби захисту рослин можуть спричиняти як гострі отруєння при недотриманні правил застосування, так і віддалені наслідки дії, в тому числі, нейротоксичні ефекти [1, 7, 8].

Для попередження виникнення негативних впливів пестицидів на організм працівників на сучасному етапі в нашій країні, інших країнах Європи

і світу використовуються різні методики оцінки професійного ризику [6, 5, 9]. Встановлено, що найвищі показники ризику визначаються за методикою, запропонованою фахівцями Наукового центру превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені Л.І. Медведя [3]. Відомо, що в деяких випадках при застосуванні комбінованих пестицидних препаратів можливе перевищення допустимих величин професійного ризику. За таких умов рекомендовано запроваджувати відповідні заходи проф-

ілактики небезпечного пливу пестицидів на організм працівників [2].

**Метою** роботи була гігієнічна оцінка умов праці та професійного ризику працівників при застосуванні пестицидів Ампліго 150 ЗС, ФК, Банджо Форте, КС, Блокбастер, КЕ, Зеро, КЕ, Клоті-200, КС, Містраль Топ, КС, Містраль, ВГ, Паритет, КС, Ремонталь, ВГ, Стомп Аква, СК, Т-2, КС, Фронда, КС на картоплі для обґрунтування регламентів їх безпечно використання.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Натурні дослідження умов праці працівників (заправників, трактористів) при застосуванні різних груп пестицидів здійснювали в Київській, Чернівецькій та Черкаській областях (грунтово-кліматичні умови Полісся та Лісостепу України). Умови застосування пестицидів та бакових сумішей наведено в таблиці 1.

Обробку досліджуваними препаратами проводили з використанням штангового обприскувача ОПШ-2000, агрегатованого з трактором МТЗ-80. Приготування робочого розчину препаратів здійснював заправник, тривалість операції 7-10 хвилин. Обробку посадок картоплі проводив тракторист впродовж 20 хвилин. Заправник і тракторист при виконанні виробничих операцій були одягнені у спеціальний захисний одяг: комбінезон з синтетичної тканини та черевики. В якості індивідуальних засобів захисту використовували гумові рукавички та респіратори.

Відбір проб повітря здійснювали із застосуванням переносного аспірація «Тайфун». Проби повітря відбирали на паперовий фільтр «синя стрічка» і силікагель. При виконанні кожної виробничої операції в одній точці послідовно відбирали 3 проби. Дослідження вмісту пестицидів на поверхні шкіри працівників проводили після завершення операцій за допомогою знежирених і змочених ети-

Таблиця 1

Умови та місце застосування досліджуваних пестицидів на картоплі

Препарат (діюча речовина)	Призначення	Максимальна норма витрати препарату	Витрата робочої рідини	Місце застосування
Ампліго 150 ЗС, ФК (д.р. хлорантраніліпрол, 100 г/л, лямбда-цигалотрин, 50 г/л)	Інсектицид	0,15 л/га	300 л/га	Київська обл., Фастівський р-н
Блокбастер, КЕ (д.р. біфентрин, 100 г/л)		0,3 л/га	400 л/га	Чернівецька обл., Новоселицький р-н
Клоті-200, КС (д.р. клотіанідин, 200 г/л)		0,07 л/га	300 л/га	Черкаська обл., Уманський р-н
Фронда, КС (ацетаміпрід 100 г/л, лямбда-цигалотрин 30 г/л)		0,3 л/га	300 л/га	Київська обл., Фастівський р-н
Банджо Форте, КС (д.р. диметоморф, 200 г/л, флуазінам, 200 г/л)	Фунгіцид	1,0 л/га	300 л/га	Київська обл., Бориспільський р-н
Ремонталь, ВГ (д.р. манкоцеб, 640 г/кг, металаксил-М, 40 г/кг)		2,5 л/га	300 л/га	Київська обл., Фастівський р-н
Т-2, КС (імідаклопрід 300 г/л, лямбда-цигалотрин 100 г/л)		0,1 л/га	400 л/га	Чернівецька обл., Новоселицький р-н
Зеро, КЕ (д.в. хізалопф-п-етил, 90 г/л)	Гербицид	1,5 л/га	300 л/га	
Містраль Топ, КС (д.р. метрибузин, 480 г/л)		1,4 л/га	300 л/га	Київська обл., Бориспільський р-н
Містраль, ВГ (д.р. метрибузин, 700 г/кг)		1,1 кг/га	250 л/га	Київська обл., Васильківський р-н
Паритет, КС (д.р. прометрин, 500 г/л)		5,0 л/га	300 л/га	Київська обл., Фастівський р-н
Стомп Аква, СК (BAS 455 48 Н) (д.р. пендиметалін, 455 г/л)		4,0 л/га	300 л/га	Київська обл., Білоцерківський р-н

Таблиця 2

Гігієнічні нормативи і межі кількісного визначення досліджуваних діючих речовин у повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, змивах з поверхні шкіри та нашивках із спецодегу персоналу

Діюча речовина	Повітря робочої зони, мг/м <sup>3</sup>		Атмосферне повітрі, мг/м <sup>3</sup>		Змиви, нашивки, мг	Метод
	ГДК/ОБРВ	МКВ [№ МВ]	ГДК/ОБРВ	МКВ [№ МВ]	МКВ	
Імідаклоприд	/0,2	0,1 [6272-91]	/0,005	0,0035 [154-99]	0,001	ВЕРХ
Хлорантранілі-прол	/1,5	0,75 [858-2008]	/0,015	0,012 [858-2008]	0,002	ВЕРХ
лямбда-цигалотрин	/0,1	0,05 [4970-89]	/0,001	0,001 [113-98]	0,002	ГРХ
Флуазінам	/0,2	0,1 [500-2004]	/0,005	0,004 [500-2004]	0,001	ВЕРХ
диметоморф	/1,0	0,001 [6192-91]	/0,002	0,0013 [406-2003]	0,001	ГРХ
Біфентрин	/0,01	0,001 [6220-91]	/0,001	0,001 [67-97]	0,001	ГРХ
хізалофоп-п-етил	/0,2	0,05 [6233-91]	/0,04	0,02 [508-2004]	0,002	ГРХ
Клотіанідин	/1,5	0,1 [420-2003]	/0,02	0,01 [420-2003]	0,001	ВЕРХ
Метрибузин	/0,3	0,05 [4992-89]	/0,003	0,0025 [185-2000]	0,002	ГРХ
Прометрин	5,0/	0,5 [2865-83]	/0,02	0,016 [425-2003]	0,001	ГРХ
Манкоцеб	0,5/	0,005 [136-99]	/0,01	0,005 [136-99]	0,001	ГРХ
металаксил-М	/0,5	0,25 [138-99]	/0,01	0,008 [138-99]	0,002	ГРХ
Пендиметалін	0,5/	0,025 [2781-83]	/0,002	0,0013 [562-2005]	0,002	ГРХ
Ацетаміпрід	/0,2	0,05 [159-99]	/0,003	0,0016 [159-99]	0,001	ВЕРХ

Примітки: ГДК – гранично допустима концентрація; ОБРВ – орієнтовний безпечний рівень впливу; МКВ – межа кількісного визначення; МВ – методичні вказівки; ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія; ГРХ – газорідинна хроматографія

ловим спиртом, розведеним у воді в співвідношенні 1:1, марлевих серветок та методом нашивок на спецодезі: трьохшарові нашивки (зовнішній шар – бавовняна тканина, середній шар – медична марля, внутрішній – фільтр «синя стрічка»).

Відбір проб та кількісне визначення вмісту діючих речовин в повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, в змивах з відкритих поверхонь шкіри та рукавичок, нашивках на спецодезі працівників проводили методами високоефективної рідинної та газорідинної хроматографії.

Методи, межі кількісного визначення та гігієнічні нормативи досліджуваних діючих речовин наведено в таблиці 2.

Оцінку професійного ризику здійснювали згідно з методичними рекомендаціями [3]. Враховуючи, що більшість досліджуваних пестицидних препаратів є комбінованими, можлива одночасна дія декількох їх діючих речовин. Тому для оцінки професійного ризику нами було здійснено розрахунки його величин ризику при комбінованому впливі діючих речовин в складі однієї препаративної форми. Комбінований ризик (КР) визначали шляхом простої суми величин ризику декількох діючих речовин при комплексному надходженні:

$$КР = \sum \left( \frac{D_{інг.}}{ДД_{інг.}} \right)_{1,2,\dots,n} + \sum \left( \frac{D_{шк.}}{ДД_{шк.}} \right)_{1,2,\dots,n},$$

де КР – комбінований ризик;

1,2,...,n – досліджувані діючі речовини;

$D_{інг.}$  – доза пестициду, що надходить в організм працюючого інгаляційно;

$D_{шк.}$  – доза пестициду, що надходить в організм працюючого через шкіру;

$ДД_{інг.}$  – допустима для професійних контингентів інгаляційна доза;

$ДД_{шк.}$  – допустима для професійних контингентів перкутанна доза.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакету ліцензійних статистичних програм IBM SPSS Statistics Base v.22 та MS Excel (версія 12.0.6425.1000, 2007 р.).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених натурних досліджень умов праці працівників при виконанні виробничих операцій по застосуванню пестицидів було встановлено, що у повітрі робочої зони усі діючі речовини

досліджуваних груп пестицидів виявляли в кількості нижче межі кількісного визначення відповідних аналітичних методів (табл. 3). Отримані результати свідчать про відсутність порушення гігієнічних нормативів у повітрі робочої зони для даних діючих речовин (табл. 2).

Був проведений аналіз вмісту діючих речовин у змивах з відкритих ділянок шкіри та нашивках на спецодезії персоналу (табл. 4). Встановлено наявність забруднення гумових рукавичок заправників пестицидами на рівні від 0,002 мг до 0,011 мг. На відкритих ділянках шкіри працівників (лице, шия), а також на поверхні шкіри кистей рук під рукавичками досліджувані пестициди були нижче межі кількісного визначення відповідних методів. В нашивках на спецодезії заправників виявлено метрибузин, прометрин, пендиметалін в кількості 0,007 мг, 0,004 мг, 0,009 мг, відповідно. Усі інші

діючі речовини в нашивках заправника і тракториста були нижче межі визначення методу.

Отримані фактичні дані по оцінці умов праці працівників дозволили нам розрахувати професійний ризик при комплексному надходженні через шкіру та дихальні шляхи, а також при комбінованому надходженні декількох діючих речовин в складі однієї препаративної форми (табл. 5). Аналіз даних проведених розрахунків з визначення професійного ризику при комплексному і комбінованому впливі досліджуваних пестицидів показав, що у всіх випадках від є допустимим (менше 1). У більшості випадків достовірних розходжень у величинах ризику при перкутанному впливі пестицидів на працівників не виявлено, як і не виявлено достовірних розходжень цих величин у працівників при виконання різних видів робіт (у заправників при приготуванні робочих розчинів пестицидів, у трактористів при

Таблиця 3

Вміст діючих речовин досліджуваних пестицидів у пробах повітря при їх застосуванні для захисту картоплі, мг/м<sup>3</sup> (M±m, n=3)

Препарат	Діюча речовина	Повітря в зоні дихання:		Повітря в зоні обробки через:			Повітря в зоні можливого зносу*		
		Заправника	Тракториста	1 годину	3 доби	7 діб	1 годину	3 доби	7 діб
Ампліго 150 ЗС, ФК	Хлорантранілі прол	<0,75**	<0,75	<0,75	<0,75	<0,75	<0,012	<0,012	<0,012
	лямбда-цигалотрин	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Банджо Форте, КС	флуазінам	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,004	<0,004	<0,004
	диметоморф	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,0013	<0,0013	<0,0013
Блокбастер, КЭ	біфентрин	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Зеро, КЕ	хізалофоп-п-етил	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02
Клоті-200, КС	клотіанідин	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,01	<0,01	<0,01
Містраль Топ, КС	метрибузин	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,0025	<0,0025	<0,0025
Містраль, ВГ	метрибузин	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,0025	<0,0025	<0,0025
Паритет, КС	прометрин	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,016	<0,016	<0,016
Ремонталь, ВГ	манкоцеб	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
	металаксил-М	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,008	<0,008	<0,008
Стомп Аква, СК	пендиметалін	<0,025	<0,025	<0,025	<0,025	<0,025	<0,0013	<0,0013	<0,0013
Т-2, КС	імідаклоприд	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,0035	<0,0035	<0,0035
	лямбда-цигалотрин	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Фронда, КС	ацетаміприд	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,0016	<0,0016	<0,0016
	лямбда-цигалотрин	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001

Примітки: 1. \* - дослідження проведено на відстані 300 м від краю ділянки; 2. \*\* – нижче межі кількісного визначення методу в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі.

здійснення обробок) за критерієм Ст'юдента ( $p > 0,05$ ). Частка перкутанного ризику у заправників і трактористів у середньому складала  $56,26 \pm 7,29\%$  і  $43,96 \pm 7,26\%$ , відповідно.

Статистичний аналіз отриманих результатів показав, що величини інгаляційного ризику достовірно вищі у трактористів у порівнянні з заправниками за критерієм Ст'юдента (при  $p < 0,05$ ).

Застосування комбінованих пестицидних формуляцій, бакових сумішей пестицидів передбачає одночасне надходження двох, трьох і більше діючих речовин в повітря робочої зони працівників і, як правило, їх застосування не супроводжується перевищенням допустимої величини ризику.

Однак, відомі випадки перевищення допустимого ризику при комбінованому впливі декількох діючих речовин, що і зумовило необхідність додаткової

оцінки ризику при застосуванні комбінованих препаратів Ампліго 150 ЗС, ФК, Банджо Форте, КС, Містраль Топ, КС, Ремонталь, ВГ, Т-2, КС і Фронда, КС [2, 4].

Величини професійного ризику при застосуванні комбінованих препаратів не перевищували допустимий (менше 1). Величини комбінованого ризику у заправника склали  $0,411 \pm 0,083$  та у тракториста –  $0,627 \pm 0,125$ .

При аналізі зразків повітря в зоні можливого зносу вміст досліджуваних діючих речовин пестицидних препаратів виявлено в кількості нижче межі кількісного визначення відповідних методів, а отже, не перевищував встановлені гігієнічні нормативи в атмосферному повітрі (табл. 3).

Динаміка вмісту досліджуваних пестицидів у ґрунті обробленої ділянки через 1 годину, 3 і 7 діб

Таблиця 4

Вміст діючих речовин у змивах з поверхні відкритих ділянок шкіри і нашивках на спецодязі працівників при застосуванні пестицидів для захисту картоплі

Препарат	Діюча речовина	Змиви, мг на всій поверхні**			Нашивки на спецодязі, мг/дм <sup>2</sup> поверхні			
		заправника		Тракториста	заправника		тракториста	
		лице, шия, кисті рук	рукавички	лице, шия, кисті рук	головний убір, груди, плечі, передпліччя	спина, стегна, гомілки	головний убір, груди, плечі, передпліччя	спина, стегна, гомілки
Ампліго 150 ЗС, ФК	Хлорантраніліпрол	<0,002*	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
	лямбда-цигалотрин	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Банджо Форте, КС	флуазінам	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	диметоморф	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Блокбастер, КЭ	біфентрин	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Зеро, КЕ	хізалофоп-п-етил	<0,002	0,004	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Клоті-200, КС	клотіанідин	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Містраль Топ, КС	метрибузин	<0,002	0,004	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Містраль, ВГ	метрибузин	<0,002	0,008	<0,002	0,007	<0,002	<0,002	<0,002
Паритет, КС	прометрин	<0,001	0,008	<0,001	0,004	<0,001	<0,001	<0,001
Ремонталь, ВГ	манкоцеб	<0,001	0,0026	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	металаксил-М	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Стомп Аква, СК	пендиметалін	<0,002	0,011	<0,002	0,009	<0,002	<0,002	<0,002
Т-2, КС	імідаклоприд	<0,001	0,005	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	лямбда-цигалотрин	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Фронда, КС	ацетаміприд	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	лямбда-цигалотрин	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002

Примітки : 1. «\*» – нижче межі кількісного визначення методу; 2. \*\* – змиви відібрані зі всієї поверхні відкритих ділянок працюючих; Площа поверхні, дм<sup>2</sup>: обличчя – 6,5; шия – 2,6; плечі – 29,1; передпліччя – 12,1; кисті рук – 8,2; груди – 35,5; спина – 35,5; стегна – 38,2; гомілки – 23,8.

Таблиця 5

## Величини потенційного ризику небезпечного впливу пестицидів на заправників і трактористів при застосуванні пестицидів для захисту насаджень картоплі

Препарат	Діюча речовина	Величини ризику										Частка перкутанного ризику, %	
		Інгаляційний <sup>1/1</sup>		Перкутанний		Комплексний		Комбінований		3 <sup>1/1</sup>		3 <sup>1/1</sup>	Т
		3 <sup>1/1</sup>	Т	3 <sup>1/1</sup>	Т	3 <sup>1/1</sup>	Т	3 <sup>1/1</sup>	Т	3 <sup>1/1</sup>	Т		
Ампліго 150 ЗС, ФК	хлорантраніліпрол	0,128	0,255	0,043	0,042	0,170	0,297	0,567	0,948	0,567	0,948	25,05	14,23
		0,255	0,510	0,142	0,141	0,397	0,651					35,78	21,70
Банджо Форте, КС	флуазінам	0,128	0,255	0,043	0,042	0,171	0,297	0,176	0,302	0,176	0,302	25,34	14,26
		0,0003	0,0005	0,0044	0,0042	0,005	0,005					94,49	89,26
Блобастер, КЭ	біфентрин	0,026	0,051	0,021	0,021	0,047	0,072	-	-	-	-	45,53	29,36
Зеро, КЕ	хізалофоп-п-етил	0,064	0,128	0,087	0,085	0,150	0,212	-	-	-	-	57,59	39,95
Клоті-200, КС	клогіанідин	0,017	0,034	0,0054	0,0053	0,022	0,039	-	-	-	-	23,95	13,49
Містраль Топ, КС	метрибузін	0,043	0,085	0,216	0,212	0,259	0,297	-	-	-	-	83,58	71,38
Містраль, ВГ	метрибузін	0,043	0,085	0,221	0,212	0,263	0,297	-	-	-	-	83,86	71,38
Паритет, КС	прометрин	0,026	0,051	0,138	0,085	0,164	0,136	-	-	-	-	84,44	62,45
Ремонталь, ВГ	манкоцеб	0,0026	0,005	0,087	0,085	0,089	0,089	0,244	0,372	0,244	0,372	97,15	94,33
		0,128	0,255	0,028	0,028	0,155	0,283					17,99	9,89
Стомп Аква, СК	пендиметалін	0,0128	0,0255	0,178	0,105	0,191	0,130	-	-	-	-	93,32	80,45
		0,128	0,255	0,015	0,014	0,142	0,269					10,21	5,25
Т-2, КС	імідаклопрід	0,128	0,255	0,284	0,282	0,411	0,538	0,553	0,807	0,553	0,807	69,03	52,57
		0,064	0,128	0,043	0,042	0,106	0,169					40,07	24,96
Фронда, КС	лямбда-цигалотрин	0,128	0,255	0,284	0,282	0,411	0,538	0,517	0,707	0,517	0,707	69,03	52,57
		0,078±	0,155±	0,108±	0,099±	0,185±	0,254±					0,411±	0,627±
Величини ризику, М±m, у.о.		0,017	0,033	0,024	0,023	0,031	0,044	0,083	0,125	0,083	0,125	7,29	7,26

Примітки : 1. 3 – заправник; 2. Т – тракторист; 3. \* – величини інгаляційного ризику достовірно вищі у трактористів за критерієм Ст'юдента, при p<0,05 (df=17); 4. \*\* – величини перкутанного ризику достовірно не відрізняються у заправників і трактористів за критерієм Ст'юдента, при p>0,05 (df=17); 5. \*\*\* – величини комплексного ризику достовірно не відрізняються у заправників і трактористів за критерієм Ст'юдента, при p>0,05 (df=17); 6. / – величини комбінованого ризику достовірно не відрізняються у заправників і трактористів за критерієм Ст'юдента, при p>0,05 (df=17); 7. % – частка перкутанного ризику у заправників і трактористів достовірно не відрізняються за критерієм Ст'юдента, при p>0,05 (df=17); 8. // – величини перкутанного ризику заправників і трактористів достовірно не відрізняються від інгаляційного за критерієм Ст'юдента, при p>0,05 (df=17).

після здійснення обробок свідчила про швидке зникнення їх діючих речовин з ґрунту.

Аналіз отриманих результатів дозволив обґрунтувати регламенти безпечного застосування досліджуваних препаратів Ампліго 150 ЗС, ФК, Банджо Форте, КС, Блокбастер, КЕ, Зеро, КЕ, Клоті-200, КС, Містраль Топ, КС, Містраль, ВГ, Паритет, КС, Ремонталь, ВГ, Стомп Аква, СК, Т-2, КС, Фронда, КС.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що в реальних умовах проведення обробки картоплі препаратами Ампліго 150 ЗС, ФК, Банджо Форте, КС, Блокбастер, КЕ, Зеро, КЕ, Клоті-200, КС, Містраль Топ, КС, Містраль, ВГ, Паритет, КС, Ремонталь, ВГ, Стомп Аква, СК, Т-2, КС, Фронда, КС при дотриманні рекомендованих агротехнічних і гігієнічних регламентів безпечного застосування не спостерігається підвищення гігієнічних нормативів у повітрі робочої зони та доведено, що професійний ризик при їх використанні не перевищує допустимий (<1).

2. Проведення статистичного аналізу отриманих результатів показало, що величини інгаляційного ризику достовірно вищі у трактористів, ніж у працівників (при  $p < 0,05$ ). Величини комбінованого комплексного ризику застосування досліджуваних препаратів у заправника були достовірно нижчі, ніж у тракториста.

3. Обґрунтовано регламенти безпечного застосування препаратів. При використанні Ампліго 150 ЗС, ФК, Банджо Форте, КС, Зеро, КЕ, Клоті-200, КС, Містраль Топ, КС, Містраль, ВГ, Паритет, КС, Ремонталь, ВГ, Стомп Аква, СК: строки виходу працівників на оброблені ділянки для проведення механізованих робіт – 3 доби, ручних робіт – 7 діб. При використанні Блокбастер, КЕ, Т-2, КС, Фронда, КС: строки виходу працівників на оброблені ділянки для проведення механізованих робіт – 4 доби, ручних робіт – 10 діб.

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

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

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бубало Н.Н., Балан Г.М. Метаболические нарушения, обезогенные эффекты и дисбаланс гормонов

жировой ткани у больных, перенесших острые и хронические интоксикации пестицидами // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2018. № 2-3 (82-83). С. 51-70.

- Вавріневич О.П. Гігієнічна оцінка потенційного комбінованого ризику небезпечного впливу сумішевих фунгіцидів для працюючих // Український журнал з проблем медицини праці. 2015. № 1 (42). С. 58-66.
- Вавріневич Е.П., Антоненко А.Н., Омельчук С.Т. Результаты мониторинговых исследований по оценке профессионального риска при применении пестицидных формуляций в агропромышленном секторе Украины. Український журнал з проблем медицини праці // 2018. № 1 (54). С. 24-31.
- Зінченко Т.І., Пельо І.М., Омельчук С.Т., Вавріневич О.П. Гігієнічна оцінка професійного ризику працівників при застосуванні пестицидів та бакових сумішей у системі хімічного захисту полуниці // Медичні перспективи. 2016. Том XXI, № 4. С. 130-135.
- Методичні рекомендації «Вивчення, оцінка і зменшення ризику інгаляційного і перкутанного впливу пестицидів на осіб, які працюють з ними або можуть зазнавати впливу під час і після хімічного захисту рослин та інших об'єктів»: Наказ № 324. [Затв. 13.05.2009] / К.: МОЗ України. 2009. 29 с.
- Методические рекомендации по изучению и гигиенической оценке условий труда при применении пестицидов: МР № 01-19/140-17. Утв. 21.12.1995] / М.: Государственный комитет санитарно-эпидемиологического надзора Российской Федерации. 1995. 11 с.
- Hudson N.L., Kasner E.J., Beckman J., Mehler L., Schwartz A., Higgins S. et al. Characteristics and magnitude of acute pesticide-related illnesses and injuries associated with pyrethrin and pyrethroid exposures-11 states, 2000-2008 // Am J Int Med. 2014. Vol. 57, No. 1. P. 15-30. <http://dx.doi.org/10.1002/ajim.22216>
- Ismail A.A., Bonner M.R., Hendy O., Abdel Rasoul G., Wang K., Olson J.R. et al. Comparison of neurological health outcomes between two adolescent cohorts exposed to pesticides in Egypt // PLoS One. 2017. Vol. 13, No. 2. P. 1-9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172696>
- Lundehn J.-R., Westphal D., Kieczka H. Uniform Principles for Safeguarding the Health of Applicators of plant Protection Products (Uniform Principles for Operator Protection) / Berlin. 1992. 50 p.

Отримано: 15.10.18



## ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ДЛЯ РАБОТНИКОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПЕСТИЦИДОВ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ПОСАДОК КАРТОФЕЛЯ

<sup>1</sup>Омельчук С.Т., <sup>2</sup>Вавріневич Е.П., <sup>2</sup>Антоненко А.Н., <sup>2</sup>Борисенко А.А., <sup>2</sup>Бардов В.Г., <sup>3</sup>Козярін І.П.

<sup>1</sup>Институт гигиены и экологии, Киев, Украина

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>3</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

**Актуальность.** Оценка профессионального риска при применении различных групп и классов пестицидов является актуальной проблемой, поскольку известно, что химические средства защиты растений могут вызывать как острые отравления при несоблюдении правил применения, так и отдаленные последствия действия, в том числе, нейротоксические эффекты.

**Целью** работы была гигиеническая оценка условий труда и профессионального риска работников при применении пестицидов Амплиго 150 ЗС, ФК, Банджо Форте, КС, Блокбастер, КЭ, Зеро, КЭ, Клоти-200, КС, Мистраль Топ, КС, Мистраль, ВГ, Паритет, КС, Ремонталь, ВГ, Стомп Аква, СК, Т-2, КС, Фронда, КС на картофеле для обоснования регламентов их безопасного применения.

**Материалы и методы.** Оценка профессионального риска осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями, предложенными специалистами Научного центра превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени Л.И. Медведа. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета лицензионных статистических программ IBM SPSS Statistics Base v.22 и MS Excel (версия 12.0.6425.1000, 2007 г.).

**Результаты.** Установлено, что в реальных условиях проведения обработки картофеля препаратами Амплиго 150 ЗС, ФК, Банджо Форте, КС, Блокбастер, КЭ, Зеро, КЭ, Клоти-200, КС, Мистраль Топ, КС, Мистраль, ВГ, Паритет, КС, Ремонталь, ВГ, Стомп Аква, СК, Т-2, КС, Фронда, КС при соблюдении рекомендуемых агротехнических и гигиенических регламентов безопасного применения не наблюдается превышение гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны и доказано, что профессиональный риск при их использовании не превышает допустимый (<1). Обосновано регламенты безопасного применения исследуемых препаратов.

**Вывод.** Проведение статистического анализа полученных результатов показало, что величины ингаляционного риска достоверно выше у трактористов, чем у заправщиков ( $p < 0,05$ ). Величины комбинированного комплексного риска применения исследуемых препаратов у заправщика были достоверно ниже, чем в тракториста.

**Ключевые слова:** пестициды, условия труда, комплексный, комбинированный профессиональный риск.

## HYGIENIC ASSESSMENT OF PROFESSIONAL RISK FOR EMPLOYEES WHEN APPLYING PESTICIDES FOR PROTECTION OF POTATOES

<sup>1</sup>Omelchuk S.T., <sup>2</sup>Vavrinevych O.P., <sup>2</sup>Antonenko A.M., <sup>2</sup>Borysenko A.A., <sup>2</sup>Bardov V.G., <sup>3</sup>Koziarin I.P.

<sup>1</sup>Hygiene and Ecology Institute, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine  
[elena-vavrinevich@ukr.net](mailto:elena-vavrinevich@ukr.net)

**Relevance.** Evaluation of occupational risk in the application of various groups and classes of pesticides is an actual problem, since it is known that chemical plant protection products can cause both acute poisoning and long-term effects of the action, including neurotoxic effects if the application rules are not followed.

**Objective** of the work was a hygienic assessment of the working conditions and occupational risk of workers when using pesticides Ampligo 150 ZC, Banjo Forte, SC, Blockbuster, CE, Zero, CE, Cloti-200, SC, Mistral Top, SC, Mistral, WG, Paritet, SC, Remontal, WG, Stomp Aqua, SC, T-2, SC, Fronda, SC on potatoes to substantiate the regulations for their safe application.

**Materials and methods.** The occupational risk assessment was carried out in accordance with the methodological recommendations proposed by the specialists of the L.I. Medvedia Scientific Center for Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety. Statistical processing of the results was performed using the IBM SPSS Statistics Base v.22 and MS Excel software licensed statistical package (version 12.0.6425.1000, 2007).

**Results.** It has been established that in real conditions of potatoes treatment with Ampligo 150 ZC, Banjo Forte, SC, Blockbuster, CE, Zero, CE, Cloti-200, SC, Mistral Top, SC, Mistral, WG, Paritet, SC, Remontal, WG, Stomp Aqua, SC, T-2, SC, Fronda, SC, while observing the recommended agrotechnical and hygienic regulations for safe application, there is no excess of hygienic standards in the working area air and it is proved that the Hygienic regulations of studied formulations safe application have been substantiated.

**Conclusion.** A statistical analysis of the results showed that the magnitude of inhalation risk was significantly higher for tractor drivers than for refuellers ( $p < 0.05$ ). The value of the combined complex risk of the studied formulations application for refuellers was significantly lower than that for the tractor drivers.

**Key words:** pesticides, working conditions, complex, combined occupational risk.

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНА НА ПОЗДНЮЮ ФАЗУ АТОПИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

*Мальцев Д.В.*

*Институт экспериментальной и клинической медицины*

*НМУ имени А.А. Богомольца, Киев, Украина*

*[dmaltsev@ukr.net](mailto:dmaltsev@ukr.net)*

**Актуальность.** Ранее продемонстрировано угнетающее воздействие левоцетиризина на активность эозинофилов во время поздней фазы atopической реакции, однако эффект препарата на второй компонент поздней фазы – лимфоциты – все еще остается не уточненным.

**Цель:** оценить влияние терапии левоцетиризином (Цетрилево) на лимфоцитарный компонент поздней фазы atopической аллергической реакции у людей.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое проспективное сравнительное клиническое исследование. Пациенты исследуемой группы (ИГ) (n=31) с хроническим atopическим дерматитом и ринитом получали 14-дневную терапию левоцетиризином, тогда как лица контрольной группы (КГ) (n=22) – дезлоратадином. На 1, 7 и 14 сутки оценивали реакцию торможения миграции лимфоцитов с митогенами и аллергенами.

**Результаты.** В ИГ достигнуто достоверное возрастание показателя торможения миграции лимфоцитов с митогенами конканавалином А и фитогемагглютинином и более выраженное возрастание показателя торможения миграции лимфоцитов со специфическим аллергеном на 14 сутки терапии ( $p < 0,05$ ,  $Z < Z_{0,05}$ ), тогда как в КГ отмечалось лишь небольшое увеличение уровня этих показателей без достижения достоверных отличий ( $p > 0,05$ ,  $Z > Z_{0,05}$ ).

**Вывод.** 14-дневная терапия левоцетиризином (Цетрилево) угнетает активность аллерген-специфических лимфоцитов у детей и взрослых с atopическим ринитом и дерматитом с нормализацией общей активности лимфоцитов, что указывает на воздействие препарата на позднюю фазу atopической реакции.

**Ключевые слова:** левоцетирин, atopия, реакция торможения миграции лимфоцитов.

**Актуальность.** Антигистаминные препараты являются ключевым компонентом патогенетической терапии atopических аллергических реакций, частота которых в человеческой популяции неуклонно растёт на протяжении последних десятилетий. Эволюция антигистаминных препаратов проходила в направлении удлинения срока терапевтического действия и повышения сродства к гистаминовым рецепторам 1 типа, располагающимся на стенках сосудов и гладкой мускулатуре бронхов. На данный момент известно три поколения антигистаминных лекарственных средств. Левоцетирин (Цетрилев) можно отнести к антигистаминам 4 поколения, поскольку, вдобавок к 24-часовой продолжительности терапевтического эффекта и высокому сродству к гистаминовым рецепторам 1 типа (характерным свойствам препаратов 3 поколения), он обладает способностью подавлять не только раннюю, гистаминовую, но и позднюю, клеточную, фазу atopической реакции. Как известно, поздняя фаза atopической аллергической реакции опосредована патологической активностью эозинофилов и сенсibilизированных лимфоцитов, накапливающихся в виде инфильтратов в очагах поражения спустя 8-12 часов после реализации ранней, немедленной фазы

atопии. В недавнем клиническом исследовании было показано, что применение Цетрилева при аллергическом рините приводит к резкому снижению сывороточной концентрации эозинофильного катионного белка, что было отличительной чертой от терапевтического эффекта дезлоратадина – классического антигистаминного препарата 3 поколения, лишённого воздействия на позднюю фазу atopической реакции [1]. Однако эффект левоцетиризина на второй, лимфоцитарный, компонент поздней фазы atopии все еще остается не уточненным, что может быть объектом дальнейших клинических исследований в аллергологии. Как известно, активность клеточного звена иммунитета можно оценить по реакции торможения миграции лимфоцитов.

Реакция торможения миграции лейкоцитов позволяет оценить способность Т-клеток к выработке лимфокинов в ответ на антигенную или митогенную стимуляцию. Этот тест оценки функциональной активности Т-лимфоцитов может быть использован для диагностики иммунной недостаточности (реакция с митогенами), гиперчувствительности (аллергии) замедленного типа (реакция со специфическим антигеном или аллергеном). Также реакция торможения миграции лейкоцитов может быть ис-

пользована для выявления иммунного ответа на возбудителей инфекций, для определения степени гистосовместимости и при опухолевых процессах.

Величины реакции торможения миграции лейкоцитов в крови в норме при миграции с фитогемагглютинином (ФГА) – 20-80 %, конканавалином А (КонА) – 40-75 % и со специфическим антигеном – 80-120 %.

Торможение миграции лейкоцитов может быть очень значительным при аллергических реакциях, поэтому оценка этого показателя информативна в клинической практике для мониторинга тяжести патологии. Этот тест характеризует активность клеточного иммуновоспалительного процесса, включая иммунное воспаление, лежащее в основе аллергии. Увеличение реакции торможения миграции лейкоцитов следует рассматривать как прогностически благоприятный фактор, указывающий на ослабление иммунопатологической реакции. Например, клинически это сопровождается более быстрым выздоровлением больных острыми хирургическими заболеваниями после оперативного вмешательства и укорочением послеоперационного периода.

Заболевания и патологические состояния, приводящие к изменению реакции торможения миграции лейкоцитов, можно разделить на те, которые сопровождаются повышением показателя, и те, при которых этот показатель снижен.

Повышение показателя:

- функциональная недостаточность Т-лимфоцитов, иммунодефицит (в том числе ВИЧ-инфекция), врождённые дефекты Т-звена иммунитета;
- хронизация воспалительного процесса;
- новообразования;
- тяжёлые ожоги, травмы, стресс;
- кишечные и почечные синдромы потери белка, старение;
- недостаточность питания;
- лечение цитостатиками и иммунодепрессантами;
- ионизирующее излучение;

Снижение показателя:

- снижение миграции со специфическим антигеном или аллергеном свидетельствует о сенсибилизации лимфоцитов к этим антигенам (аллергии);
- снижение миграции с митогенами свидетельствует о гиперактивности иммунной системы при аллергических и аутоиммунных заболеваниях.

**Цель исследования:** оценить влияние терапии левомецетиризином (Цетрилевым) на лимфоцитарный компонент поздней фазы атопической аллергической реакции у людей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился 31 пациент исследуемой группы (ИГ) (16 взрослых и 15 детей в возрасте старше 2 лет), страдающих хроническим аллергическим ринитом и/или дерматитом. Эти пациенты с целью подавления аллергической реакции на коже и слизистых оболочках получали 14-дневную непрерывную пероральную терапию левомецетиризином в среднетерапевтической дозе (взрослые – в таблетках, дети – в сиропе) [3, 5]. Контрольную группу (КГ) составили 22 пациента с аналогичным гендерным и возрастным распределением с атопическим аллергическим ринитом и/или дерматитом, получавшие перорально с целью подавления аллергической реакции антигистаминный препарат 3 поколения дезлоратадин в среднетерапевтической дозе [2]. Всем пациентам накануне их включения в настоящее исследование проводили измерение сывороточной концентрации иммуноглобулина класса Е для подтверждения аллергической природы заболевания (твёрдофазный иммуноферментный анализ, норма 30-100 МЕ/мл, реактивы Вектор БЕСТ, РФ). Средние уровни этого показателя составили – в исследуемой группе  $238 \pm 22$  МЕ/мл, в контрольной группе –  $216 \pm 45$  МЕ/мл.

На 1, 7 и 14 сутки проводимой противоаллергической терапии осуществляли измерение показателя реакции торможения миграции лимфоцитов, как с митогенами конканавалином А и фитогемагглютинином, так и со специфическими аллергенами (амброзией – 9 случаев в ИГ и 7 случаев в КГ, тимофеевкой – 3 случая в ИГ и 3 случая в КГ, клещами домашней пыли – 16 случаев в ИГ и 11 случаев в КГ, эпидермисом животных – 3 случая в ИГ и 1 случай в КГ).

Анализ полученной информации проводили при помощи методов структурного и сравнительного анализа. Достоверность полученных отличий подтверждали при помощи параметрического критерия Стьюдента, с расчетом показателя доверительной вероятности  $p$ , и непараметрического критерия – числа знаков  $Z$  по Урбаху Ю.В. При обработке полученной информации использовали компьютерную программу Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах наблюдения отмечался похожий клинический эффект, состоящий в сокращении количества и уменьшении тяжести высыпаний на коже, уменьшении выделений и улучшении функции носового дыхания, однако феномен заложенности носа был устранён у большинства пациентов только в группе левомецетиризина, что могло быть указанием на более глубокое воздействие этого препарата на позднюю фазу атопической аллергической реакции в носоглотке.

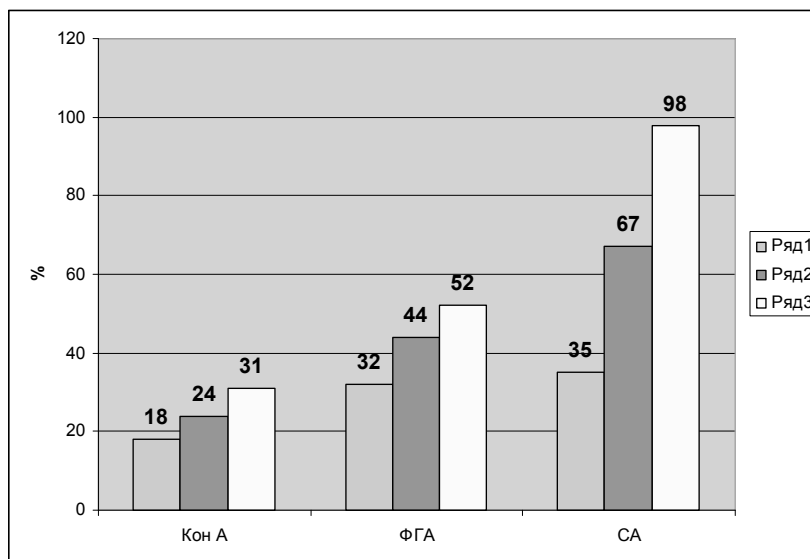


Рис. 1. Динамика торможения миграции лимфоцитов с митогенами КонА и ФГА и специфическим аллергеном (СА) на 1, 7 и 14 сутки наблюдения в исследуемой группе

Изначально у пациентов обеих групп наблюдения отмечались сниженные уровни показателя торможения миграции лимфоцитов с митогенами конканавалином А и фитогемагглютинином, что свидетельствовало о состоянии гиперактивности иммунной системы, характерной в целом для аллергических реакций. По мере терапии уже на 7 день приема левоцетиризина отмечалось заметное повышение показателя торможения миграции лимфоцитов с митогенами, что указывало на достижение определенного иммунорегуляторного эффекта под воздействием апробируемого препарата. Достигну-

тый эффект увеличился на 14 сутки приема лекарства, и отличия достигли уровня достоверности ( $p < 0,05$ ,  $Z < Z_{0,05}$ ) (рис. 1). Показатель торможения миграции лимфоцитов с указанными митогенами у пациентов КГ также несколько увеличился на протяжении терапии дезлоратадином, однако отличия не достигли уровня достоверности ( $p > 0,05$ ,  $Z > Z_{0,05}$ ) (рис. 2).

Результаты исследования динамики показателя торможения миграции лимфоцитов со специфическим антигеном, характеризующим силу сенсибилизации к аллергену, в группах наблюдения были

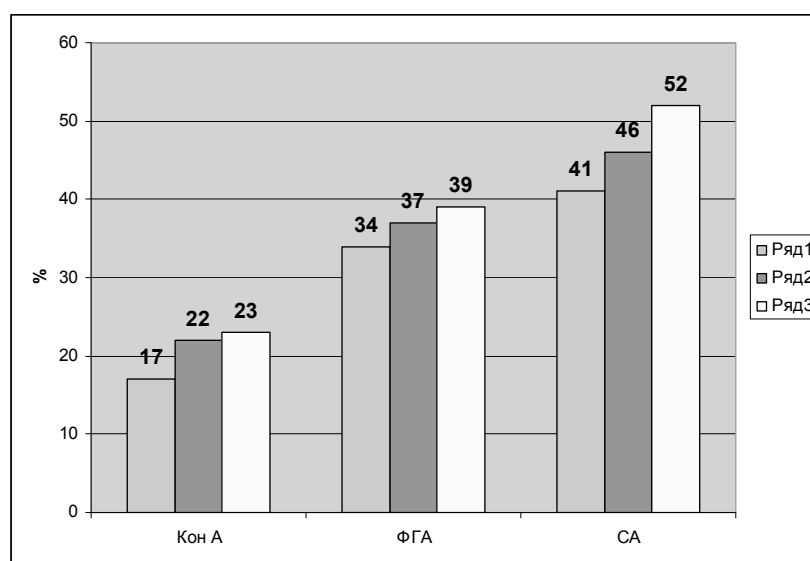


Рис. 2. Динамика торможения миграции лимфоцитов с митогенами КонА и ФГА и специфическим аллергеном (СА) на 1, 7 и 14 сутки наблюдения в контрольной группе

сходными с предыдущими. Левоцетиризин показал заметное повышение ранее сниженного показателя уже на 7 сутки терапии, а достоверные отличия были зафиксированы на 14 день наблюдения, что указывало на снижение сенсibilизации лимфоцитов к специфическим аллергенам под воздействием проводимого лечения ( $p < 0,05$ ,  $Z < Z_{0,05}$ ) (рис. 1). Тем не менее, в КГ дезлоратадин не продемонстрировал аналогичного эффекта ( $p > 0,05$ ,  $Z > Z_{0,05}$ ) (рис. 2).

Воздействие левоцетиризина на аллерген-специфическую активность сенсibilизированных лимфоцитов было достоверно более выраженным, чем на общую активность лимфоцитов при добавлении митогенов, что указывает на определенную прицельность, специфичность воздействия апробируемого антигистаминного препарата. Отличий в динамике изучаемых клинико-лабораторных показателей в подгруппах детей и взрослых не отмечалось – левоцетиризин оказался одинаково эффективен у пациентов различных возрастных групп. Побочных реакций при применении левоцетиризина и дезлоратадина на протяжении периода наблюдения не было выявлено.

Таким образом, результаты данного проспективного сравнительного клинического исследования расширяют современные представления о механизмах достижения терапевтического эффекта левоцетиризина у пациентов с atopическими аллергическими реакциями. Продемонстрировано достоверное угнетение активности аллерген-специфических лимфоцитов под воздействием препарата, что указывает на подавление поздней, клеточной фазы atopической аллергической реакции, в которой ключевая роль принадлежит лимфоцитам. Эти данные дополняют полученные ранее результаты клинических исследований об угнетении активности эозинофилов под влиянием левоцетиризина у пациентов с аллергией [1, 3]. Что касается воздействия препарата на общую активность лимфоцитов с митогенами, то полученные данные свидетельствуют скорее о нормализации ранее аномально повышенной активности иммунокомпетентных клеток, а не о достижении нежелательного иммуносупрессивного эффекта. Левоцетиризин продемонстрировал более мягкое, корректное воздействие на лимфоцитарный компартмент иммунной системы по сравнению с антигистаминными препаратами I поколения. Напомним, ранее в экспериментальном исследовании на примере димедрола было впервые показано выраженное иммуносупрессивное воздействие антиги-

стаминных препаратов ранней генерации при их применении в терапевтических дозах [4].

## ВЫВОДЫ

14-дневная непрерывная противоаллергическая терапия левоцетиризином (Цетрилево) обеспечивает достоверное угнетающее воздействие на активность аллерген-специфических сенсibilизированных лимфоцитов у детей и взрослых с atopическим аллергическим ринитом и дерматитом с нормализацией ранее повышенной общей активности лимфоцитов, что указывает на воздействие препарата на позднюю фазу atopической аллергической реакции. Этот эффект отсутствует у дезлоратадина, что свидетельствует об определенных преимуществах при назначении левоцетиризина у пациентов с хроническими atopическими поражениями кожи и слизистых оболочек, включающих позднюю фазу иммунопатологической реакции.

**Конфлікт інтересів.** Автор даної статті не має конфлікту інтересів, який може сприйматись таким, що може завдати шкоди неупередженості статті

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецова Л.В. Сучасні методи лікування хворих на алергодерматози // *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. 2014. № 5 (74). С. 51-53.
2. Ainurofiq A., Mauludin R., Mudhakir D., Soewandhi S.N. et al. Synthesis, characterization, and stability study of desloratadine multicomponent crystal formation // *Res. Pharm. Sci.* 2018. Vol. 13, No. 2. P. 93-102. doi: 10.4103 / 1735-5362.223775.
3. Fahmi A.N.A., Shehatou G.S.G., Salem H.A. et al. Levocetirizine Pretreatment Mitigates Lipopolysaccharide-Induced Lung Inflammation in Rats // *Biomed Res Int.* 2018. Vol. 2018. P. 7019759. doi: 10.1155 / 2018/7019759.
4. Kazmirchuk V.E., Giulling E.V., Kravchuk G.P. et al. The immunodepressive action of dimedrol // *Vrach. Delo.* 1988. Vol. 8. P. 74–75.
5. Kim S., Ko J.W., Kim J.R. et al. Comparison of the pharmacokinetics and tolerability of montelukast/levocetirizine administered as a fixed-dose combination and as separate tablets // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 56, No. 9. P. 443-450. doi: 10.5414 / CP203265

Отримано: 20.11.2018

## ОЦІНКА ВПЛИВУ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ НА ПІЗНЮ ФАЗУ АТОПІЧНОЇ РЕАКЦІЇ

*Мальцев Д.В.*

*Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*

**Актуальність.** Раніше продемонстровано супресивний вплив левоцетиризину на активність еозинофілів під час пізньої фази atopічної реакції, однак ефект препарату на другий компонент пізньої фази – лімфоцити – все ще залишається не уточненими.

**Мета:** оцінити вплив терапії левоцетиризином (Цетрілево) на лімфоцитарний компонент пізньої фази atopічної алергічної реакції у людей.

**Матеріали та методи.** Проведено одноцентрове проспективне порівняльне клінічне дослідження. Пацієнти досліджуваної групи (ДГ) (n = 31) з хронічним atopічним дерматитом і ринітом отримували 14-денну терапію левоцетиризином, тоді як особи контрольної групи (КГ) (n = 22) – дезлоратадином. На 1, 7 і 14 добу оцінювали реакцію гальмування міграції лімфоцитів з мітогенами і алергенами.

**Результати.** В ДГ досягнуто вірогідне зростання показника гальмування міграції лімфоцитів з мітогенами конканаваліном А та фітогемагглютиніном і виразніше зростання показника гальмування міграції лімфоцитів зі специфічним алергеном на 14 добу терапії (p < 0,05, Z < Z<sub>0,05</sub>), тоді як в КГ відзначалося лише невелике збільшення рівня цих показників без досягнення достовірних відмінностей (p > 0,05, Z > Z<sub>0,05</sub>).

**Висновки.** 14-денна терапія левоцетиризином (Цетрілево) пригнічує активність алерген-специфічних лімфоцитів у дітей і дорослих з atopічним ринітом і дерматитом з нормалізацією загальної активності лімфоцитів, що вказує на вплив препарату на пізню фазу atopічної реакції.

**Ключові слова:** левоцетирин, atopія, реакція гальмування міграції лімфоцитів.

## THE EVALUATION OF THE INFLUENCE OF LEVOCETIRIZINE ON THE LATE PHASE OF THE ATOPIC REACTION

*Maltsev D.V.*

*Institute of Experimental and Clinical Medicine at the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine  
dmaltsev@ukr.net*

**Relevance.** Previously demonstrated inhibitory effect of levocetirizine on the activity of eosinophils during the late phase of the atopic reaction, but the effect of the drug on the second component of the late phase – lymphocytes – is still not specified.

**Objective** of the study – to evaluate the effect of levocetirizine (Cetirlev) therapy on the lymphocyte component of the late phase of atopic allergic reaction in humans.

**Materials and methods.** A single-center, prospective, comparative clinical study was conducted. Patients of the study group (SG) (n = 31) with chronic atopic dermatitis and rhinitis received a 14-day therapy with levocetirizine, whereas the control group (CG) (n = 22) patients treated with desloratadine. On the 1st, 7th and 14th day, the inhibition of migration of lymphocytes reaction with mitogens and allergens was evaluated.

**Results.** SG achieved a significant increase in the rate of inhibition of migration of lymphocytes with konkanavalin and fithemeagglutinin mitogens and a more pronounced increase in inhibition of migration of lymphocytes with a specific allergen on the 14th day of therapy (p < 0,05, Z < Z<sub>0,05</sub>), whereas in the CG, only a slight increase in the level of these indicators without achieving significant differences was observed (p > 0,05, Z > Z<sub>0,05</sub>).

**Conclusions.** 14-day therapy with levocetirizine (Cetirlev) inhibits the activity of allergen-specific lymphocytes in children and adults with atopic rhinitis and dermatitis with normalization of the total lymphocyte activity, indicating the effect of this drug on the late phase of the atopic reaction.

**Key words:** levocetirizine, atopy, inhibition of lymphocyte migration.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕДИКО-ПСИХОЛОГІЧНОГО СУПРОВОДУ ПІДЛІТКІВ ІЗ ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Місюра О.М.*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна  
[alexejscreamo@gmail.com](mailto:alexejscreamo@gmail.com)*

Рецензент: проф. Чабан О.С.

**Актуальність.** В наш час залишається актуальною проблема лікування первинної артеріальної гіпертензії (АГ), оскільки підвищений артеріальний тиск (АТ) є фактором, що обумовлює розвиток нових випадків серцево-судинних захворювань, у тому числі ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, мозкового інсульту, та є незалежним предиктором смертності. В Європі АГ виявляється у 2,2-13 % дітей, а серед підлітків із надлишковою масою тіла – у 22 %.

**Метою** даної роботи було оцінити ефективність застосування алгоритму медико-психологічного супроводу підлітків із первинною артеріальною гіпертензією.

**Матеріали та методи.** В Київському міському центрі діагностики та корекції вегетативних дисфункцій у дітей дитячої клінічної лікарні № 6 проведено комплексне клінічне та психологічне дослідження 20 підлітків (7 дівчаток, 13 хлопчиків) віком 11-17 років (в середньому –  $14,40 \pm 1,63$  років), які знаходились на стаціонарному лікуванні з приводу первинної артеріальної гіпертензії (АГ), оцінювали ефективність алгоритму медико-психологічного супроводу.

**Результати.** Враховуючи особливості маси тіла, прояви типу Д особистості, високі значення згідно анкети «Комп'ютерна залежність» пацієнтів розділили на 2 групи по 3 підгрупи в кожній. До першої групи увійшли підлітки, у яких первинна АГ поєднувалась із надлишковою, до другої – із нормальною масою тіла. До підгруп 1а і 2а увійшли пацієнти із типом Д особисті, до 1б і 2б – із високим показником тесту «Комп'ютерна залежність», до підгруп 1в і 2в – решта пацієнтів. Психокорекція була диференційована. Для пацієнтів 1 групи був зроблений акцент на психоосвіту. Приділяли увагу збільшенню прихильності до лікування, особливо у пацієнтів із типом Д особистості. Як основний метод психокорекції, для підлітків із підгруп 1а, 1б, 2а, 2б використовували когнітивно-поведінкову терапію. Досягнуто позитивний результат лікування у 17 (85 %) пацієнтів, в середньому більше, ніж у двічі, підвищувалась прихильність до лікування та достовірно зросли рольове функціонування, життєздатність, психічне здоров'я, загальне здоров'я й емоційне функціонування.

**Висновок.** Застосування алгоритму медико-психологічного супроводу підлітків із первинною артеріальною гіпертензією у 85 % пацієнтів асоціювалось із підвищенням ефективності лікування (в групі порівняння лікування було ефективне лише у 35,3 % підлітків), прихильності до лікування, а також із підвищенням якості життя пацієнтів.

**Ключові слова:** первинна артеріальна гіпертензія, підлітки, медико-психологічний супровід.

**Актуальність.** В наш час залишається актуальною проблема лікування первинної артеріальної гіпертензії (АГ), оскільки підвищений артеріальний тиск (АТ) є фактором, що обумовлює розвиток нових випадків серцево-судинних захворювань, у тому числі ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, мозкового інсульту, та є незалежним предиктором смертності [5].

В Європі АГ виявляється у 2,2-13 % дітей [6], а серед підлітків із надлишковою масою тіла – у 22 % [4].

АГ є мультифакторіальним захворюванням. Доведено суттєвий вплив тривожно-депресивних розладів на виникнення, перебіг і прогноз АГ [8]. Серед причин психоемоційного напруження у підлітків на провідне місце виходить комп'ютерна/інтернет залежність, яка асоціюється із порушенням внутрішньосімейних відносин, низькою успішністю, ризикованою поведінкою, депресією, коморбідністю із іншими психічними розладами. Встанов-

лено, що тривалий екранний час та пов'язаний з ним сидячий спосіб життя є значимими факторами ризику кардіометаболічних захворювань у дітей та молоді [7].

Нами виявлено закономірності між рядом психоемоційних та особистісних характеристик підлітків із первинною АГ та інсомнією, комп'ютерною залежністю, надлишковою масою тіла, підвищенням пульсового АТ і зниженням якості життя, на основі яких було розроблено алгоритм їх медико-психологічного супроводу [1].

**Мета дослідження:** оцінити ефективність застосування алгоритму медико-психологічного супроводу підлітків із первинною артеріальною гіпертензією.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В Київському міському центрі діагностики та корекції вегетативних дисфункцій у дітей дитячої



клінічної лікарні № 6 проведено комплексне клінічне та психологічне дослідження 20 підлітків (7 дівчаток, 13 хлопчиків) віком 11-17 років (в середньому –  $14,40 \pm 1,63$  років), які знаходились на стаціонарному лікуванні. Критерії включення: первинний характер АГ (лабільна або стабільна форма), вік 11-17 років; поінформована згода на проведення дослідження. Критерії не включення: вторинний характер АГ, наявність тяжкої форми первинної АГ із гіпертензивними кризами. Групу порівняння склали 17 підлітків (2 дівчинки та 15 хлопчиків) відповідного віку.

Діагноз «Артеріальна гіпертензія» встановлювався за результатами добового моніторингу АТ з використанням моніторів «АВМР-04/М» фірми «MEDITECH» (Угорщина) за описаними раніше критеріями [2].

Для психодіагностики застосовували: багатофакторне дослідження особистості Р.-Б. Кеттелла; для встановлення наявності типу Д особистості – тест DS-14, Торонтську алекситимічну шкалу. Для оцінки якості життя застосовували неспецифічний опитувальник SF-36 (у 18 дітей старше 13 років), для виявлення комп'ютерної залежності – спеціальну анкету [3]. Прихильність до лікування оцінювали за допомогою анкети, запропонованої Х. Girerd та співавт. (2001). За допомогою спеціально розробленої анкети «Самопочуття та звички» вивчали особливості самопочуття та поведінки підлітків, частоту та характер інсомнії, частоту та характер головного болю.

Психокорекцію здійснювали згідно розробленої програми медико-психологічного супроводу. Для оцінки ефективності лікування використовували результати добового моніторингу АТ (в групі порівняння), добового та самостійного моніторингу АТ (в основній групі).

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою ліцензійного офісного пакету Microsoft Excel 2010, та програми IBM SPSS Statistics Base 22. Застосували параметричні методи дослідження (розрахунок середньої величини та стандартного відхилення), для оцінки ефективності лікування використовувати t-критерій для залежних виборок, та  $\chi^2$ -критерій. При значенні  $P < 0,05$  результати вважали достовірними.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі, згідно алгоритму медико-психологічного супроводу, після знайомства з підлітком із первинною АГ уточнявся індекс маси тіла, проводилось анкетування з використанням анкет «Самопочуття та звички», DS-14, «Комп'ютерна залежність», проводилось тестування для виявлення реактивної та особистісної тривожності, анкетування для визначення прихильності до лікування.

Враховуючи особливості маси тіла, прояви типу Д особистості, високі значення згідно анкети «Комп'ютерна залежність», пацієнтів розділили на 2 групи по 3 підгрупи в кожній (табл. 1).

До першої групи увійшли всі підлітки, у яких первинна АГ поєднувалась із надлишковою масою тіла. При цьому до підгрупи 1а увійшли переважно дівчатка, у яких за даними тесту DS-14 був виявлено тип Д особистості, до підгрупи 1б – хлопчики із високим показником тесту «Комп'ютерна залежність», до підгрупи 1в – решта підлітків (лише хлопчики), у яких була надлишкова маса тіла та АГ. До другої групи увійшли підлітки, у яких АГ перебігала на фоні нормальної маси тіла. Вони за тим же самим принципом були поділені на три підгрупи. Підгрупа 2а включала підлітків із типом Д особистості, підгрупа 2б – підлітків різної статі із високим показником тесту «Комп'ютерна залежність»; підгрупа 2в – хлопчиків із нормальною масою тіла, але при детальному обстеженні у них виявлялись високі значення за фактором L (підозрілість) або низькі значення факторів Q1 (консерватизм) та Q4 (внутрішнє розслаблення, низька мотивація) тесту Кеттелла. Кількість дітей в кожній групі, залежно від статі, представлено в таблиці 2.

На другому етапі проводилась диференційовано психокорекція згідно представленої програми. Проводилась психоосвіта щодо ролі емоційних факторів як у формуванні підвищеного АТ, так і надлишкової маси тіла з метою підвищення компетентності пацієнта з питань АГ, сприяючи формуванню достатньо рухливого способу життя і здорового харчування. В рамках раціональної психотерапії при спілкуванні з пацієнтом та його батьками пояснювалась роль стресу та психологічних факторів у розвитку та прогресуванні артеріальної гіпертензії, формували установки на зменшення «моніторного часу», дотримання режиму дня, підвищення фізичної аеробної активності, дотримання здорового харчування. При застосуванні мотиваційного інтерв'ю намагались змінити відношення пацієнта щодо шкідливих звичок, формували його вміння передбачити їх негативні наслідки, забезпечуючи його «готовність до змін». Для цього сприяли усвідомленню пацієнтом проблем (підвищений АТ, надлишкова маса тіла, ризик ускладнень, комп'ютерна залежність тощо) для того щоб він активно брав участь в їх вирішенні. Підліткам підкреслювалась важливість самостійного моніторингу АТ та маси тіла (при її надлишку), «екранного часу», дотримання дієти та достатньої фізичної активності, позбавлення шкідливих звичок.

Особливу увагу приділяли збільшенню прихильності до лікування у пацієнтів із типом Д особистості. Для корекції алекситимії і/або високої тривожності з метою контролю емоційного напруження використовували проєктивні тести для вияв-

Таблиця 1

Етапи програми медико-психологічного супроводу підлітків із первинною артеріальною гіпертензією

I етап: розподіл на групи за діагностичними методами/ критеріями						
Діагностичні методи/ критерії	Групи					
	1			2		
	1а	1б	1в	2а	2б	2в
Антропометрія /надлишкова маса тіла або ожиріння	+	+	+	-	-	-
DS-14 /тип Д особистості	+	-	-	+	-	-
Анкети «Самопочуття та звички», «Комп'ютерна залежність» / прояви комп'ютерної залежності	±	+	-	±	+	-
Тест Спілбергера-Ханіна, при необхідності тест Кеттелла / особливості особистості	-	-	+	-	-	+
Анкета прихильності до лікування / Комплаєнс	+	+	+	+	+	+
II етап: психокорекція та методи психокорекції						
Рациональна терапія, психоосвіта	+	+	+	-	-	+
Мотиваційне інтерв'ю	+	+	+	-	-	+
Когнітивно-поведінкова терапія	+	+	-	+	+	-
Сімейна терапія	±	+	-	±	+	-
III етап: психологічна підтримка						
Закріплення навичок самоконтролю і здорового способу життя	+	+	+	+	+	+
Когнітивно-поведінкова терапія (при потребі)	±	+	-	±	+	-
IV етап: моніторинг / самомоніторинг за методами						
Домашнє моніторування артеріального тиску	+	+	+	+	+	+
Індекс маси тіла	+	+	+	-	-	-
SF-36	+	+	+	+	+	+

Таблиця 2

Групи пацієнтів із первинною артеріальною гіпертензією для психокорекції

Група для психокорекції	Дівчатка	Хлопчики	Разом
1а	5	1	6
1б	0	3	3
1в	0	4	4
Разом 1 група	5	8	13
1а	1	3	4
1б	1	0	1
1в	0	2	2
Разом 1 група	2	5	7
Всього	7	13	20

лення та покращення усвідомлення прихованих емоцій та їх вербалізації.

Як основний метод психокорекції, для підлітків із підгруп 1а, 1б, 2а, 2б використовували когнітивно-поведінкову терапію (КПТ) (табл. 3). З пацієнтом обговорювалось питання щодо впливу думок і емоцій на АТ, його навчали прогресивній м'язовій релаксації та/або мінірелаксації, методикам «заспокоїливих тверджень» та «вирішення проблем». Дві

сесії КПТ проводили в стаціонарі та ще 2-4 щотижнево в амбулаторних умовах у вигляді інтернет-форуму. Таким чином, другий етап «Психокорекція» переходив у третій етап «Психологічна підтримка». При необхідності проводили сімейну психотерапію для пояснення батькам ролі психоемоційного стресу в генезі первинної АГ та формування партнерських стосунків для подальшого моніторингу стану пацієнта.

Таблиця 3

Схема когнітивно-поведінкової терапії для лікування підлітків із первинною артеріальною гіпертензією

Сесія	Зміст	Домашнє завдання
1	Теорія контролю Переваги КПТ	Зменшити час перегляду телепередач та користування електронними гаджетами до 2 годин на добу, мікрорелаксації 2-5 раз на добу, методика «заспокійливих тверджень»
2	Діафрагмальне дихання Прогресивна м'язова релаксація (ПМР)	Моніторування артеріального тиску ПМР 1 раз на добу Міні-релаксація 5 разів на добу
3	Уява позитивного Планування приємної активності	Уява позитивного 1 раз на добу Планування приємної активності 2 рази на тиждень
4	Вирішення проблем	Моніторування артеріального тиску ПМР або уява 1 раз на добу Міні-релаксація 5 разів на добу Планування приємної активності 2 рази на тиждень Вирішення проблем
5	Огляд навичок	Як і попередній тиждень
6	Заспокійливі твердження Огляд навичок Самомоніторинг прогресу План підтримки	Як і попередній тиждень + заспокійливі твердження

Таблиця 4

Зміни артеріального тиску у підлітків із первинною артеріальною гіпертензією основної групи та групи порівняння

Зміна основних параметрів ДПАТ	Кількість дітей			
	Група порівняння (n=17)		Основна група (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Покращення	6	35,3	17	85
Без змін	4	23,5	3	15
Погіршення	7	41,2	0	0
Хі-квадрат = 9,653, P=0,002				

Четвертий етап програми медико-психологічного супроводу полягав у моніторингу АТ, маси тіла (при її надлишку) та оцінці результатів лікувально-реабілітаційної роботи (SF-36 тощо). Для посилення участі батьків у реабілітаційному процесі було розроблено анкету для батьків для оцінки характеру змін артеріального тиску, маси тіла, поведінки та самопочуття підлітків із первинною АГ.

Ретроспективне вивчення результатів добового моніторування АТ у 17 пацієнтів групи порівняння, відібраних випадковим методом, показало, що лише у 6 (35,3 %) відмічене суттєве зниження середньодобових та середньоденних значень систолічного, діастолічного та пульсового АТ. Однак в подальшому відмічено нестійкість даного результату. У пацієнтів основної групи після 3-18 місячного спостереження (в середньому через 4,85±3,83 міс) встановлено, що застосування вказаного алгоритму підвищило ефективність лікування у 85 % підлітків

із первинною АГ, що суттєво (P<0,01) вище (табл. 4), ніж у групі порівняння. При цьому було забезпечено покращення комплаєнсу (1,05±0,61 бали проти 2,86±0,61 балів; P<0,05), індекс маси тіла в середньому зменшився з 25,09±3,62 кг/м<sup>2</sup> до 24,28±2,88 кг/м<sup>2</sup> (P<0,001).

Відмічено, що якість життя у підлітків із первинною АГ суттєво покращилась (табл. 5), зокрема, високо достовірно (P<0,001) зросли рольове функціонування (64,71±26,60 балів проти 51,47±36,94 балів), та життєздатність (67,06±13,59 балів проти 56,18±18,25 балів). Також в середньому підвищилось загальне здоров'я (62,82±18,10 балів проти 60,06±21,49 балів; P<0,05), емоційне функціонування (72,55±24,26 балів проти 57,42±40,76 балів; P<0,05), якість життя, пов'язана із соматичним болем (69,59±21,60 балів проти 63,00±28,57 балів; P<0,05) та психічне здоров'я (72,94±12,29 балів проти 65,18±14,27 балів).

Таблиця 5

Середні значення ( $X \pm SD$ ) шкал SF-36 у підлітків із первинною артеріальною гіпертензією до та після лікування (в балах)

Шкали SF-36, в балах	До лікування	Після лікування	P
Фізичне функціонування (PF)	88,53±14,55	89,41±14,46	>0,05
Рольове фізичне функціонування (RP)	51,47±36,94	64,71±26,60	<0,001
Тілесний біль (BP)	63,00±28,57	69,59±21,60	<0,05
Загальне здоров'я (GH)	60,06±21,49	62,82±18,10	<0,05
Життєздатність (VT)	56,18±18,25	67,06±13,59	<0,001
Соціальне функціонування (SF)	69,12±29,35	74,26±21,41	>0,05
Рольове емоційне функціонування (RE)	57,42±40,76	72,55±24,26	<0,05
Психічне здоров'я (MH)	65,18±14,27	72,94±12,29	<0,05

12 (60 %) батьків основної групи при опитуванні через 3-6 міс після виписки із стаціонару відмітили покращення стану їх дітей, хворих на первинну АГ: відсутність або суттєве зменшення частоти головного болю, інсомнії, покращення артеріального тиску та маси тіла.

## ВИСНОВОК

Застосування алгоритму медико-психологічного супроводу підлітків із первинною артеріальною гіпертензією у 85 % пацієнтів асоціювалось із підвищенням ефективності лікування (в групі порівняння лікування було ефективне лише у 35,3 % підлітків), прихильності до лікування, а також із підвищенням якості життя пацієнтів.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

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

## ЛІТЕРАТУРА

1. Місюра О.М., Хайтович М.В., Кухта Н.М., Місюра Л.І., Максименко С.Д. Обґрунтування алгоритму медико-психологічного супроводу підлітків із первинною артеріальною гіпертензією // Сімейна медицина. 2018. Т. 77, № 3. С. 36-39. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed\\_2018\\_3\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2018_3_9)
2. Хайтович М.В. Діагностика артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків // Здоров'я України. 2014. № 2. С. 38-39. Режим доступу: [http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis\\_nbuv/cgiirbis\\_64.exe?](http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?)

C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE\_FILE\_DOWNLOAD=1&Image\_file\_name=PDF/simmed\_2015\_6\_39.pdf

3. Юрьева Л.Н., Больбот Т.Ю. Компьютерная зависимость: формирование, диагностика, коррекция и профилактика / Днепропетровск: Пороги, 2006. 196 с. Режим доступу: <https://studfiles.net/preview/6748925/>
4. Flechtner-Mors M., Neuhauser H., Reinehr T., Roost H.P. et al. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems // *Am J Cardiol.* 2015. 115 (11): 1587-1594. doi: 10.1016 / j.amjcard.2015.02.063.
5. Ifeagwazi C., Egberu H., Chukwuorji J. Emotional reactivity and blood pressure elevations: anxiety as a mediator // *Psychol Health Med.* 2018. 23 (5): 585-592. doi: 10.1080 / 13548506.2017.1400670.
6. Lurbe E., Agabiti-Rosei E., Cruickshank J.K., Dominiczak A. et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents // *J Hypertens.* 2016. 34 (3): 1887-1920. doi: 10.1097 / HJH.0000000000001039.
7. Saunders T.J., Chaput J.P., Tremblay M.S. Sedentary behaviour as an emerging risk factor for cardiometabolic diseases in children and youth // *Can J Diabetes.* 2014. 38 (1): P. 53-61. doi: 10.1016 / j.jejd.2013.08.266.
8. Teixeira R., Marins J., de S6-Junior A. et al. Psychological and Cognitive Profile of Hypertensive and Diabetic Patients // *J Nerv Ment Dis.* 2015. 203 (10): 781-785. doi: 10.1097 / NMD.0000000000000367.

Отримано: 02.12.2018

## EFFICACY OF MEDICAL-PSYCHOLOGICAL CARE OF ADOLESCENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

*Misiura O.M.*

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Relevance:** in our time, the problem of treating essential hypertension (EH) remains relevant, since high blood pressure (BP) is a factor in the development of new cases of cardiovascular diseases, including coronary heart disease, myocardial infarction, brain stroke, and independent predictor of mortality. In Europe, EH occurs in 2.2-13 % of children, and among adolescents with overweight in 22 %.

**Objective** of this work was to evaluate the effectiveness of the algorithm of medical and psychological support of adolescents with EH.

**Materials and methods.** In the Kiev city center for the diagnosis and correction of autonomic dysfunctions in children of Children's Clinical Hospital No. 6, a comprehensive clinical and psychological study was conducted in 20 adolescents (7 girls, 13 boys) aged 11-17 years (average 14.40±1.63 years), who were hospitalized for EH, the effectiveness of the algorithm of medical and psychological care was evaluated.

**Result.** Considering the peculiarities of body weight, manifestations of type D personality, the high values according to the "Computer addiction" questionnaire of patients were divided into 2 groups of 3 subgroups each. The first group included adolescents, in whom the EH combined with overweight, to the second – with normal body weight. Subgroups 1a and 2a included patients with type D personality, to 1b and 2b – with a high rate of the "Computer addiction" test, to subgroup 1c and 2c – the rest of the patients. Psychocorrection was differentiated – the focus on psycho-education was made for patients of the first group. Attention was paid to increasing adherence to treatment, especially in patients with type D personality. As the main method of psychocorrection for adolescents with subgroups 1a, 1b, 2a, 2b, cognitive-behavioral therapy was used. A positive treatment outcome was achieved in 17 (85 %) patients, on average, treatment adherence increased more than twice and role functioning, viability, mental health, general health and emotional functioning significantly increased.

**Conclusion.** The use of the algorithm of medical and psychological care of adolescents with EH in 85 % of patients was associated with an increase in the effectiveness of treatment (in the comparison group, treatment was effective only in 35.3 % of adolescents), adherence to treatment, quality of life.

**Key words:** primary arterial hypertension, adolescents, medical and psychological support.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Мисюра А.Н.*

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

**Актуальность:** в наше время остается актуальной проблема лечения первичной артериальной гипертензии (АГ), поскольку повышенное артериальное давление (АД) является фактором, обуславливающим развитие новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, и является независимым предиктором смертности. В Европе АГ выявляется у 2,2-13 % детей, а среди подростков с избыточной массой тела – у 22 %.

**Целью** данной работы было оценить эффективность применения алгоритма медико-психологического сопровождения подростков с первичной артериальной гипертензией.

**Материалы и методы.** В Киевском городском центре диагностики и коррекции вегетативных дисфункций у детей детской клинической больницы № 6 проведено комплексное клиническое и психологическое исследование у 20 подростков (7 девочек, 13 мальчиков) в возрасте 11-17 лет (в среднем 14,40±1,63 лет), находившихся на стационарном лечении по поводу первичной артериальной гипертензии, оценивали эффективность алгоритма медико-психологического сопровождения.

**Результаты.** Учитывая особенности массы тела, проявления типа Д личности, высокие значения согласно анкеты «Компьютерная зависимость» пациентов разделили на 2 группы по 3 подгруппы в каждой. В первую группу вошли подростки, у которых первичная АГ сочеталась с избыточной, ко второй – с нормальной массой тела. В подгруппы 1а и 2а вошли пациенты с типом Д личности; в 1б и 2б – с высоким показателем теста «Компьютерная зависимость», в подгруппу 1в и 2в – остальные пациенты. Психокоррекция была дифференцированная. Для пациентов 1 группы акцент был сделан на психообразование. Уделяли внимание увеличению приверженности к лечению, особенно у пациентов с типом Д личности. В качестве основного метода психокоррекции для подростков из подгрупп 1а, 1б, 2а, 2б использовали когнитивно-поведенческую терапию. Достигнут положительный результат лечения у 17 (85 %) пациентов, в среднем более чем в два раза повышалась приверженность к лечению и достоверно повысились ролевое функционирование, жизнеспособность, психическое здоровье, общее здоровье и эмоциональное функционирование.

**Вывод.** Применение алгоритма медико-психологического сопровождения подростков с первичной артериальной гипертензией у 85 % пациентов ассоциировалось с повышением эффективности лечения (в группе сравнения лечение было эффективно лишь у 35,3 % подростков), приверженности к лечению, а также с повышением качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** первичная артериальная гипертензия, подростки, медико-психологическое сопровождение.



