
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК
МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 2 (87)
(квітень - червень)

Одеса 2020

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор А. І. Гоженко

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, В. В. Бубнов, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, Т. П. Опаріна, И. В. Савицкий, Е. М. Псядло, В. В. Шухтін, Л. М. Шафран, К. А. Ярмула

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), С. А. Гуляр (Київ), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харьків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), О. М. Кочет (Київ), Н. Ніколіч (Хорватія), В. В. Поворознюк (Київ), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ), Ю. Б. Чайковський (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 03.07.2020 р.. Підписано до друку 07.07.2020 р Формат 70×108/16
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

УДК 61:378.147.091.018.43(477.74-25)
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3967694>

Л. І. Загородня, Т. М. Ямілова, Г. В. Чернецька

**ОРГАНІЗАЦІЯ ДІСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ ЛІКАРІВ - ІНТЕРНІВ
ЗА ФАХОМ «ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ» В ОДЕСЬКОМУ НАЦІОНАЛЬНОМУ
МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ**

Одеський національний медичний університет

Summary. Zagorodnya L. I., Yamilova T. M. **ORGANIZATION OF ON-LINE TRAINING FOR INTERNS ON A SPECIALTY "ENTAL MEDICINE" AT THE ODESSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY.** - *Odessa National Medical University; e-mail: L.antoschuk2017@gmail.com.* **Introduction.** The COVID-19 pandemic has made adjustments to the process on training interns at the Odessa National Medical University. On the basis on the curriculum and the working curriculum, a calendar-thematic plan was developed, which specifies the planning on the educational process for the period on temporary suspension on classes. **Own experience.** Teachers on the Department of Occupational Pathology and Functional Diagnostics, who taught disciplines for interns, actively used the educational platform Zoom for lectures, seminars and practical classes on schedule. **Conclusion.** Interns completed the school year on time, passed certification and received a specialist certificate.

Key words: on-line training, interns, process organization.

Реферат. Загородня Л. И., Ямилова Т. Н. **ОРГАНИЗАЦИЯ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ ВРАЧЕЙ ИНТЕРНОВ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ» В ОДЕССКОМ НАЦИОНАЛЬНОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ.** **Вступление.** Пандемия COVID-19 внесла коррективы в процесс обучения врачей-интернов в Одесском национальном медицинском университете. На основании учебного плана и рабочего учебного плана был разработан календарно-тематический план, который конкретизирует планирования учебного процесса на период временного прекращения аудиторных занятий. **Собственный опыт.** Преподаватели кафедры профессиональной патологии и функциональной диагностики, которые преподавали дисциплины для врачей-интернов, активно использовали образовательную платформу Zoom для проведения лекционных, семинарских и практических занятий по расписанию. **Вывод.** Врачи-интерны вовремя закончили учебный год, прошли аттестацию и получили сертификат-специалиста.

Ключевые слова: дистанционное обучение, врачи-интерны, организация процесса.

Реферат. Загородня Л. І., Ямілова Т. М. **ОРГАНІЗАЦІЯ ДІСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ ЛІКАРІВ - ІНТЕРНІВ ЗА ФАХОМ «ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ» В ОДЕСЬКОМУ НАЦІОНАЛЬНОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ** **Вступ.** Пандемія COVID-19 внесла корективи в процес навчання лікарів-інтернів в Одеському національному медичному університеті. На підставі навчального плану та робочого навчального плану було розроблено календарно-тематичний план, який конкретизує планування навчального процесу на період тимчасового припинення аудиторних занять. **Власний досвід.** Викладачі кафедри професійної патології та функціональної діагностики, які викладали навчальні дисципліни для лікарів-інтернів, активно використовували освітню платформу Zoom для проведення лекційних, семінарських та практичних занять за розкладом.

Висновок. Лікарі - інтерни вчасно закінчили учбовий рік, пройшли атестацію і отримали сертифікат-спеціаліста.

Ключові слова: дистанційне навчання, лікарі-інтерни, організація процесу.

Вступ. Підготовка кваліфікованих лікарів-фахівців за фахом «Внутрішні хвороби» для самостійної роботи в закладах та установах системи охорони здоров'я здійснюється в інтернатурі згідно наказу МОЗ України від 23.02.2005 р. за №81 «Про затвердження Переліку спеціальностей та строки навчання в інтернатурі випускників медичних і фармацевтичних вищих навчальних закладів, медичних факультетів університетів»[1].

Навчання лікарів-інтернів за фахом «Внутрішні хвороби» в Одеському національному медичному університеті проводиться згідно типової програми та учбового плану протягом двох років очно-заочної форми.

Очна частина інтернатури за фахом «Внутрішні хвороби» проходить на базі кафедри професійної патології та функціональної діагностики ОНМедУ впродовж 6 місяців-на першому році навчання і 5 місяців-на другому та закінчується атестацією і здобуттям сертифіката-спеціаліста.

Пандемія COVID-19 внесла корективи в процеси навчання вищих навчальних закладів, в тому числі і медичних. Зміни торкнулися як студентів, так і лікарів-інтернів.

Згідно положення про організацію дистанційної форми освітнього процесу в Одеському національному медичному університеті та локального нормативного документа, що регламентує організацію та проведення освітнього процесу в університеті в режимі реального часу через Інтернет в період тимчасового припинення аудиторної форми навчання відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України «Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19» № 211 від 11.03.2020 р., листа Міністерства охорони здоров'я України № 22-04/7148/2-20 від 12.03.2020 р., з урахуванням надзвичайної ситуації та загальнодержавних проти епідеміологічних заходів, адміністрація університету запровадила організацію та облік реалізації освітнього процесу з використанням дистанційних технологій при знаходженні професорсько-викладацький складу поза межами університету [2].

Власний досвід. Лікарі – інтерни другого року навчання за фахом «Внутрішні хвороби» займалися в дистанційному форматі з березня по червень 2020 року до проходження атестації за спеціальністю «Внутрішні хвороби».

На підставі навчального плану та робочого навчального плану було розроблено календарно-тематичний план, який конкретизує планування навчального процесу на період тимчасового припинення аудиторних занять.

Дистанційний формат передбачав наявність всіх притаманних очному навчанню атрибутів, таких як групові дискусії, колективне обговорення пройденного матеріалу, спілкування, оцінювання тощо, з використанням мережі Інтернет та кейс-технологій, заснованих на комплектуванні наборів (кейсів) мультимедійних навчально-методичних матеріалів на електронних й інших носіях та їхній розсилці лікарям - інтернам для самостійного навчання.

Викладачі кафедри професійної патології та функціональної діагностики, які викладали навчальні дисципліни для лікарів - інтернів, активно використовували освітню платформу Zoom для проведення лекційних, семінарських та практичних занять за розкладом. Разом з тим, для надання дійсно якісних освітніх послуг, на переконання викладачів, дуже важливим було налагодження комунікації між викладачем та лікарями - інтернами. Викладачі використовували месенджери Viber, Telegram, WhatsApp, або електронну пошту, де інтерни мали можливість поставити питання й отримати пояснення що до своїх помилок, а також для передачі завдання на самостійне опрацювання.

Серед видів навчальних занять, які здійснювалися кафедрою університету дистанційно, були лекції, практичні, семінарські заняття та консультації.

Лекції у дистанційній формі навчання проводилися у синхронному режимі у форматах відеоконференції або вебінару. Доступ до записів проведених лекційздійснювався протягом терміну, який був визначений на опанування відповідної навчальної теми (презентації, відеозаписи).

Практичні та семінарські заняття здійснювалися як у синхронному, так і у

асинхронному режимі.

У синхронному режимі, коли спілкування викладача та лікарів-інтернів здійснюється в режимі реального часу; для такого виду практичних занять викладачі використовували платформу Zoom. Вона надає можливість всім присутнім приймати участь в обговоренні матеріалу, висловлювати свою думку, а викладачеві ставити питання, вислуховувати відповіді та одразу пояснювати помилки, які допускають інтерни. Це стимулює творчу дискусію інтернів, під час якої вони вчаться слухати своєї колеги, доповнювати відповіді, виправляти їх помилки та відстоювати своєї погляди.

Однією з особливостей практичного заняття для лікарів-інтернів є використання такої навчальної форми, як клінічний розгляд хворого.

Предметом клінічного розгляду на кафедрі є найбільш складні випадки у діагностиці, помилки та ускладнення, що виникли під час та після лікування, традиційні та нові методи діагностики та лікування.

Так як оцінювання є також складовою частиною навчального процесу, кожному лікарю-інтерну пропонувалось індивідуальне завдання, щоб перевірити засвоєний матеріал. Інтерн повинен був вирішити клінічне завдання (проілюстроване рентгенограмами, електрокардіограмами, результатами лабораторних та інструментальних досліджень), мав відповісти на запитання які етіологічні чинники призвели до розвитку захворювання, які патогенетичні зміни призвели до формування клінічних ознак захворювання, об'єднати клінічні ознаки в синдроми, призначити менеджмент хворого та дати рекомендації щодо подальшого ведення пацієнта. Крім того, повинен був оцінити результати додаткових обстежень, розшифрувати аналізи лабораторних досліджень (загальноклінічні та біохімічні), вказати їх місце і роль в діагностиці та контролі за лікуванням, призначити лікування та провести трудову експертизу працездатності.

Викладач також звертає увагу лікарів - інтернів на дотримання правил деонтології, детально розбирається план подальшого лікування хворого, заходи щодо профілактики та диспансеризації. Такий комплексний аналіз виконаної роботи є мотивом для подальшого поведення самоаналізу лікарем - інтерном як під час лікувально-діагностичного процесу, так і при заповненні необхідної медичної документації.

В асинхронному режимі роботи, коли викладач і лікар-інтерн працюють у різний час, для зв'язку та передачі інформації використовували e-mail, аудіо- та відеозаписи. Викладач у цій формі навчання повинен забезпечити всіма можливими матеріалами для підготовки інтерна до заняття в зручний для нього час та їхнє завантаження на онлайн - ресурс. Лікар – інтерн навчається в зручний для нього час, однак протягом певного встановленого викладачем терміну.

Також лікарям – інтернам пропонувалась самостійна робота: завдання, в якому вони повинні були представити історію хвороби пацієнта (у вигляді презентації), якого вони курирували в лікарні в період проходження інтернатури на заочній базі. Такий вид заняття дає можливість інтернам не тільки отримати нові знання та навички, розширити досвід, а й визначити рівень компетентності в тих чи інших питаннях, висловити власне бачення, та й просто утвердитися у власній самодостатності [3].

На викладачів при дистанційній формі навчання покладені наступні функції:

- реалізація навчальних та контрольних заходів у межах робочої навчальної програми у синхронному або асинхронному режимі;
- реалізація різних форм спілкування з лікарями - інтернами за допомогою засобів взаємодії веб-середовища дистанційного навчання та інших інформаційно-телекомунікаційних технологій;
- забезпечення своєчасної перевірки та оцінювання індивідуальних завдань, повідомлення інтернам результатів їхніх робіт засобами веб-середовища;
- контроль своєчасності виконання лікарями-інтернами графіку навчального процесу.

Атестація лікарів – інтернів зі спеціальності «Внутрішні хвороби», які проходили інтернатуру в м. Одеса, проводилась 25.06.2020 р. в аудиторії ОНМедУ з дотриманням протиепідемічних заходів згідно Наказу по Одеському національному медичному університету № 251-0 від 12.06.2020 р. (зміни до наказу № 223 від 22.05.2020 р.) [4]. Атестація лікарів - інтернів, згідно Наказу МОЗ України № 101 від 27.02.2015 р., проводилась у 3 етапи:

- 1) тренування та здача теоретичних знань і практичних навичок згідно тестових завдань державного ліцензійного іспиту “Крок –3”;
- 2) здача комп'ютерного іспиту;
- 3) співбесіда по білетах.

На кафедрі професійної патології та функціональної діагностики навчалися 21 лікар-інтерн, всі вони були допущені до заключної атестації. Серед них 13 – бюджетної форми навчання та 8 – контрактної форми навчання. Інтерни на атестації продемонстрували достатні теоретичні знання, оволоділи практичними навичками, згідно програми. Середній бал атестації – 4,1.

Висновки

Процес проведення дистанційного навчання для лікарів-інтернів за фахом «Внутрішні хвороби» в період карантину у зв'язку з поширенням коронавірусної хвороби (COVID-19) має ряд переваг: по-перше - лікарі-інтерни вчасно закінчили учбовий рік, пройшли атестацію і отримали сертифікат-спеціаліста. Це дає можливість риступити до роботи і працювати лікарями за місцем працевлаштування.

Дистанційне навчання в надзвичайних умовах дозволяє не зупиняти навчальний процес, надає лікарям-інтернам можливість освоїти освітню програму безпосередньо за місцем проживання (або тимчасового перебування) зручним для них способом, у зручний час і в індивідуальному темпі. В інтерна розвиваються навички самостійного пошуку необхідної інформації, а також працювати і приймати рішення самостійно.

Професія лікаря – це постійне навчання і висока відповідальність, яка примушує його постійно працювати над особистим удосконаленням. Потреба у професійних досягненнях є суттєвим фактором, який підвищує мотивацію будь-якої діяльності і, тим більш, навчальної.

Професія лікаря передбачає спілкування лікаря з хворим, ретельний його огляд, пальпацію, перкусію, аускультацию, що неможливо навчитися виконувати при дистанційному навчанні. Ці навички потребують очного контакту, тренувань на муляжах, та в палатах у ліжка пацієнта під керівництвом досвідчених педагогів і лікарів. Тому дистанційне навчання для лікарів-інтернів у будь-якому випадку слід розглядати як частину навчального плану, а не його заміну.

Література:

1. Наказ МОЗ України від 23.02.2005 р. за №81 “Про затвердження Переліку спеціальностей та строки навчання в інтернатурі випускників медичних і фармацевтичних вищих навчальних закладів, медичних факультетів університетів”.
2. Положення про організацію дистанційної форми освітнього процесу в Одеському національному медичному університеті протокол № 17 від 12.03.2020 р.
3. Pidaev A. V. Bolons'kijproces v Evropi / A. V. Pidaev, V. G. Perederij // – К.: - 2004. – 192 р.
4. Наказ по Одеському національному медичному університету № 251-0 від 12.06.2020 р. (зміни до наказу № 223 від 22.05.2020 р.)

References:

1. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.02.2005 on №81 "On approval of the List of specialties and terms of internship of graduates of medical and pharmaceutical universities, medical faculties of universities."
2. Regulations on the organization of the distance form of the educational process in the Odessa National Medical University protocol № 17 from 12.03.2020
3. Pidaev A. V. Bolons'kijproces v Evropi / A. V. Pidaev, V. G. Perederij // - K. : - 2004. - 192 p.
4. Order of the Odessa National Medical University № 251-0 dated 12.06.2020 (amendments to the order № 223 dated 22.05.2020)

Робота надійшла в редакцію 17.04.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

О. О. Попадинець

ФАКТОРНИЙ АНАЛІЗ ІНФОРМАЦІЙНОГО ПОЛЯ ПАРАМЕТРІВ НЕРВОВИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СТРУКТУР І ІМУНІТЕТУ: ФОКУС НА ЕНТРОПІЮ

УкрНДІ медицини транспорту МОЗ України, Одеса

Summary. Popadynets' O. O. **FACTOR ANALYSIS OF THE INFORMATION FIELD OF PARAMETERS OF NERVOUS REGULATORY STRUCTURES AND IMMUNITY. FOCUS ON THEIR ENTROPY.** – State Enterprise “Ukrainian research institute for medicine of transport”, Odessa; e-mail: medtrans2@gmail.com. **Background.** Previously, we conducted a large-scale clinical-physiological study of the relationships between the entropy of the electroencephalogram (EEG) and heart rate variability (HRV) - on the one hand, and the entropy of the leukocytogram and immunocytogram as well as current parameters of EEG, HRV and immunity - on the other hand, as well as between their changes under the influence of adaptogenic balneotherapy. The **purpose** of this study is a factor analysis of the information field of the parameters of neural regulatory structures and immunity with a focus on their entropy. **Material and methods.** The object of observation were 37 men and 14 women aged 23-76 years, who underwent rehabilitation therapy of chronic pyelonephritis and cholecystitis in remission at the Truskavets' spa. The subject of the study are the parameters of EEG, HRV and immunity, as well as the entropy of EEG, HRV, leukocytogram and immunocytogram. **Results.** The information field of 229 registered parameters is condensed into 20 principal components (PC), 11 of which explain 66,2% of the variance. The first PC (14,9% variance) receives factor loads from the absolute spectral power density (SPD) of alpha-, theta- and beta-rhythms. PC, the third largest share of absorbed variance (8,2%), represents 16 indicators of relative SPD of theta-rhythm and entropy of relative SPD of 12 EEG loci out of 16 registered. **Conclusion.** The entropy of the relative SPD of the EEG loci, given our previous data on its correlations, can be considered a fairly relevant characteristic of the EEG as well as the neuro-immune complex.

Key words: entropy, electroencephalogram, heart rate variability, immunity.

Реферат. Попадинец А. А. **ФАКТОРНИЙ АНАЛІЗ ІНФОРМАЦІЙНОГО ПОЛЯ ПАРАМЕТРІВ НЕРВНИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СТРУКТУР І ІМУНІТЕТА: ФОКУС НА ЕНТРОПІЮ.** **Вступлення.** Было проведено широкомаштабное клиничко-фізіологічне дослідження зв'язей між ентропією електроенцефалограми (ЕЕГ) і варіабельністю ритма серця (ВРС) – с одной сторони, і ентропією лейкоцитограмі і імуноцитограмі і актуальними параметрами ЕЕГ, ВРС і імунітета – с другой сторони, а также між їх змінами під впливом адаптогенної бальнеотерапії. **Целью** даного дослідження был факторний аналіз інформаційного поля параметрів нервних регуляторних структур і імунітета с фокусом на їх ентропію. **Матеріал і методи.** Об'єктом спостереження были 37 чоловіків і 14 жінок в віці 23-76 років, які проходили на курорті Трускавець відновительне лікування хронічного пієлонефриту і холецистита в фазі ремісії. Предмет дослідження – параметри ЕЕГ, ВРС і імунітета, а также ентропія ЕЕГ, ВРС, лейкоцитограмі і імуноцитограмі. **Результати.** Інформаційне поле 229 зареєстрованих параметрів конденсується в 20 головних компонентах (ГК), 11 из которых поглинають 66,2% дисперсії. Перва ГК (14,9% дисперсії) отримує факторні навантаження від абсолютної густоти спектральної потужності (ПСМ) альфа-, тета- і бета-ритмів. Третя по степені поглищеної дисперсії ГК (8,2%) представляє 16 показателів

относительной ПСМ тета-ритма и энтропией относительной ПСМ 12 локусов ЭЭГ из 16 регистрируемых. **Вывод.** Энтропия относительной ПСМ локусов ЭЭГ, с учетом наших предыдущих данных о ее корреляционных связях, может считаться вполне релевантной характеристикой ЭЭГ, а также нейро-иммунного комплекса.

Ключевые слова: энтропия, электроэнцефалограмма, вариабельность ритма сердца, иммунитет.

Реферат. Попадинець О. О. **ФАКТОРНИЙ АНАЛІЗ ІНФОРМАЦІЙНОГО ПОЛЯ ПАРАМЕТРІВ НЕРВОВИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СТРУКТУР І ІМУНІТЕТУ: ФОКУС НА ЕНТРОПІЮ. Передумова.** Було проведено широкомасштабне клініко-фізіологічне дослідження зв'язків між ентропією електроенцефалограми (ЕЕГ) і варіабільністю ритму серця (ВРС) – з одного боку, і ентропією лейкоцитограми і імуноцитограми та актуальними параметрами ЕЕГ, ВРС і імунітету – з іншого боку, а також між їх змінами під впливом адаптогенної бальнеотерапії. **Метою** даного дослідження є факторний аналіз інформаційного поля параметрів нервових регуляторних структур і імунітету з фокусом на їх ентропію. **Матеріал і методи.** Об'єктом спостереження були 37 чоловіків та 14 жінок віком 23-76 років, які проходили на курорті Трускавець відновне лікування хронічного пієлонефриту та холециститу в фазі ремісії. Предмет дослідження – параметри ЕЕГ, ВРС і імунітету, а також ентропія ЕЕГ, ВРС, лейкоцитограми і імуноцитограми. **Результати.** Інформаційне поле 229 зареєстрованих параметрів конденсується у 20 головних компонентах (ГК), 11 з яких поглинають 66,2% дисперсії. Перша ГК (14,9% дисперсії) отримує факторні навантаження від абсолютної щільності спектральної потужності (ЩСП) альфа-, тета- і бета-ритмів. Третя за долею поглиненої дисперсії ГК (8,2%) репрезентує 16 показників відносної ЩСП тета-ритму і ентропію відносної ЩСП 12 локусів ЕЕГ із 16 реєстрованих. **Висновок.** Энтропия відносної ЩСП локусів ЕЕГ, з врахуванням наших попередніх даних про її кореляційні зв'язки, може вважатися цілком релевантною характеристикою ЕЕГ, а також нейро-імунного комплексу.

Ключові слова: ентропія, електроенцефалограма, варіабільність ритму серця, імунітет.

ВСТУП. Поняття **ентропії** багатогранне. У фізиці ентропія – це величина, яка у спостережуваних явищах і процесах характеризує знецінювання (розсіювання) енергії, зумовлене перетворенням усіх її видів на теплову з рівномірним розподілом тепла між тілами; в хімії і термодинаміці – це міра кількості енергії у фізичній системі, яка не може бути використана для виконання роботи; в математиці – це міра невизначеності випадкової функції; в теорії інформації – це міра невизначеності ситуації, якого-небудь досвіду (випробування), що може мати різні наслідки; ентропія також – це міра безладдя, ступінь хаосу, присутнього в системі (цит. за: Білошицький ПВ та ін. [2003, 2005]). Shannon CE. [1963] зв'язав математичною залежністю поняття інформації і ентропії, яка характеризує ступінь упорядкованості системи. Ця оцінка кількості інформації співпадає з оцінкою кількісної міри усунування невизначеності ентропії, міри організованості системи. На думку Білошицького ПВ [2007], математична формула прямо вказує на можливість кількісною зміною інформації змінювати упорядкованість системи, що стосовно біосистем може означати зміну якості (стійкості, працездатності, здоров'я тощо) й тим самим вказувати шлях цілеспрямованого використання біоінформації в медичній практиці. Принагідно автор пропонує замість терміну ентропія використовувати термін **надійність функціонування організму**, що нам вельми імпонує, як і його припущення, що залежність надійності біосистеми від інформації і є та невлівима *vis vitalis* (життєва сила).

Обчислення ентропії прийнятно, зокрема, стосовно лейкоцитограми периферійної крові, яка являє собою замкнену систему різних формених елементів. Інформаційний аналіз цитограми дозволяє оцінити стан морфо-функціональних пристосувально-захисних систем, інформація про які міститься у цитограмі [Автандилов Г.Г., 1990; Юшковська О.Г., 2001].

Інформаційний аналіз лейкоцитограми проводять, використавши рівняння Shannon CE [1963] для обчислення величини H - ентропії сукупності ймовірностей (інформаційної ентропії):

$$H = -\sum_{i=1}^n p_i \cdot \log_2 p_i,$$

де: i - кількість груп форменних елементів;

p - доля i -ї групи елементів у цитограмі.

Позаяк величина ентропії залежить від кількості складових елементів, для нівелювання цього факту і уможливлення порівняння систем із різною кількістю складників обчислюється показник відносної ентропії (h), тобто доля актуальної ентропії (H) у максимальній ентропії (H_{\max}) системи із n елементів:

$$H_{\max} = \log_2 n; h = H/H_{\max}.$$

Попович І.Л. [2007] вперше застосував такий підхід для оцінки імуноцитограми периферійної крові, а також спленоцитограми і тимоцитограми мазків-відбитків у шурів. Креативність такого підходу продемонстрована в наступних дослідженнях Поповича І.Л. [2008, 2008а, 2009, 2011, 20018] та інших представників Трускавецької наукової школи [Костюк П.Г. та ін., 2007; Філь В.М., 2008; Флюнт І.С. та ін., 2008; Гучко Б.Я., 2008; Білас В.Р., Попович І.Л., 2009; Чебаненко О.І. та ін.; 2011; Polovynko I.S. et al., 2013, 2016, 2016а; Козявкіна О.В. та ін., 2015; Zajats L.M. et al., 2017, 2017а; Zavidnyuk Y.V. et al., 2018; Сидорук Н.О. та ін., 2018; Popovych A.I., 2018, 2019; Gozhenko A.I. et al., 2018, 2019; Struk Z.D. et al., 2019].

В 2016 р Попович І.Л. запропонував обчислювати ентропію відносних спектральних потужностей HF, LF, VLF і ULF компонент варіабільності ритму серця (BPC) та β -, α -, θ - і δ -ритмів електроенцефалограми (ЕЕГ). Ця пропозиція була реалізована в низці клініко-фізіологічних досліджень і теж показала свою продуктивність, попри те, що ентропія не знаходилась у фокусі аналізу [Popovych I.L. et al., 2016, 2017, 2017а, 2018; Kul'chyns'kyi A.V. et al., 2016, 2017, 2017а; Kyrylenko I.G., 2018; Popovych A.I., 2018, 2019; Lukyanchenko O.I. et al., 2019; Mel'nyk O.I. et al., 2019].

Виходячи з цього, нами було проведено широкомасштабне клініко-фізіологічне дослідження зв'язків між ентропією ЕЕГ і BPC – з одного боку, і ентропією лейкоцитограми і імуноцитограми та актуальними параметрами ЕЕГ, BPC і імунітету – з іншого боку [Popadynets' O.O. et al., 2019, 2019а, 2019b; Zukow W. et al., 2019; Babelyuk V.Y. et al., 2020], а також між їх змінами під впливом адаптогенної бальнеотерапії [Popadynets' O.O. et al., 2020, 2020а].

Метою даного дослідження, яким завершується проєкт, є факторний аналіз інформаційного поля параметрів нервових регуляторних структур і імунітету з фокусом на їх ентропію.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ. Об'єктом спостереження були 37 чоловіків та 14 жінок віком 23-76 років, які проходили на курорті Трускавець відновне лікування хронічного пієлонефриту та холециститу в фазі ремісії на тлі дисфункції нейроендокринно-імунного комплексу. Обстеження проводилося двічі, до та після 7-10-денного курсу бальнеотерапії (пиття біоактивної води Нафтуся, аплікації озокериту, мінеральні купелі).

Вранці в базальних умовах впродовж 7 хв реєстрували ЕКГ у II відведенні (апаратно-програмним комплексом "КардіоЛаб+ВСР", в-ва "ХАІ-Медика", Харків) для визначення спектральних і часових параметрів BPC. Frequency Domain Methods: HF (0,4÷0,15 Hz), LF (0,15÷0,04 Hz), VLF (0,04÷0,015 Hz), ULF (0,015÷0,003 Hz) компоненти. Time Domain Methods: HR, SDNN, RMSSD, pNN₅₀ [HRV, 1996; Berntson GG et al, 1997].

Одночасно реєстрували ЕЕГ (апаратно-програмним комплексом "НейроКом Стандарт" цього ж в-ва) монополярно у 16 локусах (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2) за міжнародною системою "10-20", з розташуванням референтних електродів А і Ref на кирицях вух. Вимірювали та обчислювали середню амплітуду (μ V), середню частоту (Hz), відхилення частоти (Hz), індекси (%), коефіцієнти асиметрії (%), а також абсолютну (μ V²/Hz) і відносну (%) щільність спектральної потужності (ЩСП) основних ритмів: β (35÷13 Hz), α (13÷8 Hz), θ (8÷4 Hz) і δ (4÷0,5 Hz) у всіх локусах, згідно з інструкцією.

Крім того, обчислювали індекс латералізації (LI) ЩСП кожного ритму за формулою [Newberg A.B. et al., 2001]:

$$LI, \% = \Sigma [200 \cdot (\text{Right} - \text{Left}) / (\text{Right} + \text{Left})] / 8.$$

Ентропію (h) нормалізованих ЩСП (SPD) BPC (HRV) і локусів ЕЕГ обчислювали за формулою Popovych IL [2016], виведеною на основі формули Shannon CE [1963]:

$$hHRV = - [\text{SPDHF} \cdot \log_2 \text{SPDHF} + \text{SPDLF} \cdot \log_2 \text{SPDLF} + \text{SPDVLf} \cdot \log_2 \text{SPDVLf} + \text{SPDULF} \cdot \log_2 \text{SPDULF}] / \log_2 4$$

$$hEEG = - [\text{SPD}\alpha \cdot \log_2 \text{SPD}\alpha + \text{SPD}\beta \cdot \log_2 \text{SPD}\beta + \text{SPD}\theta \cdot \log_2 \text{SPD}\theta + \text{SPD}\delta \cdot \log_2 \text{SPD}\delta] / \log_2 4$$

В мазку капілярної крові підраховували лейкоцитограну (LCG), на основі якої обчислювали два варіанти індексу напруження (Strain Index) і виводили два варіанти індексу адаптації Поповича ІЛ [Barylyak LG et al, 2013; Petyukh SV et al, 2016].

$$\text{Strain Index-1} = [(\text{Eo}/3,5-1)^2 + (\text{StubN}/3,5-1)^2 + (\text{Mon}/5,5-1)^2 + (\text{Leu}/6-1)^2] / 4$$

$$\text{Strain Index-2} = [(\text{Eo}/2,75-1)^2 + (\text{StubN}/4,25-1)^2 + (\text{Mon}/6-1)^2 + (\text{Leu}/5-1)^2] / 4$$

Імунний статус оцінювали за відносним вмістом в крові лімфоцитів, який визначали методом розеткоутворення з еритроцитами барана, на котрих адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3, CD4, CD8, CD22 і CD56 (в-ва компанії "Granum", Харків) з візуалізацією під мікроскопом з імерсійною системою. Субпопуляцію Т-лімфоцитів з високою афінністю рецепторів визначали в тесті "активного" розеткоутворення. В сироватці визначали вміст імуноглобулінів G, A, M (ELISA, аналізатор "Immunochem", USA) і циркулюючих імунних комплексів (методом преципітації з поліетиленгліколем) [Лаповець ЛЄ, Луцик БД, 2002].

За аналогічним алгоритмом обчислювали ентропію імуноцитограну (ICG) і лейкоцитограну (LCG):

$$hICG = - [\text{CD4} \cdot \log_2 \text{CD4} + \text{CD8} \cdot \log_2 \text{CD8} + \text{CD22} \cdot \log_2 \text{CD22} + \text{CD16} \cdot \log_2 \text{CD16}] / \log_2 4$$

$$hLCG = -$$

$$[\text{Lymph} \cdot \log_2 \text{Lymph} + \text{Mon} \cdot \log_2 \text{Mon} + \text{Eos} \cdot \log_2 \text{Eos} + \text{SNN} \cdot \log_2 \text{SNN} + \text{StubN} \cdot \log_2 \text{StubN}] / \log_2 5$$

Параметри фагоцитарної функції нейтрофілів визначали за модифікованим методом Kovbasnyuk MM [Kul'chyns'kyi AB et al, 2016]. Об'єктами фагоцитозу були денні культури Staphylococcus aureus (ATCC N 25423 F49) і Escherichia coli (O55 K59).

Факторний аналіз проведено за програмою "Statistica 5.5".

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ ТА ОБГОВОРЕННЯ

З-поміж методів факторного аналізу ми вибрали аналіз головних компонент. Головні компоненти (ГК) - це лінійні комбінації спостережуваних змінних, які володіють властивостями ортогональності, тобто це природні ортогональні функції. Суть методу ГК полягає у лінійному перетворенні і **конденсації** початкової інформації. На основі матриці кореляції визначається система ортогональних, лінійно незалежних функцій, номінованих власними векторами, які відповідають системі незалежних випадкових величин, номінованих власними числами матриці кореляції (λ). Кілька перших власних чисел кореляційної матриці вичерпують основну частину сумарної дисперсії поля, тому при аналізі результатів розкладання особлива увага приділяється першим власним числам і відповідних їм компонентам. А поскільки широкомасштабні процеси, якими є функціональні системи організму, характеризуються великою дисперсією, то справедливо припустити, що саме вони відображені у перших компонентах. Іншими словами, аналіз ГК - це метод перетворення даної послідовності спостережуваних змінних у іншу послідовність змінних. Метод отримання напрямків головних осей базується на знаходженні власних чисел і векторів кореляцій. Ці вектори, представлені у нормованій формі, є **факторними навантаженнями**. Завдання ГК полягає у **поясненні максимальної долі дисперсії** спостережень. Вважається, що для вивчення факторної структури досліджуваного поля можна обмежитися розглядом такої кількості ГК, сумарний вклад яких у загальну дисперсію вихідних даних перевищує 2/3. Іншим підходом для визначення кількості ГК є

застосування критеріїв Kaiser ($\lambda > 1$) та Cattell (за максимальним уповільненням величини власного числа λ , візуалізованим графічно) [Kim J.O., Mueller Ch.W., 1986].

На першому етапі факторного аналізу нами з'ясовано, що дисперсія інформаційного поля 229 зареєстрованих параметрів поглинається 20 факторами (рис. 1).

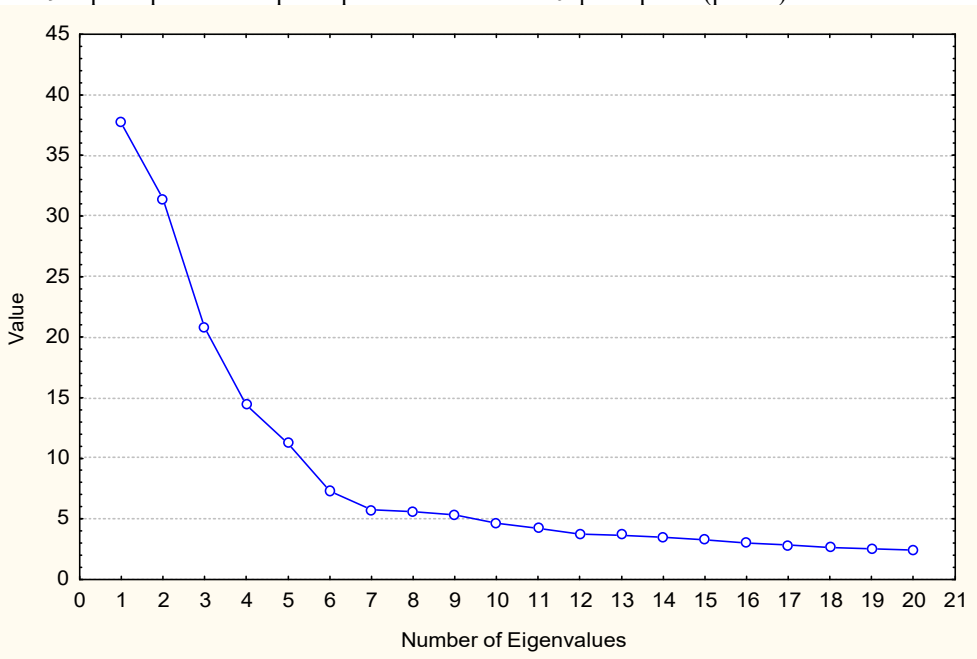


Рис. 1. Величини власних чисел головних компонент

Застосувавши прийом Cattell, кількість аналізованих факторів нами обмежена одинадцятьма (табл. 1), сумарний вклад яких у загальну дисперсію вихідних даних складає 66,2%, тобто якраз сягає необхідного критичного рівня.

Таблиця 1.

Величини власних чисел головних компонент і долі поглиненої ними дисперсії

PC	Eigen-value	% total Variance	Cumul. Eigenval	Cumul %
1	37,7	16,8	37,7	16,8
2	31,4	14,0	69,1	30,9
3	20,8	9,3	89,9	40,1
4	14,4	6,4	104,3	46,6
5	11,2	5,0	115,5	51,6
6	7,3	3,2	122,8	54,8
7	5,8	2,6	128,5	57,4
8	5,6	2,5	134,1	59,9
9	5,3	2,4	139,5	62,3
10	4,6	2,1	144,1	64,3
11	4,2	1,9	148,3	66,2

Факторна структура вважається найпростішою, якщо всі змінні мають одиничну факторну складність, тобто коли кожна змінна має ненульове навантаження лише на один загальний фактор. Якщо факторів не менше двох, то кожен рядок містить лише один ненульовий елемент, кожен стовбець має кілька нулів, для кожної пари стовбців нульові елементи не співпадають. Проте така проста структура для реальних даних недосяжна. Простота структури визначена, якщо для кожного фактора існує не менше трьох змінних, які мають на цей фактор значне навантаження. В ортогональному випадку проста структура

задається множиною точок, які мають ненульові навантаження лише на один фактор (вісь). Для досягнення простішої інтерпретації рішень застосовується концепція косокутних (неортогональних) факторів, що дає можливість краще представити кластери змінних без відмови від ортогональності (незалежності) факторів. З метою знаходження матриці факторного відображення, найближчої до найпростішої ідеальної структури, проводиться процедура **ортогональної ротації** методами *quartimax*, *varimax* і *equamax*. *Varimax* - метод отримання ортогонального розв'язку, що зводиться до спрощення факторної структури з використанням критерія мінімізації стовбця матриці факторного відображення; *quartimax* - критерій отримання ортогонального розв'язку, що зводиться до спрощення опису рядків матриці, а *equamax* - поєднує властивості обидвох перших, тому на наступному етапі факторного аналізу процедура ортогональної ротації була проведена нами методом *Equamax normalized* з метою знаходження матриці факторного відображення, найближчої до найпростішої ідеальної структури.

Відомо, що в одній ГК об'єднуються показники (змінні), максимально пов'язані між собою і мінімально пов'язані з іншими показниками. Тому факторний аналіз нами використаний також в якості евристичного методу виділення серед зареєстрованих змінних окремих кластерів, позаяк знайдені структури розглядаються як гіпотези, що відображують в отриманих даних деякі тенденції до скупчення змінних в кластери [Kim J.O., Mueller Ch.W., 1986].

Після ортогональної ротації в ГК відбулись незначні **зміни долей** поглиненої дисперсії, тому порядок ГК трохи було змінено.

Підсумок факторного аналізу методом ГК поля змінних відображено на табл. 2, яка є, за суттю, матрицею факторного відображення, елементами якої є **факторні навантаження** - коефіцієнти кореляції між ГК і змінними. За нижню межу включення ми прийняли величину **0,5** (за винятком ентропії). Для зручності сприйняття нами застосовано псевдофарбування параметрів: **дельта-ритм, тета-ритм, альфа-ритм, бета-ритм, імунітет, ентропія**.

Таблиця 2

Факторні навантаження (після ротації *Equamax normalized*). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу параметрів

Variable	ГК1	ГК2	ГК3	ГК4	ГК5	ГК8	ГК9	ГК12	F6	F7	F10	F11
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
T3A	,918	-,183	-,073	,087	-,016	,009	-,136	,042	,017	,001	,072	,019
F7A	,893	-,050	,014	,055	-,060	,091	-,176	-,029	-,043	,077	,115	,029
P3T	,888	,054	,119	,159	,030	-,241	-,101	-,026	-,024	,007	,106	,017
T5A	,886	-,120	-,155	,155	-,018	-,132	-,147	-,146	,028	-,061	,021	,053
T4A	,879	-,200	-,050	,117	-,002	,005	-,061	-,019	-,008	,202	,134	-,010
Fp1A	,876	-,276	-,092	,207	-,045	-,091	-,099	-,077	-,049	,039	,118	,052
Fp2A	,872	-,281	-,115	,193	-,029	,004	-,035	-,075	-,030	,102	,130	,024
F4A	,862	-,355	-,033	,183	,003	,131	-,037	,038	-,006	,092	,103	,022
T6A	,848	-,203	-,077	,159	,011	-,000	-,097	-,024	-,030	,221	,025	-,005
P4B	,841	-,199	-,085	-,084	-,072	,150	,114	,024	,068	-,118	-,125	,045
P3B	,840	-,151	-,079	-,075	-,073	-,124	,079	,018	,070	-,221	-,143	,120
T5T	,837	,235	,069	,147	-,029	-,232	-,098	-,100	-,065	-,125	,067	,039
P4T	,835	-,013	,305	,217	,093	,014	-,059	,018	,064	,088	-,047	-,115
F8A	,832	-,016	-,050	-,019	,010	,080	-,189	-,015	-,070	,245	,167	-,001
C3T	,828	-,011	,364	,212	,029	,020	,030	,062	,135	,048	,059	-,093
C4T	,823	,037	,394	,185	,052	-,016	,052	,074	,085	,110	,060	-,118
O1A	,811	-,278	-,159	,164	-,008	,071	-,093	-,226	-,032	,029	,047	,073
C4A	,797	-,404	-,021	,283	,015	,099	,022	-,015	,065	,099	,046	,015
F7T	,794	,202	,148	,151	-,050	-,162	-,091	,011	-,066	-,113	,099	-,016
F3A	,792	-,464	-,069	,270	-,027	,099	-,013	-,011	,026	-,055	,013	,066
Fp1T	,787	,156	,379	,218	-,000	-,226	,043	,051	,087	,014	,067	-,122
C4B	,785	-,151	,085	-,120	-,137	,026	,118	,046	,110	-,272	-,095	,055
O2B	,782	-,153	-,069	-,142	,004	,020	,187	,042	,014	,039	-,196	-,021
P3A	,781	-,357	-,180	,272	-,019	,053	,030	-,141	,121	,031	,004	,051
C3A	,770	-,425	-,066	,282	-,001	,097	-,019	,040	,082	-,032	-,052	,052
O1T	,768	,247	,063	,135	-,050	-,094	-,046	-,102	-,157	-,069	,027	-,047

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
TμV	,758	,236	,352	,264	,063	-,152	,122	-,000	,025	-,176	-,050	-,083
AμV	,744	-,442	-,196	,321	-,011	-,027	,088	-,132	,050	-,006	-,070	,049
C3B	,731	-,191	,197	-,102	-,134	,036	,091	,075	,138	-,340	-,119	,080
F8T	,728	,264	,030	,100	,075	-,244	-,099	-,036	-,019	,122	,145	,068
T3T	,718	,152	,217	,030	,005	-,389	-,105	,102	-,048	-,155	,118	-,124
O2T	,702	-,006	,210	,196	,149	-,019	-,053	-,021	,006	-,030	-,087	-,002
P4A	,700	-,430	-,155	,315	-,045	,134	,080	-,175	,104	,048	-,035	,023
T4T	,697	,190	,453	,168	,109	-,194	,031	,049	,011	,138	,054	-,160
O2A	,696	-,391	-,135	,238	,037	,139	-,004	-,216	,017	,025	-,015	,065
F4B	,691	-,165	,078	-,173	-,187	,076	,227	,041	,119	-,195	-,057	,028
T6T	,682	,169	,266	,162	,037	-,074	-,092	,027	-,087	,157	,034	,007
F8B	,651	,188	-,012	-,289	-,167	-,170	,105	-,050	-,081	,344	-,103	-,036
Fp1B	,642	-,055	-,069	-,128	-,161	-,470	,113	,187	-,065	-,201	-,071	,121
F3B	,640	-,144	,123	-,132	-,210	,026	,205	,142	,160	-,277	-,161	,089
F3T	,640	,107	,550	,147	,020	,007	,174	,126	,148	-,107	-,053	-,186
Fp2B	,631	-,068	-,167	-,157	-,153	-,353	,221	,140	-,048	-,128	,038	,071
Fp2T	,618	,190	,370	,225	,075	-,365	,142	,060	,139	,013	,010	-,115
C3D	,578	,352	-,051	,261	,008	,067	-,211	,016	-,238	,185	,141	-,011
O1B	,576	,058	-,162	-,094	-,137	,057	,084	-,143	-,073	-,265	-,295	-,083
F4T	,566	,052	,609	,127	,024	-,040	,174	,158	,164	-,011	-,023	-,150
BμV	,562	,087	-,061	-,368	-,240	-,077	,257	-,081	,003	-,083	-,412	-,094
T3B	,557	,079	,142	-,265	-,161	-,314	,252	-,046	-,115	-,052	-,232	,170
T5B	,530	,136	-,080	-,336	-,148	-,069	,241	-,185	,072	-,309	-,202	,023
T4B	,528	,146	-,118	-,396	-,177	-,251	,273	,050	-,090	,131	-,210	,059
C4D	,510	,434	-,072	,261	,031	-,302	-,152	,044	-,335	,192	,116	-,080
P4D	,491	,349	-,120	,274	,122	-,161	-,097	-,039	-,110	,075	-,156	-,203
F3A%	,109	-,903	-,188	,144	,025	-,046	,028	-,004	,032	,020	,091	,102
T4A%	,093	-,883	-,114	,118	-,074	,052	,063	,016	-,011	-,037	,108	-,062
F4A%	,121	-,869	-,179	,051	,045	,072	,085	,039	,000	-,056	,091	,062
C4A%	,045	-,867	-,196	,182	-,037	,011	,127	-,013	,199	-,020	,056	-,015
O1A%	,200	-,865	,004	,085	,099	,065	-,024	-,045	-,117	,029	-,058	-,053
Fp1A%	,135	-,858	-,089	,061	-,052	,128	-,010	-,068	-,024	-,025	,024	,169
C3A%	,097	-,835	-,213	,205	,022	-,037	,165	,082	,104	-,096	-,013	,011
Fp2A%	,149	-,826	-,020	,054	-,078	,159	-,049	-,010	-,198	,008	,045	,122
T5A%	,231	-,817	,023	,049	,053	,063	-,157	-,087	-,104	-,030	-,149	-,119
O2A%	,168	-,811	,038	,110	-,056	,135	,017	-,053	-,156	,080	-,058	-,079
T3A%	,176	-,810	-,158	,090	,087	,026	-,094	,123	,136	-,002	,023	-,032
T6A%	,090	-,809	-,021	,149	,026	,117	-,095	-,030	-,197	,012	-,095	-,110
P4A%	,106	-,803	-,210	,196	-,175	,074	,158	-,031	,133	-,011	,000	-,025
F8A%	,136	-,797	-,028	-,084	-,038	,038	-,127	,025	-,275	,002	,005	-,076
P3A%	,154	-,783	-,239	,188	-,034	,036	,211	-,001	,190	,008	-,093	-,094
F7A%	,190	-,751	,132	,003	-,049	,029	-,173	-,070	-,205	-,008	,008	,023
T Hz	,011	-,633	,045	-,114	,087	-,046	,175	,020	,048	-,028	-,112	-,003
F3D%	,003	,822	-,016	,286	-,081	,109	-,077	,002	-,227	-,026	-,124	-,183
C4D%	,009	,773	,002	,271	,025	-,017	-,186	,043	-,352	,191	-,063	,005
F4D%	-,005	,764	-,013	,405	-,060	-,047	-,154	,006	-,160	,178	-,087	-,059
P3D%	-,047	,718	,053	,252	,030	-,079	-,194	,049	-,251	,039	,089	,167
C3D%	-,012	,717	,005	,295	-,046	,037	-,248	,005	-,205	,258	-,024	,047
T3D%	,032	,715	-,098	,396	-,089	,003	,012	-,031	-,190	-,106	,054	-,128
P4D%	-,012	,698	,045	,330	,138	-,159	-,190	-,006	-,169	,106	-,123	,010
T4D%	,103	,693	,008	,407	,067	-,110	-,142	-,073	,018	,098	-,064	,032
O1D%	,026	,686	-,223	,430	-,070	-,172	,091	,020	,143	-,082	,019	,054
Fp1D%	,033	,677	-,099	,481	,057	-,158	-,054	-,045	-,046	,046	-,057	-,208
Fp2D%	,039	,670	-,098	,521	,085	-,180	-,006	-,089	,179	,072	-,097	-,130
O2D%	-,015	,651	-,246	,369	-,008	-,223	-,018	,033	,196	-,111	-,001	,172
T5D%	-,002	,649	-,189	,518	-,046	-,125	,029	,030	,068	-,064	,133	,145
T6D%	,143	,617	-,162	,515	,002	-,226	,052	,023	,188	-,122	,066	,119
F8D%	,062	,590	-,170	,516	,120	-,061	-,017	-,051	,253	-,130	,005	,125

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
F7D%	,064	,560	-,300	,527	,036	-,006	,053	,088	,109	-,117	,040	,042
F3D	,312	,524	-,078	,177	-,082	,111	,105	-,047	-,173	-,180	-,211	-,428
F4D	,377	,517	-,132	,274	-,067	-,448	-,038	,018	-,206	,071	-,007	-,202
Fp2T%	,037	,074	,841	,041	,080	,008	,112	,033	,097	,123	-,091	-,002
P4T%	,111	,212	,805	-,064	,068	-,070	-,089	-,023	,170	,049	-,032	-,071
F4T%	,110	-,040	,797	,006	,139	-,029	,199	,097	,321	,047	-,052	,024
Fp1T%	,121	,088	,786	,107	,044	,049	,170	,063	,118	,036	-,016	-,002
T4T%	,076	,030	,784	,117	,085	,059	,076	,030	,162	,052	,065	-,092
T6T%	,008	-,020	,780	,154	,145	,092	-,066	-,029	-,182	,085	,005	,095
C4T%	,167	,015	,763	-,009	,079	-,052	,189	-,021	,370	,081	-,039	-,091
F8T%	,049	-,015	,758	,009	,117	,056	,076	-,006	-,208	,030	,065	,186
F3T%	,097	-,053	,747	,041	,201	-,107	,181	,060	,331	,012	,025	,045
P3T%	,072	,288	,722	-,073	,048	-,063	-,156	-,140	,112	-,129	-,002	-,180
T5T%	,015	,034	,712	,051	,011	,143	-,127	-,038	-,132	-,058	-,024	-,073
C3T%	,074	,041	,692	,020	,098	-,122	,131	-,050	,367	,075	-,024	-,183
O2T%	,058	,229	,688	-,095	,010	,078	-,134	-,063	-,195	-,059	-,148	-,041
F7T%	,020	-,180	,681	,021	,041	,038	-,174	,043	-,209	-,174	,114	,112
O1T%	-,049	,248	,663	-,061	,006	,106	-,061	-,073	-,282	-,185	,039	,083
T3T%	,046	-,073	,631	-,034	,198	,028	-,157	,124	,306	-,123	,194	-,213
T6H	-,090	-,230	,630	,043	,068	,424	-,116	,021	-,282	,092	-,035	,162
O1H	-,195	,131	,616	-,203	,022	,339	-,092	,105	-,226	-,042	,095	,174
O2H	-,154	,205	,606	-,330	-,099	,376	-,096	,005	-,170	,047	-,076	-,007
T5H	-,036	-,160	,597	-,093	-,001	,370	-,099	-,040	-,146	,023	-,112	-,046
Fp2H	-,040	-,134	,575	-,132	-,082	,378	-,057	,058	-,164	,153	-,040	,355
F8H	-,002	-,316	,570	-,149	-,016	,296	,005	,001	-,385	,115	,003	,150
P3H	-,017	,345	,565	-,233	,018	,165	-,178	-,032	,282	-,037	-,028	-,040
F7H	-,049	-,298	,556	-,049	-,050	,261	-,192	-,036	-,267	,062	,007	,194
Fp1H	-,014	-,117	,522	-,100	-,091	,363	,019	,136	,029	,044	-,086	,352
P4H	,008	,221	,513	-,172	-,029	,174	-,112	,098	,340	,062	,021	,236
T3H	,044	-,275	,460	-,082	,059	,260	-,139	,057	,460	,057	,134	,166
T4H	-,011	-,251	,393	,033	-,108	,390	,020	,011	,137	,005	,035	,198
T6B%	-,266	,004	,001	-,830	-,068	,146	,044	,008	,003	,117	,006	-,071
Fp1B%	-,239	-,168	-,099	-,826	-,052	,083	,019	,110	,043	-,059	,067	,139
T5B%	-,234	-,115	,031	-,808	,009	,072	,156	,056	,048	,139	-,033	-,065
Fp2B%	-,206	-,196	-,148	-,795	-,075	,102	,013	,122	-,101	-,153	,127	,069
C3B%	-,139	-,080	,022	-,782	,009	,033	,141	-,101	,063	-,331	,067	-,024
P4B%	-,185	,084	-,041	-,778	,033	,155	,081	,065	-,008	-,163	,199	,049
P3B%	-,234	,048	,046	-,776	-,011	,101	,021	-,028	,050	-,030	,014	-,049
O2B%	-,257	,112	,144	-,765	,098	,139	,045	,047	-,024	,079	,137	-,153
C4B%	-,156	-,230	-,075	-,753	-,031	,039	,082	-,053	,207	-,363	,057	,053
F4B%	-,175	-,316	-,131	-,750	-,009	,013	,080	-,096	,131	-,262	,070	,022
F3B%	-,200	-,294	-,096	-,742	,017	-,087	,015	-,030	,211	,015	,095	,181
O1B%	-,294	,087	,113	-,729	-,034	,131	-,082	,054	,038	,140	,038	-,034
F7B%	-,235	-,149	,142	-,722	-,022	-,022	,100	-,077	,058	,207	-,088	-,101
T4B%	-,252	-,158	-,146	-,709	-,050	,087	,115	,077	-,064	-,118	-,030	,041
F8B%	-,220	-,221	,054	-,706	-,183	,043	,109	,058	-,091	,185	-,031	-,179
T3B%	-,232	-,194	,086	-,633	-,025	-,038	,127	-,115	,035	,190	-,160	,280
IRA	,364	-,503	-,180	,589	,031	-,101	,027	-,004	,060	,022	-,065	,056
TP	-,072	,026	,092	,014	,929	-,010	-,002	-,092	,009	,068	-,045	,040
SDNN	-,138	,015	,131	,001	,903	-,002	-,008	,044	-,022	,040	-,087	,036
RMSSD	-,079	-,015	,132	,051	,889	,065	,187	,265	,029	,017	,030	,034
HF	-,003	-,003	,090	,063	,889	,040	,116	,208	,081	-,009	,007	-,060
LF	-,079	,040	,047	,114	,842	,020	-,061	-,022	-,031	,030	-,035	-,033
pNN50	-,037	-,018	,136	,058	,839	,057	,181	,246	,088	,015	,088	,033
VLF	-,080	,022	,114	-,098	,677	-,052	-,010	-,253	-,008	,123	-,058	,188
ULF	-,006	-,004	-,036	,027	,601	-,020	,013	-,056	,080	-,022	-,044	-,266
F8D	,199	,274	-,226	,125	-,019	-,858	,008	,036	-,078	-,013	,062	,008
T6D	,232	,303	-,252	,159	-,052	-,841	,022	,026	-,012	-,035	,065	,011
T3D	,217	,274	-,168	,096	-,045	-,806	,011	,053	-,226	-,027	,065	-,022

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
T5D	,192	,290	-,299	,207	-,074	-,780	,028	-,009	,107	-,064	,105	,044
OID	,287	,328	-,299	,208	-,089	-,769	,032	,002	,044	-,026	,085	-,008
Fp1D	,246	,349	-,227	,204	-,031	-,768	,038	,008	-,048	-,019	,061	-,108
T4D	,362	,319	-,145	,117	,005	-,759	-,058	,036	-,178	,094	,079	-,014
O2D	,194	,282	-,333	,257	-,049	-,729	,058	,008	,174	-,016	,063	,056
Fp2D	,219	,399	-,291	,236	,001	-,556	,107	-,047	,152	-,127	-,070	-,151
P3D	,515	,296	-,172	,211	-,004	-,548	-,084	,030	-,156	-,019	,117	,114
DμV	,307	,507	-,321	,414	-,044	-,539	,031	-,003	,079	-,057	,010	-,034
SN N%	,048	,233	,083	,082	-,158	,071	-,733	-,181	-,038	-,124	-,014	-,096
IgA	-,028	,098	-,019	,223	,119	,116	-,587	-,086	-,083	-,031	,021	,266
PAI-1	-,210	,135	-,131	,155	-,008	-,074	-,550	-,095	,085	-,114	,082	-,093
PAI-2	-,102	,074	-,100	,008	-,215	-,092	-,528	-,106	,242	-,160	-,084	,004
Stub N	-,070	,015	-,106	,227	-,152	,044	-,498	,169	,131	,147	-,184	,039
CD4	,046	,274	,105	,212	,117	,040	-,498	-,086	-,133	-,036	-,423	,039
Lym %	-,075	-,209	-,019	-,104	,182	-,094	,680	,291	-,008	,009	,034	,034
Mon %	-,127	-,127	-,133	-,170	-,045	-,019	,478	-,015	,141	,160	-,092	-,080
LCG H	-,020	-,142	-,193	,073	,039	-,026	,405	-,106	,171	,336	-,038	,185
HR	-,010	,004	,032	-,016	-,071	,008	,050	-,671	-,116	,042	-,044	-,035
LFnu	-,105	,039	-,118	-,004	-,272	-,028	-,409	-,614	-,018	-,040	,020	-,147
VL/(L+H)	-,039	,020	,000	-,174	-,296	-,087	-,347	-,568	,157	-,068	-,031	,023
LF/HF	-,067	-,016	-,071	-,076	-,234	-,022	-,254	-,566	,091	-,134	-,000	-,133
PSI-2	,379	-,110	-,074	,000	,053	,145	,074	-,495	-,003	,000	,208	,292
Eos %	,279	,007	-,056	,133	,063	,076	,069	-,484	-,045	,206	,129	,320
HF%	-,006	-,022	,162	,045	,389	,089	,388	,558	,056	-,036	,081	,028
KI Esch	-,132	-,213	-,251	-,079	-,008	-,060	,289	,519	-,066	,087	-,052	-,072
HRV H	-,054	,004	-,094	,188	,367	,041	,243	,484	-,045	-,188	,049	-,295
C4H	,112	-,164	,396	-,131	-,021	,185	,146	-,071	,565	-,031	-,151	,210
C3H	,090	-,079	,403	-,155	-,017	-,020	,187	-,120	,514	-,043	-,104	,117
F4H	,088	-,311	,385	-,128	,077	,248	,138	-,013	,411	,005	-,072	,325
LIT	-,034	,071	,154	,010	,153	,063	,170	-,025	,105	,729	-,071	,123
LIA	-,157	,060	,111	-,052	,035	,198	,187	-,033	-,041	,716	,144	-,038
LID	,018	,097	,130	,043	,175	-,124	,057	-,121	,211	,614	-,123	,156
LIB	-,015	,062	-,092	-,072	,045	,104	,183	,082	-,071	,538	,196	-,084
CD56	-,038	-,175	-,120	-,186	-,252	-,097	,380	,022	,077	,041	,711	,055
CD8	,010	-,028	,070	,057	,271	,109	-,055	,061	,024	-,018	-,666	-,137
F3H	,021	-,342	,330	-,062	,052	-,095	-,018	,043	,430	,107	,062	,508
Exp. Var	33,0	27,2	18,3	17,6	10,2	10,2	7,19	6,26	6,12	5,19	4,97	4,57
Prp. Totl	,149	,122	,082	,079	,046	,046	,032	,028	,028	,023	,022	,021

Як бачимо, перша ГК, за визначенням, пояснює максимальну долю мінливості – 14,9%, і відображує, передовсім, абсолютну ЩСП альфа-ритму, меншою мірою – тета-ритму і ще меншою – бета-ритму. Друга ГК (12,2% дисперсії) репрезентує відносну ЩСП альфа- і дельта-ритмів. Третя ГК поглинає 8,2% мінливості, що дають відносні ЩСП тета-ритму, а також **ентропія** ЩСП 12 локусів ЕЕГ із 16 реєстрованих. Четверта ГК пояснює 7,9% дисперсії, репрезентуючи відносні ЩСП бета-ритму. Ще 4,6% мінливості поглинають абсолютні ЩСП дельта-ритму, представлені у восьмій ГК. Ідентичною за поглиненою дисперсією є п'ята ГК, в якій зібрані ВРС-маркери вагусного тону. У наступній ГК зібрані елементи лейкоцитограми і детерміновані ними індекс адаптації і її **ентропія**. ВРС-маркери симпатичного тону, індекс напруження лейкоцитограми, а також **ентропія** ВРС складають дванадцять ГК, яка поглинає 2,8% дисперсії. Ідентичну долю дисперсії поглинає шоста ГК, яка репрезентує **ентропію** ЩСП інших 3 локусів ЕЕГ. Сьома ГК представлена лише чотирма параметрами, які відображують латералізацію основних ритмів ЕЕГ. Наступна ГК репрезентує натуральні і Т-кілери. А остання ГК – **ентропію** ЩСП останнього локуса ЕЕГ.

Отже, судячи за долею пояснюваної дисперсії, **ентропія** ЩСП локусів ЕЕГ за своєю інформативністю переважає такі загальноприйняті параметри ЕЕГ, як відхилення частоти ритму, індекс ритму, його асиметрія і латералізація.

На наступному етапі отримана кореляційна матриця для косокутних факторів була

піддана подальшому аналізу, щоб виділити множину ортогональних факторів, котрі розділяють мінливість в змінних на ту, що відноситься до загальної дисперсії (вторинні фактори) і на окремі дисперсії, що відносяться до кластерів або подібних змінних (первинні фактори).

Виявлено (табл. 3) чотири загальних (вторинних) гіпотетичних, тобто безпосередньо не вимірних, факторів.

Таблиця 3

Навантаження на загальні (S) фактори

	S1	S2	S3	S4
C4H	,600	-,227	,027	,086
F4H	,590	-,307	-,024	,112
F3H	,581	-,081	-,000	,104
T3H	,504	-,315	,024	-,007
C3H	,472	-,090	,058	,121
T4H	,360	-,358	,050	-,032
T6D	-,186	,794	,067	,086
O1D	-,158	,793	,105	,095
D μV	-,136	,782	,048	-,032
Fp1D	-,239	,772	,061	,067
F8D	-,220	,771	,043	,080
T4D	-,211	,770	,061	,025
T5D	-,130	,757	,098	,100
O2D	-,076	,740	,060	,117
T3D	-,286	,731	,047	,053
P3D	-,078	,727	,106	-,024
F4D	-,276	,681	,053	-,101
Fp2D	-,135	,653	,027	,048
C4D	-,221	,612	,059	-,137
T6D%	-,025	,591	-,022	-,139
T5T	,162	,565	,237	-,080
F8T	,128	,533	,146	-,012
T3T	,083	,531	,134	-,019
Fp2T	,233	,527	,036	,066
P3T	,248	,522	,203	,006
Fp2D%	-,109	,517	-,071	-,222
O2D%	-,080	,511	-,064	-,182
F7D	-,076	,502	,040	,049
T5D%	-,138	,497	-,023	-,174
Fp1D%	-,271	,493	-,067	-,264
Fp1T	,271	,487	,128	,021
T μV	,253	,480	,080	-,046
T6H	,187	-, 411	-,067	-,240
T5H	,158	-, 395	-,007	-,206
O2H	-,008	-, 393	-,025	-,259
F8H	,124	-, 386	,007	-,074
Fp2H	,276	-, 378	-,027	-,162
O1H	,014	-, 347	-,085	-,244
F7H	,181	-, 335	,054	-,212
RMSSD	,055	-,061	-, 541	,097
HF	,057	-,013	-, 493	,065
pNN₅₀	,086	-,042	-, 483	,120
SDNN	,021	-,043	-, 461	-,071
HRVH	-,182	,014	-, 410	,156
CD4	,030	,150	-,097	-, 586
SN Neutr	-,073	,075	,224	-, 580
CD56	-,119	-,054	,271	, 552
Lymphoc	,011	-,076	-,277	, 529
IgA	,053	,060	,028	-, 480

Знаменно, що перший фактор отримує суттєві навантаження від ентропії ЦСП в

локусах С4 і С3, на які проектується правий і лівий гіпокамп, Т3 і Т4, які відображують активність лівої і правої мигдалин [Ромоданов А.П., 1993] та F4 і F3, які реєструють активність кори в передній поясній [Cahn B.R. et al., 2003] і орбіто-фронтальній областях, пов'язаних з ВРС-маркерами парасимпатичної активності HF [Matthews S.C. et al., 2004; Winkelmann T. et al., 2017] і RMSSD [Yoo H.J. et al., 2018].

Другий фактор отримує навантаження від ЩСП тета- і дельта-ритмів, а третій – від ЩСП ВРС-маркерів тонуусу вагуса. Відомо про позитивну кореляцію між ЩСП тета-ритму (генерованого передньою поясною корою) в лобних локусах Fz, FCz і Cz- θ та HFnu [Tang Y.Y. et al., 2009]. Popovych I.L. et al. [2013, 2014] виявили кореляцію вагусних маркерів HFnu, HF%, HF, SDNN, RMSSD і pNN₅₀ з ЩСП тета-ритму в локусах Fp1, Fp2, F3, F4, С3, С4, Т4, Р4 і О1, а також дельта-ритму в локусах Т4 і О1.

Останній фактор репрезентує 5 параметрів імунітету. Згідно з концепцією імунологічного гомункулюса Tracey KJ [2007], нервові структури, які проектуються на певні локуси, відповідальні за певні імунні функції, зокрема, регуляцію Т-лімфоцитів (Т5 і/або Т6), активацію В-лімфоцитів пам'яті (Fp1 і/або Fp2), дозрівання дендритних клітин (Т3 і/або Т4), клональну експансію (Р3 і/або Р4,) вивільнення цитокінів імунними компартментами (F3 і/або F4).

Результати, отримані в даному дослідженні, взяті разом з вже опублікованими, дають нам підстави розглядати ентропію відносної ЩСП ЕЕГ цілком релевантним параметром не тільки ЕЕГ, а і нейро-імунного комплексу.

ПОДЯКА. Висловлюю щире вдячність адміністрації, лікарям і лаборантам клінічного санаторію “Молдова” за допомогу в проведенні дослідження.

ВІДПОВІДНІСТЬ СТАНДАРТАМ ЕТИКИ. Тестування пацієнтів проводили відповідно до положень Гельсінської декларації 1975 року, переглянутої та доповненої у 2002 році, та директив Національного комітету з етики наукових досліджень. Під час проведення тестів від усіх учасників отримана інформована згода та вжито всі заходи щодо забезпечення анонімності учасників.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Білошицький П.В., Білошицький С.П. Астрогеофізичні аспекти біоінформації. Космос и биосфера. Партезит; 2003: 131-132.
2. Shannon C.E. Works on the theory of informatics and cybernetics. Moskwa: Inostrannaya literatura; 1963: 329 p.
3. Білошицький П.В., Білошицький С.П., Ключко О.М. Концептуальні основи біоінформації. Космос и биосфера. Партезит; 2005: 141-142.
4. Білошицький П.В. Температура, Інформація, Вода, Анабіоз, Безсмертя. Здоров'я та довголіття. К. 2007: 46-47.
5. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М. Медицина; 1990: 384 с.
6. Юшковська О.Г. Використання теорії інформації для вивчення пристосувальних реакцій в організмі спортсменів. Мед реабілітація курортної фізіотерапії. 2001; 1(25): 40-43.
7. Попович І.Л. Інформаційні ефекти біоактивної води Нафтуса у щурів: модуляція ентропійної, відвернення десинхронізувальної та обмеження дизгармонізувальної дії водно-імерсійного стресу на інформаційні складові нейроендокринно-імунної системи і метаболізму, що корелює з гастропротективним ефектом. Медична гідрологія та реабілітація. 2007; 5(3): 50-70.
8. Попович І.Л. Стреслімітуюча дія біоактивної води Нафтуса за умов хронічного обмежувального стресу у щурів. Медична гідрологія та реабілітація. 2008; 6(3): 128-153.
9. Попович І.Л. Модуляція біоактивною водою Нафтуса нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму за умов хронічного аверсійного стресу у щурів та роль у ній її гіпоосмолярності і органічних речовин. Медична гідрологія та реабілітація. 2008; 6(4): 13-48.
10. Попович І.Л. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на пристосувально-захисні системи осіб з дизадаптованим та імунодисфункцією. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(2): 71-87.
11. Попович І.Л. Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та

лікувальної активності води Нафтуса. К. Комп'ютерпрес; 2011: 300 с.

12. Popovych I.L., Polovynko I.S., Zajats L.M., Mel'nyk O.I. Sexual dimorphism of the neuroendocrine-immune complex and its reactions on chronic stress at rats. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2018; 3(83): 5-17.

13. Костюк П.Г., Івасівка С.В., Філь В.М., Ільницька-Рибич Т.О., Киенко В.М., Флюнт І.С. Фізіологічна активність оздоровлювального напою „Трускавецька кришталева з алое”. Дрогобич. Посвіт; 2007: 144 с.

14. Філь В.М. Амеліорація води „Трускавецька” екстрактом алое. *Медична гідрологія та реабілітація*. 2008; 6(1): 156-162.

15. Флюнт І.С., Чебаненко Л.О., Чебаненко О.І., Киенко В.М., Філь В.М. Експериментальна бальнеофітотерапія. К. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2008: 196 с.

16. Гучко Б.Я. Імунний аккомпанемент поліваріантних постстресових змін атерогенності плазми крові у щурів. *Медична гідрологія та реабілітація*. 2008; 6(4): 73-83.

17. Білас В.Р., Попович І.Л. Роль мікрофлори та органічних речовин води Нафтуса у її модульовальному впливі на нейроендокринно-імунний комплекс та метаболізм. *Медична гідрологія та реабілітація*. 2009; 7(1): 68-102.

18. Чебаненко О.І., Попович І.Л., Чебаненко Л.О. Вступ до інформаційної бальнеології. Вплив біоактивної води Нафтуса курорту Трускавець на інформаційні складові нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму. К. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2011: 373 с.

19. Polovynko I.S., Zayats L.M., Zukow W., Popovych I.L. Neuro-endocrine-immune relationships by chronic stress at male rats. *Journal of Health Sciences*. 2013; 3(12): 365-374.

20. Козьявкіна О.В., Козьявкіна Н.В., Гоженко О.А., Гоженко А.І., Баріляк Л.Г., Попович І.Л. Біоактивна вода Нафтуса і нейроендокринно-імунний комплекс. К. ЮНЕСКО-СОЦІО; 2015: 349 с.

(повний Список літератури налічує 64 найменування, знаходиться у редакції)

Робота надійшла в редакцію 23.04.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.61-006.6-02-036.22

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3976550>

*С. М. Пасічник¹, Ю. О. Мицик¹, М. С. Пасічник¹, О. Е. Личковський¹, А. Ц. Боржієвський¹,
А. І. Гоженко²*

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА СМЕРТНОСТІ НА РАК НИРКИ В УКРАЇНІ

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

²Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту
МОЗ України», м. Одеса

Summary. Pasichnyk S. M.¹, Mytsyk Y. O.¹, Pasichnyk M. S.¹, Lychkovsky A. E.¹, Borzhievsky A. T.¹, Gozhenko A. I.² **ANALYSIS OF THE DYNAMICS IN THE RATES OF KIDNEY CANCER MORBIDITY AND MORTALITY IN UKRAINE.** – ¹*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv 79010, Ukraine, pasichnykdoctua@gmail.com;* ²*Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport, Odessa; e-mail: medtrans2@rambler.ru.* Kidney cancer (KC) **accounts** for about 12% of all malignancies in men. Over the last 10 years,

© Пасічник С. М., Мицик Ю. О., Пасічник М. С., Личковський О. Е., Боржієвський А. Ц., Гоженко А. І.

there has been a significant increase in the incidence of this tumor, as evidenced by statistics. **Purpose.** The purpose of the study: to analyze the dynamics of morbidity and mortality due to the PC in Ukraine and its regions in recent years. **Materials and methods.** An analysis of the dynamics of changes in morbidity and mortality in the renal cell carcinoma (RCC) in Ukraine. The data of the Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine in the period from 1999 to 2018 were studied and analyzed. **Results.** The dynamics of incidence of RCC in the period from 1999 to 2018 was analyzed. The results obtained testify to their growth both in Ukraine as a whole and in each separate region. In 1999, the incidence rate (Ukrainian standard) for RCC in Ukraine was 8.1 and in 2018 - 12.3. Analysis of the dynamics of mortality rates due to RCC in 1999-2018 showed a clear trend towards their growth in Ukraine as a whole and in each region. In 1999, the death rate (Ukrainian standard) due to RCC in Ukraine changed from 4.1 to 4.8 in 2018. **Conclusions.** The results of the study indicate a clear trend towards an increase in morbidity and mortality in patients with RCC in Ukraine and its regions in the period from 1999 to 2018. Throughout the observation period, morbidity and mortality rates in patients with RCC in Ukraine and its regions were higher in men than in women.

Key words: kidney cancer, renal cell carcinoma, morbidity, mortality

Реферат. Пасечник С. Н., Мицик Ю. О., Пасечник Н. С., Личковский А. Э., Боржиевский А. Ц., Гоженко А. И. **АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ РАКОМ ПОЧКИ В УКРАИНЕ.** Рак почки занимает 10 место среди злокачественных заболеваний. Заболеваемость почечно - клеточным раком (ПКР) зависит от возраста и достигает максимума у пациентов до 70 лет. В последние годы наблюдается ростом уровня заболеваемости и смертности обусловленной ПКР. **Цель:** провести анализ динамики изменений показателей заболеваемости и смертности от ПКР в Украине и ее регионах в период с 1999 по 2018 годы. **Материалы и методы.** Исследованы и проанализированы данные Бюллетеня Национального канцер-реестра Украины с 1999 по 2018 годы. **Результаты.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о росте заболеваемости ПКР как в Украине в целом, так и в каждой отдельной области. В 1999 г. показатель заболеваемости (украинский стандарт) ПКР в Украине составил 8,1 в 2018 г. - 12,3. Анализ динамики показателей смертности от ПКР в исследуемый период имеет четкую тенденцию к росту как по стране в целом и в каждой отдельной области. В 2018 г. показатель смертности (украинский стандарт) вследствие ПКР изменился с 4,1 (1999) до 4,8. **Выводы.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о четкой тенденции к росту показателей заболеваемости и смертности у больных ПКР в Украине и ее областях в анализируемый период. В течение всего периода наблюдения показатели заболеваемости и смертности у больных ПКР были выше у мужчин.

Ключевые слова: рак почки, почечно-клеточный рак, динамика заболеваемости и смертности

Реферат. Пасічник С. М., Мицик Ю. О., Пасічник М. С., Личковський О. Е., Боржієвський А. Ц., Гоженко А. І. **АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНІСТІ ТА СМЕРТНОСТІ НА РАК НИРКИ В УКРАЇНІ.** Рак нирки займає 10 місце за рівнем захворюваності серед усіх злоякісних захворювань. Захворюваність нирково – клітинним раком залежить від віку й досягає максимуму до 70 років. В останні роки спостерігається зростанням рівня захворюваності та смертності від НКР. **Мета.** Провести аналіз динаміки змін показників захворюваності та смертності на НКР в Україні та її регіонах у період з 1999 по 2018 роки. **Матеріали і методи.** Досліджено та проаналізовано данні Бюлетеню Національного канцер-реєстру України у період з 1999 по 2018 роки. **Результати.** Результати досліджень, що проведені, свідчать про зростання як в Україні в цілому, так і у кожній окремій області захворюваності та смертності від НКР. У 1999 р. показник захворюваності (український стандарт) на НКР становив 8,1 а в 2018 р. – 12,3. У 1999 р. показник смертності (український стандарт) внаслідок НКР в Україні змінився із 4,1 до 4,8 у 2018 р. **Висновки.** Результати проведеного дослідження свідчать про чітку тенденцію до зростання показників захворюваності та смертності у хворих на НКР в Україні та її областях у період з 1999 по 2018 р. р. Протягом усього періоду спостереження

показники захворюваності та смертності у хворих на НКР в Україні та в її областях у чоловіків були вищими ніж у жінок.

Ключові слова: рак нирки, нирково-клітинний рак, динаміка захворюваності та смертності

Вступ. Рак нирки (РН) займає 10 місце за рівнем захворюваності серед усіх злоякісних новоутворень. Захворюваність нирково – клітинним раком залежить від віку й досягає максимуму у пацієнтів до 70 років. За даними ВООЗ щорічно у всьому світі діагностується близько 273 500 випадків нирково – клітинного раку (НКР), з них 169 000 випадків у чоловіків та 104 500 – у жінок, це становить 2,2% від усієї захворюваності на рак у дорослих [1, 3]. В останні роки спостерігається зростання рівня захворюваності у чоловіків та зменшення рівня смертності від НКР. У чоловічій популяції РН зустрічається у 1,5 рази частіше, займаючи 8-е місце в структурі захворюваності (4,2%) та 10-е в структурі смертності (3,6%). У віковій категорії 30-54 роки серед чоловіків переважають злоякісні новоутвори легень (12,1%), немеланомні ЗН шкіри (8,5%) та нирки (6,4%) [2, 4, 5]. У структурі жіночої захворюваності РН посідає третє місце у віковій категорії 0 - 17 років (7,5%) та не відіграє суттєвої ролі у формуванні показника смертності. Україна знаходиться серед держав з високим рівнем захворюваності на рак. Щорічно близько 65 тисяч осіб помирають від раку, а 140 тисяч дізнаються про свою хворобу [6]. Максимального рівня показник захворюваності на РН як у чоловіків, так і у жінок досягає у віці 65-69 років, показник смертності – у віці 70-74 роки. В Україні тенденції щодо захворюваності на НКР впродовж останніх 17 років, на жаль, відповідають загальносвітовим. Так, щорічно в нашій державі вперше діагностується близько 5500 випадків НКР (3300 чоловіків і 2200 жінок). В 2015 р. За даними Національного Канцер-реєстру грубий показник захворюваності на НКР зріс із 8 на 100 тис. населення у 1999 р. до 13,2 на 100 тис. у 2013 р. (39,39%) і впродовж 2014 - 2016 р.р. залишається на високому рівні, в межах 11,9-12,5 [6].

Беручи до уваги вищесказане, проведення моніторингу та аналіз динаміки змін показників захворюваності та смертності на РН за останні роки, в Україні та її регіонах має надзвичайно важливе значення для сучасної онкології.

Мета. Провести аналіз динаміки змін показників захворюваності та смертності на НКР в Україні та її регіонах у період з 1999 по 2018 роки.

Матеріали і методи. Проведено аналіз динаміки змін показників захворюваності та смертності на НКР в Україні. Досліджено та проаналізовано дані Бюлетеню Національного канцер-реєстру України у період з 1999 по 2018 роки. В роботі було проаналізовано такі показники, як грубі (звичайні) індекси захворюваності та смертності - кількість нових випадків захворювань на злоякісні новоутворення (або, відповідно, випадків смерті від злоякісних новоутворень), які відбулися в популяції протягом року, віднесена до середньої чисельності цієї популяції в тому самому році, виражена через показник на 100 тис. населення; стандартизовані за віком показники захворюваності та смертності – показник захворюваності (смертності) населення, розрахований за віковою структурою «стандартного населення» для нівелювання відмінностей у віковому розподілі різних популяцій. За стандартні населення тут вибрані: широко вживаний для порівняння показників між країнами світу *світовий стандарт населення*, а також *український стандарт населення*, обрахований на основі вікової структури населення України [5].

Результати і їх обговорення

В результаті проведеного аналізу грубого та стандартизованого показників захворюваності на НКР в Україні за 1999-2018 роки було констатовано тенденцію до зростання обох показників. Так у 1999 р. грубий показник захворюваності на НКР складав 8, у 2004 р. – 9,8, у 2005 р. – 10,3, у 2006 р. - 10,3, у 2007 р. – 11,1, у 2008 р. – 11,5, у 2009 р. – 11,2, у 2010 р. – 11,9, у 2011 р. – 12,3, у 2012 р. – 12,8, у 2013 р. – 13,2, у 2014 р. – 12,5, у 2015 р. – 12,7, у 2016 р. – 12,9, у 2017 р. – 13,3, у 2018р. - 13,4. При цьому грубий показник захворюваності був в середньому в 1,6 разів вищий у чоловіків, ніж у жінок.

При аналізі динаміки змін стандартизованого показника захворюваності (український стандарт) на НКР в Україні та в її областях впродовж 1999-2018 років було встановлено його невинне зростання у порівнянні із попередніми роками. Так у 1999 р. він становив

8,1, у 2004 р. – 9,4, у 2005 р. – 9,8, у 2006 р. – 9,8, у 2007 р. – 10,8, у 2008 р. – 11,2, у 2009 р. – 10,82, у 2010 р. – 11,2, у 2011 р. – 11, у 2012 р. – 12,1, у 2013 р. – 12,3, у 2014 р. – 11,7, у 2015 р. – 11,9, у 2016 – 11,9, у 2017 р. – 12,2, у 2018 р. – 12,3.

Подібна динаміка спостерігалась у зміні стандартизованого показника (світовий стандарт) захворюваності на НКР: у 1999 р. він склав 5,6, у 2004 р. – 6,5, у 2005 р. – 6,8, у 2006 р. – 6,7, у 2007 р. – 7,4, у 2008 р. – 7,6, у 2009 р. – 7,34, у 2010 р. – 7,6, у 2011 р. – 7,8, у 2012 р. – 8,1, у 2013 р. – 8,3, у 2014 р. – 8,1, у 2015 р. – 8,1, у 2016 р. – 8,1, у 2017 р. – 8,2, у 2018 р. – 8,3. При цьому, даний показник був майже в 2 рази вищий у чоловіків, ніж у жінок. Динаміка змін грубого та стандартизованих показників захворюваності (український стандарт, світовий стандарт) на НКР та їх особливості у чоловіків та жінок відображені на рис. 1.

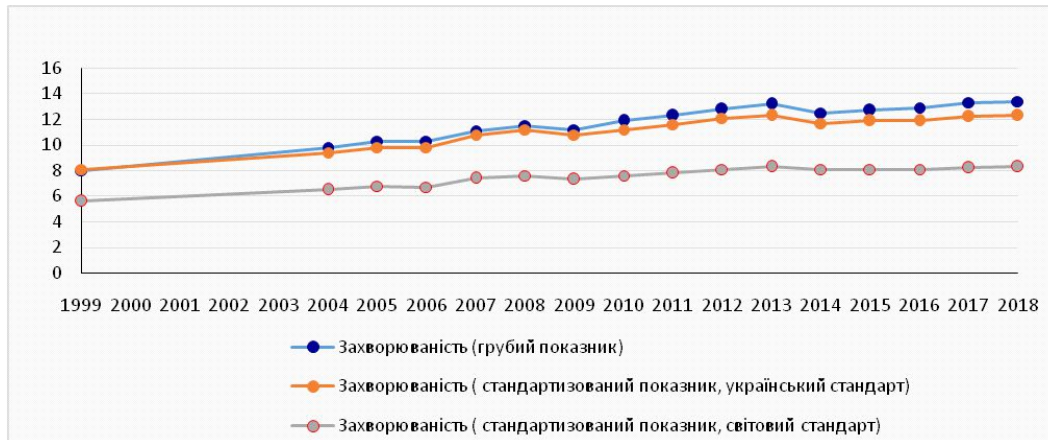


Рис. 1. Динаміка змін грубого та стандартизованого показників захворюваності (український стандарт, світовий стандарт) на НКР в Україні впродовж 1999-2018 років.

Аналіз динаміки змін грубого показника смертності внаслідок НКР в Україні продемонстрував його зростання у порівнянні із попередніми роками: у 1999 р. він становив 4,3, у 2004 р. – 5,1, у 2005 р. – 4,9, у 2006 р. – 5,1, у 2007 р. – 5,4, у 2008 р. – 5,3, у 2009 р. – 5,32, у 2010 р. – 5,5, у 2011 р. – 5,4, у 2012 р. – 5,5, у 2013 р. – 5,5, у 2014 р. – 5,5, у 2015 р. – 5,4, у 2016 – 5,7, у 2017 р. – 5,4, у 2018 р. – 5,2. У чоловіків цей показник був у середньому у 2,2 рази вищий ніж у жінок. У період із 1999 до 2010 року спостерігалось зростання показника смертності (грубий показник) з приводу НКР. З 2010 до 2015 рік, не спостерігалось суттєвих змін вищезгаданого показника. У період з 2015 по 2018 роки, після незначного підвищення показник смертності дещо знизився. Аналізуючи динаміку змін стандартизованого показника смертності (український стандарт) на НКР в Україні та в її областях впродовж 1999-2018 років було виявлено відносно не значне зростання вищезгаданого показника за весь період дослідження. Проте, у 2016 р., спостерігалось досить значне підвищення показника до 5,3. У 1999 р. він становив 4,1, у 2004 р. – 4,8, у 2005 р. – 3,0, у 2006 р. – 4,9, у 2007 р. – 5,2, у 2008 р. – 5,1, у 2009 р. – 5,1, у 2010 р. – 5,2, у 2011 р. – 5,1 у 2012 р. – 12,1, у 2013 р. – 5,1, у 2014 р. – 5,1, у 2015 р. – 5,0, у 2016 – 5,3, у 2017 р. – 4,9, у 2018 р. – 4,8. Стандартизований показник смертності з приводу НКР (світовий стандарт) у період із 1999 до 2018 року, у 1999 р. він склав 2,8, у 2004 р. – 3,2, у 2005 р. – 3, у 2006 р. – 3,1, у 2007 р. – 3,3, у 2008 р. – 3,3, у 2009 р. – 3,2, у 2010 р. – 3,2, у 2011 р. – 3,1, у 2012 р. – 3,2, у 2013 р. – 3,2, у 2014 р. – 3,2, у 2015 р. – 3,1, у 2016 – 3,2, у 2017 р. – 3,0, у 2018 р. – 2,9. При цьому, даний показник був майже в 3,2 рази вищий у чоловіків, ніж у жінок. Динаміка змін грубого та стандартизованого показників смертності (український стандарт, світовий стандарт) внаслідок НКР впродовж 1999-2018 років відображені на рис. 2.

Таблиця 1

Динаміка змін стандартизованого показника захворюваності (український стандарт) на РП в Україні та в її областях впродовж 1999-2018 років

Захворюваність	1999	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Україна	8,1	9,4	9,8	9,8	10,8	11,2	10,82	11,2	11	12,1	12,3	11,7	11,9	11,9	12,2	12,3
АР Крим		8,9	10,3	9	9,2	9,5	10,23	11,3	9	12,8	12					
Вінницька	5,6	8,6	10,7	8,8	11,7	9,3	10,85	13,1	10,6	11,4	11	13,4	12,1	12	11,1	11,6
Волинська	7,2	9,8	9,6	11,2	10,7	8,5	13,51	11,6	8,9	12,5	14,5	12,1	16,2	14	16,4	15,8
Дніпропетровська	8,9	9,8	10	10,2	10,7	11,5	11,51	11,3	9,7	12,5	11,7	10,4	11,4	11,8	13,3	11,1
Донецька	8,6	8,3	8,4	9,2	10,1	10,6	9,61	10,5	10,8	10,9	11,4					
Житомирська	6,8	9,1	10,7	11,6	9,8	12	9,84	10,6	9	13,2	12,5	12,9	12,1	11,2	11,5	10,6
Закарпатська	5	6,4	8,2	7,5	7,4	9	7,91	8,4	7,8	7,7	10,4	8,1	7,2	7,1	9,8	10,9
Запорізька		8,6	9,8	9	11,8	14,9	11,09	12,4	12,5	12,4	13,7	11,2	11,5	11,4	12,1	14,4
Івано-Франківська	6,3	8,1	8,7	9,3	9,9	10,5	8,8	9,4	10,6	11,3	10,9	11,4	11,5	8,9	9,3	9,9
Київська	7,7	8,8	9,6	9,9	10,7	10,4	11,01	10,5	11,1	12,3	12,2	12,7	11,3	12,5	13,4	12,7
Кіровоградська	6,5	9,4	9,6	9,7	11,9	11,5	13,51	11,6	15,6	13,8	13	13,5	13	14,5	13,5	13,4
Луганська	6,3	9,9	9	8,5	9,9	10,5	10,09	10,4	9,4	9,7						
Львівська	7,5	10	8,9	9,1	10,1	11,4	10,98	12,1	13,2	12,1	11,5	11,6	13,2	12	13,5	11,9
Миколаївська	8,4	10,3	10,9	11,6	10,9	12,6	11,2	10,9	10,1	14	11,8	12,6	10,5	12,1	11,5	12,2
Одеська	9	9,8	9,7	9,8	11,4	10,4	12,12	11,7	13,9	11,1	11,7	12	13,5	11,3	11,0	10,3
Полтавська	9,6	9,9	12,4	11,1	11,4	12,7	10,75	11,4	9,6	13,7	15,1	12,3	12	12,9	12	11,5
Рівненська	8,9	13	12,1	11,3	12,2	16,2	12,33	12,2	7,6	13,7	14,6	12,9	13,2	14,4	14,4	14,7
Сумська	7,7	8,8	10,1	9,8	12,1	10,4	12,59	11,6	11,1	15,5	14,2	13,5	16,8	16,1	11,4	13,1
Тернопільська	8	10,6	8,8	8,8	10,2	11,1	8,25	9,7	8,4	11,7	11,5	10	10,2	11,1	11,1	10,7
Харківська	12	9,3	10,4	10,4	12,5	11,6	10,64	10	12,7	13,2	12,2	12,4	10,3	11,8	12	14,9
Херсонська	7,1	8,8	11	9,7	10,6	12,3	10,84	12,6	10,9	11,6	11,1	12,5	10,6	11,0	12,6	11,8
Хмельницька	8,6	6,9	9,4	10,1	10,6	10,7	11,4	12,5	10,4	11,5	14,6	11,4	12,4	11,2	12,6	14
Черкаська	7,9	9,6	10,2	8,9	10,6	11	8,79	11,7	13	10,1	10,7	9	11	11,9	11,2	13,1
Чернівецька	7,6	6,6	6,2	6,7	9,4	8,4	10,51	7,4	12,3	7,6	9,7	7,9	8	7,2	6,1	8
Чернігівська	13,5	7,7	7,8	11	10,4	9,6	11,24	11,2	9,4	12,2	11,7	11,9	12	14,3	15,4	11,9



Рис. 2. Динаміка змін грубого та стандартизованого показників смертності (український стандарт, світовий стандарт) з приводу НКР в Україні впродовж 1999-2018 років.

Рейтинг областей України за стандартизованим показником захворюваності (український стандарт) на НКР у 2018 році, розподілявся наступним чином: Волинська – 15,8; Харківська – 14,9; Рівненська – 14,7; Запорізька – 14,4; Хмельницька – 14,0; Кіровоградська – 13,4; Сумська – 13,1; Черкаська – 13,1; Київська – 12,7; Миколаївська – 12,2; Львівська – 11,9; Чернігівська – 11,9

Проводячи оцінку динаміки змін показників смертності із приводу НКР (український стандарт) у різних регіонах України було встановлено, що найвищі рівні летальності спостерігались у Полтавській – 6,5; Рівненській – 6,3; Хмельницькій – 5,9; Черкаській – 5,7; Чернігівській – 5,6; Волинській – 5,5; Харківській – 5,5; Сумській – 5,4; Київській – 5,3; Житомирській – 5,1 та Івано-Франківській – 5,0 областях.

Дещо нижчий показник смертності з приводу НКР у 2018 році був у Запорізькій – 4,8; Кіровоградській – 4,8; Херсонській – 4,8; Дніпропетровській – 4,6 та Вінницькій – 4,4. Найнижча смертність із приводу НКР була виявлена у Закарпатській – 4; Тернопільській – 4; Львівській – 3,5; Одеській – 3,5; Чернівецькій – 3,4; Миколаївській – 2,5 областях (табл. 2).

Показники захворюваності та смертності у хворих на НКР в 2018 році у різних областях України представлена на рис. 3 та 4.

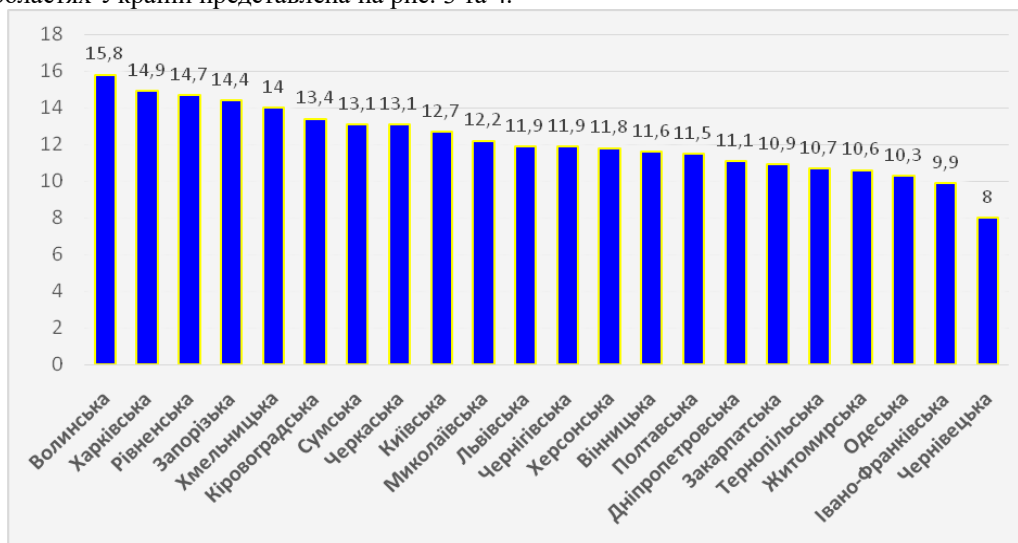


Рис. 3. Рейтинг областей України за стандартизованим показником захворюваності (український стандарт) на НКР у 2018 році

Таблиця 2

Динаміка змін стандартизованого показника смертності (український стандарт) з приводу РП в Україні та в її областях впродовж 1999-2018 років

Смертність	1999	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Україна	4,3	3,2	3	4,9	5,2	5,1	5,11	5,2	4,6	5,1	5,1	5,1	5	5,3	4,9	4,8
АР Крим		2,5	2,3	4,1	3,7	3,9	3,75	4,7	3,3	4	4,2					
Вінницька	3,8	2,3	3	5,1	5,1	4	5	4,3	4,6	5,3	5,1	5,7	5,8	5,9	5,6	4,4
Волинська	3,8	3,6	3,8	5,4	4,8	4,7	5,8	6	3,3	4,6	6,9	4,5	6	5,6	6,3	5,5
Дніпропетровська	4,6	3	3,3	5,4	5,7	5,8	4,55	5,2	4,7	5	4,4	5,1	5	5,5	6,2	4,6
Донецька	5,2	3,5	2,8	4,9	4,8	5,1	5,13	5,9	4,8	5,2	4,9					
Житомирська	3,8	3,5	3,5	5,5	6,5	4,8	4,71	5,6	5,2	5,6	6,4	4,2	5,1	5,7	4,7	5,1
Закарпатська	3,4	2,3	3	4,4	3,1	4,8	4,51	4,4	2,8	4,2	4,9	3,5	3,6	4,7	5,7	4
Запорізька		3,1	3	4,6	6,3	6,2	6,52	6	5,9	7	5,9	4,8	4,6	5,8	4,9	4,8
Івано-Франківська	3,2	2,9	2,8	4,5	4,6	4,2	5	4,1	5,6	4,7	5,3	4,9	5,9	6	4,2	5
Київська	4	3,2	2,6	4,6	5,7	5,2	5,45	4,9	4,9	4,9	5	5,1	5,5	5,3	5,1	5,3
Кіровоградська	3,5	3,4	3,1	3,8	5,4	5,7	5,45	5,7	5,1	5	6,3	6,5	4,7	5,3	4,8	4,8
Луганська	3,7	3,3	3,9	4,7	5,5	5,2	5,84	6,2	4,5	5						
Львівська	4,2	3,3	2,7	4,6	4,3	4,4	4,94	4,3	4,3	4,9	5,3	5	4,6	5,4	4,3	3,5
Миколаївська	4,4	2,9	2,6	3,9	4,7	7,5	6,26	4,9	4,1	5,8	5,2	4,4	3,2	4,9	4,1	2,5
Одеська	5,5	2,8	2,8	4,6	5,4	5,3	4,38	5	4,3	3,7	4,1	4,2	4,3	4,2	3,8	3,5
Полтавська	4,1	3,2	4,6	5,7	5,3	6,3	6,01	5,1	5	5,9	6,6	5,6	6,4	5,6	5,3	6,5
Рівненська	4	4,2	4,4	5,9	5,1	7,9	5,46	6,7	4,9	6	6	6,8	5,5	6,2	5,5	6,3
Сумська	4	3,4	3,1	6,1	4,7	5,4	5,27	5,8	5,5	6	5	5,9	6,3	6,9	5,1	5,4
Тернопільська	4,5	3,6	2,6	4,8	5,4	5,2	5,23	5,1	5,5	5,9	5	4,7	5,8	5,8	5	4
Харківська	6,3	3,1	2,5	4,6	5	4,9	4,78	4,2	5,1	5,5	5,2	6,2	5,1	5,1	5,2	5,5
Херсонська	3,2	3,8	3,3	4,8	5,1	3,7	4,68	5,5	4,7	5,1	6,1	5,2	4,2	4,3	3,7	4,8
Хмельницька	3,2	2,9	2,7	4,5	5,3	4,9	3,89	4,5	5,2	5	4,5	5,7	5,2	4,7	5,6	5,9
Черкаська	3,7	2,8	2,8	5,8	5,6	4,8	5,53	4,6	4,3	4	4,5	3,9	5,1	5,2	4,7	5,7
Чернівецька	4,3	2,2	2,4	2,9	4,9	3,8	4,76	5	5,2	4,2	3,9	5,8	4,2	4,4	3,7	3,4
Чернігівська	6,2	3	2,8	4,7	5,6	4,2	4,97	4,5	3,8	5	4,8	4,6	5,2	4,6	4,5	5,6

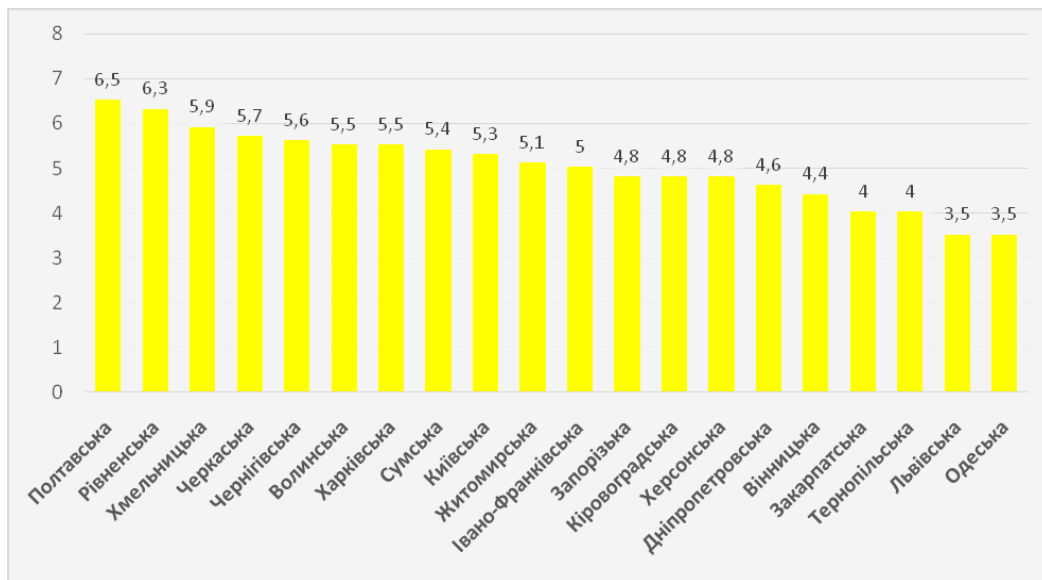


Рис. 4. Рейтинг областей України за стандартизованим показником смертності (український стандарт) на НКР у 2018 році.

Висновки

- Проведений аналіз динаміки змін показників захворюваності на НКР у 1999-2018 роках продемонстрував їх зростання як в Україні в цілому, так і у кожній окремій області. Так, захворюваність (грубий показник) на НКР в Україні у 1999 році становила 8 й зросла до 13,4 в 2018 р. При цьому у чоловіків даний показник перевищував жіночий в середньому в 1,6 рази.

- Оцінка зміни стандартизованого показника захворюваності (український стандарт) на НКР в Україні та в її областях у період з 1999 по 2018 рік, засвідчує неспинне його зростання. Так у 1999 р. він становив 8,1, а у 2018 р. – зріс до 12,3.

- У період з 1999 по 2018 р. р. спостерігалась чітка тенденція до зростання показників смертності внаслідок НКР по Україні в цілому та у кожній окремій області. У 1999 р. - смертність (грубий показник) внаслідок НКР в Україні становив 4,3 а в 2018 р. – 5,2. У чоловіків даний показник був майже у 2,2 рази вищий ніж у жінок.

- Динаміка змін стандартизованого показника смертності (український стандарт) на НКР в Україні та в її областях у період з 1999 по 2018 рік, засвідчує незначне його зростання у період спостереження. Так у 1999 р. він становив 4,1, а у 2018 р. – зріс до 4,8. Вище згаданий показник був майже в 3 рази вищий у чоловіків, ніж у жінок.

- Результати проведеного дослідження свідчать про чітку тенденцію до зростання показників захворюваності та смертності у хворих із НКР в Україні та її областях у період з 1999 по 2018 роки. Протягом усього періоду спостереження показники захворюваності та смертності у хворих із НКР в Україні та в її областях у чоловіків були вищими ніж у жінок.

- Зростання захворюваності та смертності у хворих із НКР спонукає до більш ретельного перегляду протоколів обстеження та лікування вищезгаданого контингенту хворих.

Література:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S., Mathers C., et al Globocan 2012 v.1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IAR Cancerbase No. 11 Lion, France: International Agency for research on cancer; 2013

2. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infection in 2012: a synthetic analysis. Lancet Glob. Health. 2016 Sep; 4(9):e609-16. doi:10.1016/S2214-109X(16)30143-7.

3. Мищик Ю.О. Динаміка показників захворюваності та смертності від раку нирки в Україні: сучасний стан проблеми. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука/ Листопад 2015 С. 77 – 82 DOI: 10.11603/2414-4533.2015.2.5270

4. GloecklerRies LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist*. 2003;8(6):541–52.

5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69–90.

6. Рак в Україні, 1999–2019. Бюл. нац. канцер-реєстру України. Київ, 2020; (№10-21): 49–50.

Робота надійшла в редакцію 10.04.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616-005.1-08: 616-092.9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3976552>

І. В. Савицький, Р. С. Вастьянов, С. В. Руснак, О. Ф. Дзыгал, О. П. Наговицин

ФАКТОР ВІЛЛЕБРАНДА ЯК ДІАГНОСТИЧНИЙ МАРКЕР КРОВОВТРАТ ПРИБРОЖНО-ТРАНСПОРТНОМУ ТРАВМАТИЗМІ

Одеський національний медичний університет, Україна

Summary. Savytskyi I. V., Vast'yanov R. S., Rusnak S. V., Dzygal O. F., Nahovitsyn O. P. **VON WILLEBRAND FACTOR AS DIAGNOSTIC MARKER OF BLOOD LOSS AT THE ROAD TRAFFIC INJURIES.** - *Odessa National Medical University, Ukraine; e-mail: farmakod@ukr.net.* Road traffic injuries today are a topical issue both from medical and social point of view. Ukraine ranks first among European countries by level of mortality in road traffic accidents with lethality of 22,1%. **The objective:** to develop diagnostic method of blood loss volume estimation under road traffic injuries. We measured the activity of von Willenbrand factor (WF) in blood plasma to determine the volume of blood loss. Activity of the bleeding was uneven, main part of blood loss was observed during 0 - 27 s. Total volume of bleeding was 4.82 (77.7%) ml at this interval, in the next interval (28 - 300 s), the activity of the bleeding decreased to 1.38 (28.3%) ml. At the first stage of bleeding to 77.7%, the blood volume (BV) deficiency increased to 25.3%, and WF up to 59.8%. In the second stage, with a loss of 28,3%, the deficit increases by 7.2%, and the level of plasma WF increased to 11.1%. In general, the BV deficiency reached 32.5%, while WF was 70.9%. That is, the difference between hemodynamic and coagulation mechanisms was set at 38.4%. At the peak of the blood loss the difference was 34.5%. Correlation coefficient of WF, blood loss volume and BV deficit is 0.69.

Key words: Road traffic injuries, blood loss, von Willebrand factor.

Реферат. Савицький І. В., Вастьянов Р. С., Руснак С. В., Дзыгал А. Ф., Наговицин А. П. **ФАКТОР ВІЛЛЕБРАНДА КАК ДІАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР КРОВОПОТЕРЬ ПРИБРОЖНО-ТРАНСПОРТНОМУ ТРАВМАТИЗМЕ.** Дорожно - транспортний травматизм являється актуальною медико - соціальною проблемою. Україна займає перше місце серед європейських країн по рівню летальності при ДТП. Цель работы: предложить метод диагностики объема кровопотери при дорожно-транспортном травматизме. Для установления объема кровопотери мы определяли активность фактора Вилленбранда (ФВ) в плазме крови. Активность кровотечения была не равномерной, основная часть кровопотери наблюдалась в промежутке 0 - 27 с. Общий размер

кровотечення становив на цьому проміжку 4,82 (77,7%) мл, на наступному проміжку (28 - 300 с), активність кровотечення упала до рівня - 1,38 (28,3%) мл. На першій волні кровотечення (до 77,7%), дефіцит ОЦК збільшується до 25,3%, рівень ФВ – до 59,8%; на другій стадії при крововтраті 8,3% дефіцит збільшується на 7,2%, а ФВ плазми становить 11,1%. При порівнянні процентних змін в цілому дефіцит ОЦК становить 32,5%, а активність ФВ - 70,9%, т. е. різниця між гемодинамічними та коагуляційними механізмами становить 38,4%. На піку кровотечення вона становила 34,5%. Коефіцієнт кореляції ФВ, крововтрати і дефіциту ОЦК становить 0,69.

Ключові слова: Дорожно-транспортний травматизм, діагностика, крововтрата, фактор Віленбранда.

Реферат. Савицький І. В., Вастьянов Р. С., Руснак С. В., Дзигал О. Ф., Наговіцин О. П. **ФАКТОР ВІЛЛЕБРАНДА ЯК ДІАГНОСТИЧНИЙ МАРКЕР КРОВОТРАТ ПРИ ДОРОЖНЬО-ТРАНСПОРТНОМУ ТРАВМАТИЗМІ.** Дорожно-транспортний травматизм на сьогоднішній день є актуальною медико-соціальною проблемою. Україна займає перше місце серед європейських країн за рівнем летальності при ДТП. Мета роботи: запропонувати метод діагностики об'єму крововтрати при дорожно-транспортному травматизмі. Визначали активність фактора Віленбранда (ФВ) в плазмі крові задля встановлення об'єму крововтрати. Активність кровотечі була не рівномірною, основна частина крововтрати спостерігалась протягом 0 – 27 с. Загальний обсяг кровотечі становив на цьому проміжку – 4,82 (77,7 %) мл, на наступному проміжку від 28 – 300 с, активність кровотечі значно впала до рівня – 1,38 (28,3 %) мл. На першій стадії кровотечі до 77,7 %, дефіцит ОЦК збільшується до 25,3 %, а рівень ФВ - до 59,8 %; на другій стадії при крововтраті на 28,3 % дефіцит лише збільшується на 7,2 %, а рівень ФВ у плазмі підвищується до 11,1 %. При порівнянні відсоткових змін в цілому дефіцит ОЦК становив 32,5 %, а активність ФВ - 70,9 %; різниця між гемодинамічними та коагуляційними механізмами становила 38,4 %; на піку кровотечі різниця дорівнювала 34,5 %. Коефіцієнт кореляції ФВ, розміра крововтрати і дефіциту ОЦК становить 0,69.

Ключові слова: Дорожно-транспортний травматизм, діагностика, крововтрата, фактор Віленбранда.

Вступ. Дорожно-транспортний травматизм на сьогоднішній день є актуальною проблемою як з медичної так і соціальної точки зору [1, 2]. За економічними розрахунками на відшкодування наслідків витрачається близько 6,5 млрд. дол. США кожного року. За прогнозами експертів до 2030 року кількість летальних випадків щорічно буде сягати 3 млн осіб, та в той же час число травм середнього та важкого ступеню тяжкості 7,4 млн випадків кожного року [3, 4].

Україна займає перше місце серед європейських країн за рівнем летальності при ДТП. Для порівняння, в Європі цей показник встановлений на рівні 5,1 %, а в Україні 22,1 % [5].

Незважаючи на інтенсивний розвиток реанімаційної та хірургічної допомоги хворим, лідируючою причиною летальності залишається гостра кровотеча з розвитком геморагічного шоку та на тлі травматичного шоку [6].

Методами, які використовуються на даний час, не можливо точно встановити важкість кровотечі. Саме це в подальшому негативно впливає на об'єктивну загальну оцінку важкості хворих та подальшу тактику лікування патологічного стану.

Мета роботи: запропонувати метод діагностики об'єму крововтрати при дорожно-транспортному травматизмі. Показати в експериментальних умовах ефективність запропонованого методу.

Матеріали та методи Дослідження було проведене на 44 щурах лінії Wistar обох статей у віці від 8 до 14 місяців, вагою 180 – 300 г.

Моделювання травми здійснювали наступним чином. Механічно фіксували щура до твердої поверхні так, щоб корпус, голова та нижня кінцівка, на яку буде наноситись травма, були нерухомими. Пошарово проводили місцеву, інфільтраційну анестезію від шкіри та підшкірно-жирової клітковини до окістя стегнової кістки, тим самим не пошкоджуючи великі магістральні судини та стегновий нерв. Топографічно знеболення виконували на

рівні верхньої третини стегна. Препаратом вибору для анестезії слугував 2 % розчин Lidocaini в разовій дозі 0,5 мл на тварину. Знеболення проводили шприцом місткістю 2,0 мл з розміром ін'єкційної-голки 0,7×38 мм [7].

Після появу ознак місцевої анестезії, секційним ножом одномоментно, гільйотинним способом пересікають: шкіру, підшкірно-жирову клітковину, поверхневу фасцію, м'язи, судинно-нервовий пучок, окістя та кістку. Після проведення розтину кінцівка повністю повинна ампутуватись, не утримуючись на м'язовому чи шкірному лоскоті з медіальної поверхні нижньої кінцівки.

Протягом експерименту тваринам не застосовували тимчасових й остаточних методів локального або генералізованого гемостазу з метою максимального наближення до клінічної ситуації. Тварин виводили з експерименту шляхом евтаназії яка досягалась шляхом введення тіопенталу натрію (100 мг/кг) на 300-й секунді від моменту отримання травми.

Вміст ФВ в плазмі крові оцінювали методом, за здатністю фактора викликати аглютинацію тромбоцитів у присутності антибіотика ристоцетину (ристоміцину). Дану методику відтворювали за допомогою набору реагентів «РЕНАМ» на оптичному агрегометрі.

Результати досліджень обробляли статистично з використанням однофакторного дисперсійного аналізу. Достовірною вважали різницю при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження. Після отримання травми в усіх тварин виникала кровотеча з великих магістральних судин (arteria et venae femoria profunda) та малих по всій поверхні рани. Кровотеча спостерігалась у всіх топографічних шарах нижньої кінцівки.

При розрахунку об'єму циркулюючої крові (ОЦК) за стандарт брали загальноприйняту формулу у розмірі 7,8 % від загальної маси. Отже, при середній масі $244,2 \pm 68,8$ г тварини фактичний розмір ОЦК – $19,05 \pm 5,37$ мл.

Фактична крововтрата в експерименті – $6,2 \pm 0,01$ мл. Це становить – 32,5 % від ОЦК. Тобто, 12,85 (67,5%) мл все таки залишилось в організмі.

Активність кровотечі була нерівномірною, основна частина крововтрати спостерігалась в проміжку з 0 – 27 с. Загальний об'єм кровотечі становив на цьому проміжку – 4,82 (77,7 %) мл, на наступному проміжку від 28 – 300 с, активність кровотечі значно впала до рівня – 1,38 (28,3 %) мл.

Рівень ФВ в нормі коливається в межах 80 – 120 %. В середньому в дослідженні рівень взято за 100 %. При компенсованій стадії кровотечі яка досягає рівня 15 % дефіциту ОЦК, що фактично в нашому випадку становить – 2,86 мл показник ФВ збільшився до $154,4 \pm 2,4\%$ при $p < 0,05$. Субкомпенсована стадія крововтрати сягає рівня – 20 % дефіциту ОЦК при крововтраті 3,81 мл, активність ФВ збільшилась до $157,1 \pm 2,5 \%$ ($p < 0,05$). Загальновідомою є також декомпенсована стадія кровотечі, яка починається з рівня 30 % дефіциту ОЦК, в наших експериментальних умовах це за 5,72 мл, рівень ФВ зріс до позначки у $159,8 \pm 2,6 \%$ при $p < 0,05$.

Фактично в досліді ми отримали декомпенсовану стадію кровотечі, тому що рівень кровотечі досяг позначки у 6,2 мл, що є 32,5 % дефіциту ОЦК. При виході тварин з досліді показник фактора Віленбранда був на рівні $170,9 \pm 2,9 \%$ достовірність отриманих результатів склала 99 % ($p < 0,01$).

При порівнянні у відсоткових відношеннях стадії кровотечі крововтрата була на позначках – 15, 20, 30 % та в момент виходу з експерименту сягала 32,5 %. В той же час активність ФВ збільшувалась відповідно до 54,4 %, 57,1 %, 59,8 % та на момент виходу з експерименту до 70,9 %.

Відзначимо факт пікової швидкості крововтрати до рівня 25,3 % дефіциту ОЦК при крововтраті в 4,82 мл, рівень активності ФВ фактично досягав $159,8 \pm 2,6 \%$ ($p < 0,05$). Після зменшення активності кровотечі, на 28,3 % кровотечі, втрата ОЦК була лише 7,2 %. Але активність ФВ виросла 11,1 % у абсолютному та відносному значенні.

На першій стадії кровотечі до 77,7 %, дефіцит ОЦК збільшується до 25,3 %, рівень ФВ до 59,8 %. А на другій стадії при крововтраті на 28,3 % дефіцит збільшується лише на 7,2 %, а рівень ФВ у плазмі – до 11,1 %.

Тобто відсотково спочатку кровотеча більш активна у першій стадії, у порівнянні з дефіцитом ОЦК на 52,4 %, а зі змінами ФВ - на 17,9 %. На другій стадії кровотеча випереджає дефіцит ОЦК на 21,1 % , а активність фактора Віллебранда – на 17,2 %.

При порівнянні відсоткових змін в цілому дефіцит ОЦК досягнув позначки у 32,5 %, а активність ФВ – 70,9 %. Тобто різниця між гемодинамічними та коагуляційними механізмами була встановлена на 38,4 %. Слід також визначити цю різницю на піку кровотечі яка становила 34,5 %.

Коефіцієнт кореляції ФВ до розміру крововтрати та відповідно і до дефіциту ОЦК становить 0,69.

Обговорення результатів дослідження

У лікувально-діагностичній програмі дорожньо-транспортного травматизму першочерговим аспектом є діагностична база. Необхідно встановити загальну важкість потерпілого, характер та тяжкість травм, домінуючу травму.

В основному домінуюча травма може призвести до летального випадку та завжди супроводжується кровотечею, яка при неправильній діагностиці, несвоєчасній кваліфікованій допомозі може призвести до геморагічного шоку часто в субкомпенсованій або декомпенсованій стадії.

Сучасна лікувальна база направлена на хірургічний гемостаз, відновлення дефіциту ОЦК та корекцію патофізіологічних порушень. Дефіцит ОЦК у конкретного потерпілого фактично не вдається встановити за рахунок того, що цей показник варіює від маси тіла, конституції, статі та інших фізіологічних та патофізіологічних станів.

Тому практично анестезіологічні та хірургічні бригади орієнтуються на розмір крововтрати. Методи визначення крововтрати, які на сьогоднішній день використовуються, не виконують свою функцію у повному обсязі.

Ми пропонуємо не використовувати дефіцит ОЦК, а розраховувати конкретну кровотрату на усіх рівнях надання медичної допомоги шляхом дослідження динаміки ФВ в плазмі крові.

ФВ фактором судинно - тромбоцитарної ланки згортальної системи крові. При порушенні цілісності судин активність фактора збільшується. Він виконує роль адгезії тромбоцитів до ендотелію судин, що сприяє локальному гемостазу.

Цей показник буде збільшуватися до тих пір поки не буде досягнутого повного гемостазу, самостійного чи хірургічного. Нами в експерименті чітко показана залежність активності фактора від кровотечі. Навіть при зупинці кровотечі прослідковується активність ФВ в плазмі крові.

В досліді прослідковується факт значущості цього маркера при кровотечі через його збільшення. Продемонстровано навіть і факт того, що при зниженні активності кровотечі та компенсаторних гемодинамічних показників в організмі відсоток фактора також знижується, але не повертається до фізіологічної норми. Значення фактора знизиться до фізіологічної норми при досягненні повного гемостазу.

Також варто зазначити, що в клінічних умовах запропонований метод має динаміку варіативності значень, тобто можливо інформативно розрахувати розмір крововтрати при патологічних змінах загального стану хворого та наявності супутньої патології. Ятрогенні чинники також не впливають на значення фактора в плазмі крові.

Висновки:

1. Розроблен ефективний метод діагностики розміру крововтрати. Встановлена пряма кореляція динаміки фактора Віллебранда з розміром фактичної крововтрати.

2. Отримані результати можуть бути у подальшому використані в якості рекомендацій у лікувально-діагностичній програмі при дорожньо-транспортному травматизмі

Література:

1. Соколов В. А., Гараев Д. А. О структуре госпитальной летальности при сочетанной травме //II Московский международный конгресс травматологов и ортопедов // Повреждения при дорожно-транспортных происшествиях и их последствия: нерешенные вопросы, ошибки и осложнения: Сборник тезисов. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - С. 89.

2. Бесчастний В. М. Заходи Донецького юридичного інституту МВС України щодо реалізації глобального плану десятиліття дій із забезпечення безпеки дорожнього руху. Безпека дорожнього руху: правові та організаційні аспекти. – Матеріали VIII Міжнародної науково-практичної конференції (в авторській редакції). - 2013: 11 – 13.

3. Symons J, Howard E, Sweeny K, Kumnick M, Sheehan P. Reduced Road Traffic Injuries for Young People: A Preliminary Investment Analysis. *J Adolesc Health*. 2019 Jul;65(1S):S34-S43.
4. Бондаренко А. В. Герасимова О. А. Лукьянов В. В. Тимофеев В. В. Круглыхин И. В. Состав, структура повреждений, летальность и особенности оказания помощи у пострадавших на этапах лечения политравмы // Организация специализированной медицинской помощи. - 2014.- Т. 1.- С. 15 -22.
5. Парханов Г. Р. Превентивна робота поліції у сфері забезпечення безпеки дорожнього руху // Прикарпатський юридичний вісник. - 2018. - 4(25):39 - 43.
6. Тимербулатов Ш. В., Загитов Г. Н., Тимербулатова Р. А. Факторы тяжести острой кровопотери // Медицинский вестник Башкортостана. - 2012. -2(7):121-125.
7. Патент № 116304 (UA), МПК А61В17/00. Спосіб моделювання травматичної ампутації нижньої кінцівки в експерименті. № заявки: u201612953; заявлено 19.12.2016: опубліковано 28.03.2019 / Вастьянов Р. С., Савицький І. В., Бурлака О. М., Руснак С. В., Наговіцин О. П., Зонаріс М. В.; заявитель ОНМУ.- 2 с..

References:

1. Sokolov V. A., Garayev D. A. On the structure of hospital mortality in concomitant trauma // II Moscow International Congress of Traumatologists and Orthopedists // *Injuries in Road Traffic Accidents and Their Consequences: Unresolved Issues, Errors and Complications: Collection of Abstracts ...* -М.: GEOTAR-Media, 2011.-- P. 89.
2. Beschastny VM Measures of the Donetsk Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine on the implementation of the global plan of the decade of action to ensure road safety. Road safety: legal and organizational aspects. - Proceedings of the VIII International Scientific and Practical Conference (in the author's edition). - 2013: 11 - 13.
3. Symons J, Howard E, Sweeny K, Kumnick M, Sheehan P. Reduced Road Traffic Injuries for Young People: A Preliminary Investment Analysis. *J Adolesc Health*. 2019 Jul;65(1S):S34-S43.
4. Bondarenko A. V. Gerasimova O. A. Lukyanov V. V. Timofeev V. V. Kruglykhin I. V. Composition, structure of injuries, lethality and peculiarities of care in victims at the stages of polytrauma treatment // Organization of specialized medical care. - 2014.- Т. 1.- S. 15-22.
5. Parkhanov GR Preventive work of the police in the field of road safety // *Prykarpattya Legal Bulletin*. - 2018. - 4 (25): 39 - 43.
6. Timerbulatov Sh. V., Zagitov GN, Timerbulatova RA Factors of the severity of acute blood loss // *Medical Bulletin of Bashkortostan*. - 2012.2 (7): 121-125.
7. Patent № 116304 (UA), IPC A61B17 / 00. Method for modeling traumatic lower limb amputation in experiment. № applications: u201612953; declared 19.12.2016: published 28.03.2019 / Vastyanov RS, Savitsky IV, Burlaka OM, Rusnak SV, Nagovitsyn OP, Zonaris MV; applicant ONMU.- 2 p .

Робота надійшла в редакцію 12.05.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 614.3:656.614.3:661.16.032.3

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3988380>

Е. П. Белобров

**АРХИТЕКТОНИКА САНИТАРНОЙ И ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ
БЕЗОПАСНОСТИ РЕЙДОВЫХ ПЕРЕВОЗОК ЯДОФУМИГАНТОВ НА СУДАХ
ПОРТОВОГО ФЛОТА**

Украинский научно-исследовательский институт морского флота, г. Одесса
Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса

Summary. Belobrov E. P. **ARCHITECTONICS OF SANITARY, ENVIRONMENTAL AND HYGIENIC SAFETY OF ROAD TRANSPORT OF POISONOUS FUMIGANTS ON SHIPS OF THE PORT FLEET.** – State Enterprise “Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport”, Odessa, Ukraine; e-mail: nymba.od@gmail.com. The work is devoted to the study of sanitary and environmental-hygienic safety of road transport of dangerous goods of toxic fumigants 4.3 and 6.1 hazard class according to IMDG Code - IMO and hazardous waste of their packaging, accompanied by guides-fumigators on ships of the port fleet of seaports. This study is being carried out for the first time in the practice of marine medicine. A detailed description of the entire set of methods and means to ensure the safety of seamen of the port fleet, marine fumigators and the population during road transport of poisonous fumigants under normal conditions and in case of emergency ingress of dangerous goods into the sea is given. Based on the analysis of the results of many months of experimental laboratory studies of samples of cargoes of poisonous fumigants, an effective system of sanitary and environmental safety of transportation of poisonous fumigants, localization and elimination of accidents, preserving the health of persons engaged in road transportation of poisonous fumigants, the marine and natural environment was scientifically substantiated.

Key words: architectonics, poison fumigants, dangerous goods, loading-unloading, port fleet, fumigator-guide, dropping fumigants into the sea, pollutions, protection measures

Реферат. Белобров Е. П. **АРХИТЕКТОНИКА САНИТАРНОЙ И ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ РЕЙДОВЫХ ПЕРЕВОЗОК ЯДОФУМИГАНТОВ НА СУДАХ ПОРТОВОГО ФЛОТА.** Работа посвящена изучению санитарной и эколого-гигиенической безопасности рейдовых перевозок опасных грузов ядофумигантов 4.3 и 6.1 класса опасности по IMDG Code - IMO и опасных отходов их тары в сопровождении проводников-фумигаторов на судах портового флота морских портов. Подобное исследование выполняется впервые в практике морской медицины. Дано подробное описание всего набора способов и средств по обеспечению безопасности моряков портового флота, морских фумигаторов и населения при рейдовых перевозках ядофумигантов в обычных условиях и при аварийном попадании опасных грузов в море. На основе анализа результатов многомесячных экспериментальных лабораторных исследований образцов грузов ядофумигантов научно обоснована эффективная система санитарной и экологической безопасности перевозки ядофумигантов, локализации и ликвидации аварий, сохранения здоровья лиц, занятых рейдовыми перевозками ядофумигантов, морской и окружающей природной среды.

Ключевые слова: ядофумиганты, опасные грузы, перевозка на судах портового флота, проводники-фумигаторы, ликвидация аварий при попадании ядов в море, меры защиты загрязнения моря и побережья.

Реферат. Белобров Є. П. **АРХІТЕКТОНІКА САНІТАРНОЇ ТА ЕКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНОЇ БЕЗПЕКИ РЕЙДОВІХ ПЕРЕВЕЗЕНЬ ОТРУТОФУМІГАНТІВ НА СУДНАХ ПОРТОВОГО ФЛОТУ.** Науково-дослідна робота присвячена проблемі, яка практично не вирішується в Україні щодо вивчання санітарної та еколого-гігієнічної безпеки рейдових перевезень небезпечних вантажів отрутофумігантів 4.4 і 6.1 класу небезпеки по IMDG Code IMO та небезпечних відходів їх тари у супроводі провідників-фумігаторів на судах портового флоту морських портів. Надані докладні поєднання окремих частин стрункого набору способів і засобів забезпечення безпеки моряків портового флоту, морських фумігаторів та населення при рейдових перевезеннях отрутофумігантів в звичайних умовах та аварійних попаданнях небезпечних вантажів у море. На основі результатів багатомісячних експериментальних лабораторних досліджень зразків вантажів ядофумігантов показані приклади науково обґрунтованого ефективною побудови системи санітарної та еколого-гігієнічної безпеки перевезення отрутофумігантів на судах портофлоту, локалізації та ліквідації аварій, збереження здоров'я морського і навколишнього природного середовища.

Ключові слова: архітекtonіка, отрутофуміганти, небезпечні вантажі, навантаження-вивантаження, перевезення на судах портового флоту, провідники-фумігатори, потрапляння отрути у море, міри захисту забруднення моря та узбережжя

Актуальність. Україна имеет многолетний, устойчивый и перспективный, на международном уровне, морской экспортный зерновой бизнес, основанный на достижениях агрономической, морской транспортной науки и успехах морской фумигации грузов. За маркетинговый 2017- 2018 год через морские порты было вывезено более 44 млн. т зерновых грузов, из них на открытых рейдах и якорных местах перегружено более 18 млн. тонн. Транспортникам и портовикам мировой морской отрасли известно, что подобный грузопоток зерна возможно доставить грузополучателю только на судах супербалкерного флота грузоместимостью 90-120 и более тысяч тонн и только в условиях загрузки на глубоководных открытых рейдах. Другой вопрос, если для обязательного обеззараживания от вредителей (фумигации) всей массы перевозимого зерна в трюмах судов потребуются более 440 т ядофумигантов, то на рейдовой фумигации необходимо перевезти и доставить на супербалкеры более 180 тыс. кг фумигационных препаратов, расфасованных в 543,5 тыс. штук алюминиевых банок. Кроме судов портового флота такая работа не может быть выполнена другими видами морского транспорта [1, 2]. Поэтому рейдовая фумигация зерна ставит перед портовым флотом важную проблему, когда, кроме обычного эксплуатационного обеспечения нужд супербалкеров, требуется еще предусмотреть меры санитарно-эпидемиологической и эколого-гигиенической безопасности членов экипажей, морских фумигаторов, населения, морской среды, побережья и рекреационных зон отдыха при доставке больших партий ядофумигантов к борту судов на рейде в обычных условиях и при аварийных ситуациях. Проблема осложняется тем, что на судах портового флота запрещается перевозить опасные грузы всех классов по IMDG Code IMO, однако, важные рейдовые транспортировки ядофумигантов выполнить могут только суда портофлота. В Украине плохо урегулированы вопросы безопасности фумигации на борту, а вопросам изучения условий охраны труда, рисков фумигаторов и моряков портового флота при рейдовых перевозках ядохимикатов и опасных отходов их тары не уделяется достойного внимания [3, 4].

Цель: провести лабораторные экспериментальные исследования моделей упаковок ядофумигантов в опытных жидкостях морской и речной воды; изучить условия «устойчивости и выживаемости» алюминиевой и картонной тары фумигационных препаратов при аварийном попадании их в море и разработать безопасные технологии их рейдовой перевозки на судах портового флота, а также создать систему обоснованных профилактических эколого-гигиенических и санитарно-эпидемиологических мероприятий по защите от воздействия ядохимикатов персонала морских фумигаторов, членов экипажей и населения прибрежных районов.

Материалы и методы исследований Сбор, изучение, анализ случаев и поиск причин аварийного падения ящиков и попадания фумигационных препаратов в воду при фумигации на судах у причалов морских портов Черноморск (Ильичевск), Южный и

открытых рейдах порта Керчь. Лабораторные экспериментальные исследования включали метод моделирования «поведения под воздействием морской и речной воды» объектов тары и упаковки фумигационных препаратов в алюминиевых банках ёмкостью 1 кг; таблеток ядохимикатов фосфид алюминия (ALP) и фосфид магния ($Mg_3 P_2$) и уложенные по 20 штук в ящики из обычного гофрированного 3-х слойного картона. В качестве модели таблеток ядохимикатов применили сухой морской песок такой же массы, перемешанный с индикаторным порошком, красителем «Родамин S», который при воздействии воды окрашивается в красный цвет. Модельные образцы опасных грузов ядохимикатов помещали в пластмассовые прозрачные ёмкости объёмом 6 литров, заполненные морской и пресной водой. На протяжении всего многомесячного опыта, два раза в день определяли временные изменения цвета, прозрачности и мутности воды, крепление наклеек маркировки на банках ядохимикатов, время разрушения в воде фракции картонного ящика, изменения целостности подводной и надводной части алюминиевых банок и наличие мест коррозии (пенетрации) корпуса под воздействием модельных жидкостей. Образовавшийся в модельных жидкостях осадок фильтровали, высушивали и изучали состав методом атомно-сорбционной спектроскопии [4, 5]. Одновременно были проведены работы по закрытому анкетированию морских фумигаторов по заранее разработанным в УкрНИИ медицины транспорта Минздрава Украины и Одесской морской академии анкетам. Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики с помощью стандартного пакета программ РС [6].

Результаты и их обсуждение. Морская фумигация зерновых грузов на судах у причалов и на открытых рейдах всегда связана с большим риском падения ядохимикатов в таре и разрушением упаковки на причал или в море. В ноябре 2015 г. при фумигации балкера в порту Южный на причале терминала «ТИС» при переносе по наклонному трапу у фумигатора выскользнул картонный ящик с 20 банками фумигационного препарата «Фостек» и упал в воду. Ящик всплыл между бортом судна и стенкой причала и по течению стал удаляться от места падения в глубину бухты. Фумигатор, не имея никаких средств фиксации и извлечения ящика с ядохимикатами, чувствуя свою вину, бросился в море на спасение. Из-за низкой температуры воды и опасности утопления, фумигатор с большим трудом поднялся на причал. За нахождением ящика было организовано постоянное наблюдение, с помощью бинокля, наблюдение с одновременным поиском весельной резиновой надувной лодки. Через 30-40 мин наблюдали разрушение и утопление картонного ящика и появление на поверхности акватории порта большого количества банок ядохимиката, разносимых в разные стороны на обширное пространство. На всех банках, извлеченных из воды, отсутствовали наклейки транспортной опасности. На поиск и подъём в лодку всех банок ядохимикатов в наступившей темноте затрачено около 45 мин. Фумигационные препараты доставлены, подняты из лодки на причал и перенесены на борт балкера для продолжения фумигации зерна в трюмах. На ликвидацию аварии затрачено около 3-х часов и потери стояночного судового времени по вине фумигационного отряда.

В другом случае, в порту Черноморск (Ильичевск), в мае 2017 года на балкере, стоящем у зернового терминала при переноске груза по наклонному трапу произошло падение картонного ящика с ядохимикатами на причал. Из разрушенного ящика высыпались алюминиевые банки фумигационных препаратов, часть которых, попала в воду акватории порта между бортом балкера и стенкой причала. На ликвидацию аварии, вылавливания всех отдельно плавающих опасных банок и поднятия их на причал, затем перенос на борт балкера и общее время задержки фумигации зерна в трюмах фумигаторами затрачено более 2,5 часов.

Отмечались другие случаи обнаружения работниками порта заполненных и пустой алюминиевой тары из-под фумигационных препаратов на берегах портов Черноморск (Ильичевск), Измаил, Рени.

Аварийное попадание банок ядохимикатов в акватории морских портов связано с опасностью неконтролируемой по времени их миграции в море на большие расстояния, риском нарушения целостности и разгерметизации с возможным последующим проникновением содержимого в воду, последующей бурной химической реакции с таблетками фосфида алюминия и взрывом выделившегося фосфина, с угрозой массового отравления людей, токсического загрязнения флоры и фауны морской среды, пляжей и побережья рекреационных зон. Еще большую экологическую, санитарно-

эпидемиологическую и социальную опасность представляют собой потери или аварийный выброс (по команде капитана судна) банок фумигационных препаратов и их тары в море, в период рейдовых перевозок опасных грузов ядохлоридов (4.3 и 6.1 класса транспортной опасности по IMDG Code IMO) и опасных отходов с судов портового флота в период рейдовой доставки на супербалкеры, стоящих на рейде в ожидании фумигации грузов.

Решение этих проблемных вопросов впервые попытались решить путем проведения экспериментальных лабораторных исследований, моделирующих аварийные ситуации.

Транспортные характеристики опасных грузов (фумигационных препаратов), применяемых на судах в порту и перевозимых на рейд на судах портового флота представлены в таблице 1.

Таблица 1

Транспортные характеристики опасных грузов ядохлоридов и опасных отходов их тары при рейдовых перевозках на судах портового флота

№ №	Характеристика	Фумигационные препараты	
		Фосфид алюминия	Фосфид магния
1.	Торговое название, страна производитель	Булава (Китай), Фостек (Германия), Квикфос (Индия)	Магтоксин (Германия)
2.	Препаративная форма, масса	Таблетки, 3 г	Таблетки, гранулы - 3 г
3	Воспроизводимый фумигационный газ, химическая формула	Фосфин, PH ₃	Фосфин, PH ₃
4	Транспортная опасность груза ядохлоридов по IMDG Code	4.3 (твердое вещество, выделяющее при воздействии воды взрывоопасные газы) 6.1 (ядовитые вещества)	4.3 (твердое вещество, выделяющее при воздействии воды взрывоопасные газы) 6.1 (ядовитые вещества)
5	Транспортная опасность фосфина	6.1 (ядовитые вещества)	6.1 (ядовитые вещества)
6	Вид и герметизация тары	Алюминиевые банки, герметично запаенные горловины резьбовые крышки (только Германия), резьбовые пробки с прокладками	Алюминиевые банки, герметично запаенные фольгой горловины, резьбовые крышки
7	Маркировки тары опасных грузов	На многие наклейках отсутствуют знаки опасности	наклейки
8	Общая масса банок с ядохлоридами	1,110 кг	1,110 кг
9	Вид упаковки банок	Ящики из гофрированного картона	Ящики из гофрированного картона
10	Маркировки картонных ящиков опасных грузов ядохлоридов «Опасно!», «Яд!», «Череп и Кости!»	Наклейки, на многих образцах отсутствуют знаки опасности	наклейки
11	Содержание фосфина внутри банк с ядохлоридом в воздухе над таблетками	17 500 – 20 000 мг/м ³	18 000 – 22 000 мг/м ³
12	Концентрация фосфина в пустой банке, опасных отходов тары после высыпания таблеток ядохлоридов	800 – 1100 мг/м ³	950 – 1200 мг/м ³

Данные таблицы свидетельствуют об общности физических и химических свойств таблетированных ядохлоридов - фосфида алюминия и фосфида магния, - как продуцентов фумигационного газа фосфина в трюмах. Среди приобретаемых препаратов в одинаковых алюминиевых банках и картонных ящиках, существует многообразие в их торговых названиях, видах резьбовых закрытий, способах герметизации путем запаивания горловин, образцов маркировки транспортной опасности наклеек, часто без знаков взрывоопасности 4.3 и токсичности 6.1 ядовитых препаратов. Слабой стороной особенностей фасовки, тарирования и упаковки ядохлоридов является их производство без учета возможного аварийного попадания в воду акваторий и открытых рейдов морских портов.

Безопасность морской перевозки опасных грузов в таре и упаковке на судах морского флота, не исключая и рейдовые суда портового флота, невозможна без выполнения требований Правил МОПОГ- 90, которые предусматривают для тары сохранение товарных качеств грузов при погодных, механических, термических повреждениях, попадании в воду и длительном пребывании в море. Поэтому разработка мероприятий по безопасности рейдовой перевозки ядохлоридов на судах портового флота морских портов потребовала предварительного проведения опытных исследований важных качеств тары и упаковки, *как сохранения опасных грузов ядохлоридов при их аварийном попадании в море*. Результаты многомесячного экспериментального изучения модельных образцов тары ядохлоридов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты экспериментальных исследований модельных образцов тары опасных грузов фумигационных препаратов при аварийном попадании в морскую и речную воду

№ №	Образцы опасных грузов ядохлоридов и опасных отходов их тары	Фумигационные препараты	
		Фосфид алюминия	Фосфид магния
1	2	3	4
1	Вид и масса модели опасных грузов в таре алюминиевых банок	Морской песок сухой, 1 кг	Морской песок сухой, 1 кг
2	Индикаторный порошок, цвет окрашивания модельной жидкости	Родамин, красный	Родамин, красный
3	Модельная жидкость морской воды	Морская вода пляжа «Отрада» Одесского залива	Морская вода пляжа «Отрада» Одесского залива
4	Модельная жидкость речной воды	Питьевая водопроводная вода	Питьевая водопроводная вода
5	Модельная ёмкость	Пластмассовый бутыль, 6 л	Пластмассовый бутыль, 6 л
6	Характер плавания алюминиевых банок в морской и речной воде	Положительная плавучесть, вертикальное положение	Положительная плавучесть, вертикальное положение
7	Продолжительность эксперимента	1,5 года	1,5 года
8	Время «живучести» наклеек в модельных жидкостях морской и речной воде	Намокают, отклеиваются и тонут через 14-20 мин	Намокают, отклеиваются и тонут через 15-25 мин
8	Время «живучести» картона ящиков в морской воде	Намокает, расклеивается, разрушается и тонет через 0.5-1,0 ч.	Намокает, расклеивается, разрушается и тонет через 0.5-1,0 ч.
9	Время «живучести» картона ящиков в речной воде	Расклеивается и тонет через 1,0-2,0 часа	Расклеивается и тонет через 1,0-2,0 часа

1	2	3	4
10	Изменения прозрачности, цвета и наличие осадка в «морской воде»	Помутнение, беловатый цвет, активное выпадение белого осадка	Помутнение, беловатый цвет, активное выпадение белого осадка
	Изменения прозрачности, цвета и наличие осадка в «речной воде»	Не обнаружено	Не обнаружено
11	Изменения целостности поверхности алюминиевых банок в «морской воде»	Явные признаки коррозии корпуса банок	Явные признаки коррозии корпуса банок
12	Наличие точечной пенетрации и проникновений внутрь алюминиевых банок модельных жидкостей	Не обнаружено	Не обнаружено

Как показали результаты экспериментальных исследований, в первые минуты опускания образцов алюминиевых банок в модельные жидкости происходит довольно быстрое, в течении 30-60 мин., намокание и отклеивание наклеек, которые тонут и опускаются на дно ёмкости, оголяя блестящую серебристого цвета поверхность тары. Лишенные защитных свойств наклеек, 93-96% площади поверхности алюминиевых корпусов банок фумигационных препаратов, подвергаются разрушающему действию модельных жидкостей, особенно «морской воды». Банки, поверхность которых лишена знаков взрывной, пожарной и ядовитой опасности, могут в обычных условиях применения ядохимикатов, превращаться при свободном плавании в море и попадание на берег, в неопознаваемые «плавающие мины замедленного экологического бедствия». В процессе опытных исследований образцов гофрированного картона упаковочных ящиков, также установлено быстрое, в течение 0,5- 1,0 часа, их намокание, расслоение, разрушение и утопление, особенно в модельной жидкости «морская вода». В производственной обстановке, попадание ящиков с банками ядохимикатов, действительно сопровождается не только разрушением картонной тары и её утоплением, но и опасным высвобождением большого количества алюминиевых банок с ядохимикатами, загрязняющими морскую акваторию на большой площади.

Вторая серия опытных многомесячных исследований предусматривала изучение устойчивости обычных наклеек на таре фумигационного препарата «Джин» по сравнению с транспортной устойчивостью маркировки опасных грузов ядохимикатов «Токсифос-560» и коррозионной сопротивляемости алюминиевых банок, имеющих наклейки с ламинированным полиэтиленовым пленочным покрытием. Результаты проведенных экспериментальных исследований образцов новых наклеек, защищенных полиэтиленовой пленкой по сравнению с обычными представлены в таблице 3.

Как видно из представленных данных, новые образцы алюминиевых банок ядохимикатов «Токсифос – 560» имеют современное, значительно отличающееся от препаратов «Джин», крепление наклеек, имеющих надежное ламинированное покрытие полиэтиленовой пленкой. Это значительно улучшает механическую, химическую, коррозионную, биологическую защиту от разрушений металлической тары опасных грузов ядохимикатов при аварийных попаданиях в воду в течении весьма длительного (дополнотора лет), свободного нахождения в морской среде. Момент отклеивания и затопления наклеек не выявлен. Площадь алюминиевой банки, подверженной активной коррозии и риска опасной перфорации корпуса снизилась почти в 12 раз - до 8,7%. В опытах не обнаружено значимого изменения цвета модельных жидкостей, появление мутности и оседающего на дне ёмкости осадка. Не защищенная пленкой донная поверхность банок «Токсифос – 560» не имеет следов выраженных участков тонкостенной коррозии тары и не обнаружено признаков появления перфорации. С другой стороны, стойкая в течении экспериментальных исследований защита тары опасных грузов ядохимикатов при попадании в море может нести в себе угрозу неконтрольного плавания в зависимости от ветровых условий и течений на большие расстояния Одесского залива и всего Черного моря, одновременно связанной с рисками эколого-гигиенической и санитарно-эпидемиологической безопасности населения припортовых городов,

отдыхающих на пляжах и в прибрежных рекреационных зонах морского побережья Украины, Болгарии, Румынии и Турции, что и подтвердили в 92.6% случаев данные закрытого анкетирования морских фумигаторов грузов самооценки эффективности обращения с ядохимикатами и опасными отходами тары при обеззараживании грузов на судах, в портах и на рейде .

Таблица 3.

Данные второй серии экспериментальных исследований устойчивости образцов новых наклеек тары опасных грузов ядохимикатов при аварийном попадании в морскую и речную воду

№№	Образцы опасных грузов ядохимикатов и опасных отходов их тары	Фумигационные препараты	
		Джин	Токсифос-560
1	Торговое название	Джин	Токсифос-560
2	Масса в алюминиевой таре, кг	1,0	1,0
3	Вид этикетки	Обычная наклейка	Наклейка ламинированная полиэтиленовой пленкой
4	Устойчивость этикеток к действию морской и речной воды	Быстро намокает, отклеивается и тонет в морской и речной воде, превращая банку в неопознанный опасный предмет	Не подвержено разрушению, целостность этикеток не изменяется на всем протяжении 18-ти месячного опыта в морской и речной воде
5	Площадь алюминиевой банки, подверженной активной коррозии и риска опасной перфорации корпуса	100%	8,7%
6	Изменения цвета модельных жидкостей, появление мутности и оседающего на дне ёмкости осадка	Помутнение, Беловатый цвет, активное выпадение на дно белого осадка	Практически не выявляется
7	Изменения целостности поверхности алюминиевых банок в «морской воде»	Явные признаки обширной коррозии корпуса банок, особенно на дне	Слабо выражено
8	Наличие точечной перфорации, проникновение внутрь алюминиевых банок модельных жидкостей	Наличие плотных серого цвета коррозии как предвестника перфорации корпуса	Не обнаружено

В основе действий по обеспечению экологической и санитарно-эпидемиологической безопасности населения прибрежных районов обитания, пляжей и рекреационных зон отдыха лежит, прежде всего, научный расчет и специфика технологии рейдовой перевозки ядохимикатов и опасных отходов их тары на судах портового флота, взвешенной оценки профессиональных совместных усилий морских фумигаторов-проводников перевозки опасных грузов и компетентности экипажей судов портового флота.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования дают достаточный объём информации об опасном «поведении» тары алюминиевых банок и упаковок картонных ящиков ядохимикатов при аварийном попадании за борт и длительном неконтролируемом нахождении в свободном плавании в открытом море. Знания подобного рода необходимы для научно обоснованной разработки системных подходов при решении вопросов архитектоники способов безопасных технологий и методов обращения ядохимикатов и опасными отходами тары в порту и при рейдовых перевозках опасных грузов фумигационных препаратов в сопровождении проводников-фумигаторов на судах портового флота [6].

Алгоритм системы архитектуры безопасности рейдовых перевозок опасных грузов, ядохимикатов на судах портового флота состоит из важных разделов и включает решение следующих задач:

1. Подготовка документов для Регистра безопасности судоходства Украины на получение разрешения, согласно требованиям SOLAS и MARPOL, для перевозки опасных грузов ядохимикатов 4.3 и 6.1 класса транспортной опасности по IMDG Code на судах портового флота морского порта.

2. Разработка нормативно-технических документов по технологии морской перевозки опасных грузов на судах портового флота обязательных для выполнения фумигаторами морских грузов, экипажей буксиров и диспетчерских служб морского порта.

3. На основе обучающих программ ИМО по безопасности морской перевозки опасных грузов IMDG Code разработка планов обучения и повышения квалификации морских фумигаторов и экипажей морских буксиров по безопасности рейдовой перевозки опасных грузов ядохимикатов и опасных отходов их тары в сопровождении проводников-фумигаторов на судах портового флота.

4. Организация и проведение постоянно действующих на Курсах по морской фумигации морской академии или обучающих тренингах институтов морского флота по правилам безопасной перевозки опасных грузов ядохимикатов на судах портового флота в обычных условиях и в аварийных ситуациях (с выдачей Удостоверений проводников опасных грузов).

5. Обязательная подготовка и проведение совместных учений АМПУ, службы Капитана, Портового флота, ГЭМП-СПАСС, ДСНС, служб экологической морской безопасности, СЭС на водном транспорте по ликвидации аварий, связанных с выпадением упаковок ядохимикатов за борт с буксиров в воду и опасного попадания ядохимикатов на побережье, морские пляжи и в рекреационные зоны с реальным опасным риском несчастных случаев и отравлений различных групп населения.

6. Разработка эффективных и надежных способов защиты упаковок опасных грузов фумигационных препаратов и опасных отходов их тары от разрушения и попадания внутрь воды при авариях потери/выбросе ядохимикатов за борт при рейдовых перевозках на судах портового флота.

Для решения выше перечисленных задач по заявкам Морских фумигационных компаний, занятых рейдовой перевозкой фумигационных препаратов и опасных отходов их тары на судах портового флота, научными сотрудниками и специалистами «УкрНИИ морского флота» совместно с «УкрНИИ медицины транспорта Минздрава Украины» были разработаны и утверждены ряд нормативно - технических и руководящих документов в виде производственных инструкций, РТК, правил перевозки опасных грузов на буксирах портового флота и плана мероприятий по ликвидации аварий при выпадении/выбросе упаковок ядохимикатов за борт (ПМЛАС).

ВЫВОДЫ

1. Газо - воздушная среда в герметично закрытых алюминиевых банках, содержащих таблетки фосфида алюминия и фосфида магния, содержит фумигационный газ фосфин в концентрациях 18 000 – 21 000 мг/м³, количество фосфина в воздухе пустой тары алюминиевых банок колеблется в пределах от 800 до 1200 мг/м³, что, в общем, представляет эколого - гигиеническую и санитарно - эпидемиологическую опасность для человека, морской и окружающей природной среды.

2. Проведение морской фумигации грузов в трюмах судов у причалов морских портов и обеззараживании зерновых грузов на суербалкерах на открытых рейдах всегда связаны с реальным риском падением упаковок банок ядохимикатов на причал и в морскую воду акватории порта или рейда.

3. Аварийное или вынужденное попадание упаковок ядохимикатов массой 1 кг в морскую воду приводит к быстрому, в пределах 0,5 - 10 часов, намоканию этикеток алюминиевых банок и картонных ящиков, их разрушению, затоплению и опусканию на дно, с высвобождением большого количества бесконтрольно расплывающихся по морской акватории банок ядохимикатов.

4. Морская вода, в отличие от речной, оказывает значительное воздействие на тонкостенную поверхность алюминиевых банок, вызывая обширные зоны активной коррозии корпуса. Вместе с тем, в течение 18-ти месячного эксперимента следов

пенетрации, перфорации и попадания воды внутрь обнаружено не было.

5. Из всех применяемых способов защиты морской среды от обширного загрязнения ядохимикатами следует выделить использование аварийно-защитных сеток картонных упаковок фумигационных препаратов, опасных отходов их тары и транспортировку фумисливов в герметичных 40-литровых металлических ёмкостях.

6. Полученные в исследованиях данные послужили основой для разработки алгоритма системы мероприятий по обеспечению эколого - гигиенической и санитарно - эпидемиологической безопасности фумигаторов-проводников, членов экипажей портовых буксиров и населения при рейдовых перевозках ядохимикатов на судах портового флота в аварийной ситуации попадания упаковок фумигационных препаратов и опасных отходов их тары в морскую среду.

Литература:

1. Хрусталева В. Новый вид морского транспорта – фумигационный портовый флот // Транспорт. - 2019.- № 5 (1055). – С. 48 - 50.
2. Белобров Е. П. Ядохимикаты на рейде: проблема и пути решения // Технополис.- 2015. - № 1 (217). – С. 35 - 36.
3. Белобров Е. П., Гронский С. В., Котов С. Б. Требования к планированию действий при авариях с ядохимикатами на судах портового флота// Sea Review of the Nautical Institute.- 2020.- № 3. –Р.8 -10.
4. Белобров Е. П. Ядохимикаты на рейде: проблема и пути решения. Ч. 2 // Технополис. – 2015.- № 2 (218). - С.16 -17
5. Морская вода и коррозия алюминия: Справочник по химии – СПб.: Химия и химические технологии, 2002. - 234 с. - chem21.info.
6. Ищук И. О главном в мореплавании // Sea Review the Nautical Institute. – 2020. - № 4 (76). - С. 36 - 40.

References:

1. Khrustaleva V. A new type of sea transport - fumigation port fleet // Transport. - 2019.- No. 5 (1055). - P. 48 - 50.
2. Belobrov E. P. Poisonous fumigants on the roads: problem and solutions // Technopolis. - 2015. - № 1 (217). - P. 35 - 36.
3. Belobrov EP, Gronskiy SV, Kotov SB Requirements for planning actions in case of accidents with poisonous fumigants on board ships // Sea Review of the Nautical Institute.- 2020.- No. 3. -P. 8 -10.
4. Belobrov EP Poisonous fumigants in the road: problem and solutions. Part 2 // Technopolis. – 2015.- No. 2 (218). - P. 16 -17.
5. Sea water and aluminum corrosion: Handbook of chemistry - St. Petersburg: Chemistry and chemical technologies, 2002. - 234 p. - chem21.info.
6. Ischuk I. On the main thing in navigation // Sea Review the Nautical Institute. - 2020. - No. 4 (76). - S. 36 - 40.

Робота надійшла в редакцію 22.05.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Г. Г. Хареба, В. М. Лісовий, Д. В. Щукін

УСКЛАДНЕННЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОЇ ХІРУРГІЇ ПУХОЛИН НИРОК РІЗНОГО СТУПЕНЯ СКЛАДНОСТІ

Харківський національний медичний університет

Summary. Khareba G. G., Lesovoy V. N., Shchukin D. V. **COMPLICATIONS OF ORGAN-PRESERVING SURGERY OF KIDNEY TUMORS OF VARIOUS DEGREE OF COMPLEXITY.** - *Kharkiv National Medical University; e-mail: tatyana.torak@gmail.com.* Over the past two decades, organ-preserving surgery (OPS) for kidney tumors has become the gold standard for small neoplasms, with few complications. However, studies evaluating the effectiveness and safety of this particular type of surgery for more complex renal tumors are limited and contain conflicting results. **Objective:** to assess the complications of OPS of various types of renal tumors. The results were obtained on the basis of performing OPS in 701 patients with renal neoplasms. Among the patients there were 359 (51.2%) men and 342 (48.2%) women. The average size of the removed tumors is 45.5 ± 1.6 mm. 86 (12.3%) patients had neoplasms > 7 cm in size. 33 (4.7%) patients had an anatomically or functionally single kidney. Bilateral renal tumors were observed in 21 (3.0%) patients. Severe renal failure (GFR < 60 ml / min) was recorded in 137 (19.5%) cases. 167 (23.8%) patients had absolute indications for OPS. The spread of the tumor into the veins was observed in 32 (4.6%) patients. Invasion into the renal sinus was observed in 33 (4.7%) cases of OPS. Multifocal tumors were recorded in 22 (3.1%) cases. Fully intrarenal neoplasms were detected in 27 (3.9%) cases. Distribution of patients by stages: T1a - 295 (42.1%), T1b - 265 (37.8%), T2a - 57 (8.1%), T2b - 17 (2.4%), T3a - 67 (9.6%), N1 - 6 (0.9%), M1 - 11 (1.6%). The incidence of complications after OPS of renal tumors was assessed among all patients, as well as separately taking into account the following criteria: tumor size > 7 cm, intravenous spread of the neoplasm, multifocality, repeated OPS in recurrent tumors, completely intraparenchymal location, patients with absolute indications for OPS, elderly patients age (> 70 years), patients with poor general condition (ECOG > 2 points). The incidence of severe postoperative complications (Clavien-Dindo III-V) was 5.1% - 36 cases. The influence of the criteria of the "complexity" of the tumor on the number of severe complications was assessed. OPS of kidney tumors of large sizes, with intravenous spread, multifocal and intraparenchymal tumors, as well as the presence of absolute indications for OPS is accompanied by a large number of perioperative complications. At the same time, reliable factors of a negative prognosis for the development of severe postoperative complications of OPS are: large tumor size > 70 mm ($p < 0.004$), intravenous tumor invasion ($p < 0.001$), completely intraparenchymal neoplasm ($p < 0.001$) and the presence of absolute indications for OCS ($p < 0.001$).

Key words: organ-preserving surgery, kidney tumors, intraoperative complications, postoperative complications.

Реферат. Хареба Г. Г., Лесовой В. Н., Щукін Д. В. **ОСЛОЖНЕНИЯ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕЙ ХИРУРГИИ ОПУХОЛЕЙ ПОЧЕК РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ СЛОЖНОСТИ.** В течение последних двух десятилетий органосохраняющая хирургия (ОСХ) опухолей почек стала «золотым стандартом» для небольших новообразований, отличаясь небольшим количеством осложнений. Однако исследования, оценивающие эффективность и безопасность именно этого типа оперативного вмешательства для более сложных опухолей почек ограничены и содержат противоречивые

результаты. **Цель:** оценить осложнения ОСХ различных видов опухолей почек. **Результаты** получены на основе выполнения ОСХ у 701 пациента с новообразованиями почек. Среди пациентов было 359 (51,2%) мужчин и 342 (48,2%) женщин. Средний размер удаленных опухолей - $45,5 \pm 1,6$ мм. 86 (12,3%) пациентов имели новообразования размером > 7 см. 33 (4,7%) пациента имели анатомически или функционально единственную почку. Двусторонние опухоли почек были у 21 (3,0%) больного. Выраженная почечная недостаточность (СКФ < 60 мл/мин) зафиксирована в 137 (19,5%) случаях. Абсолютные показания к ОСХ имели 167 (23,8%) пациентов. Распространение опухоли в вены наблюдалось у 32 (4,6%) пациентов. Инвазия в синус почки была в 33 (4,7%) случаях ОСХ. Мультифокальность опухолей была зарегистрирована в 22 (3,1%) наблюдениях. Полностью интраparenальные новообразования выявлены в 27 (3,9%) наблюдениях. Распределение пациентов по стадиям: T1a - 295 (42,1%), T1b - 265 (37,8%), T2a - 57 (8,1%), T2b - 17 (2,4%), T3a - 67 (9,6%), N1 - 6 (0,9%), M1 - 11 (1,6%). Оценивали частоту осложнений после ОСХ опухолей почек среди всех пациентов, а также отдельно с учетом следующих критериев: размер опухоли > 7 см, внутривенное распространение новообразования, мультифокальность, повторная ОСХ при рецидивной опухоли, полностью интраparenальное расположение, больные с абсолютными показаниями к ОСХ, пациенты пожилого возраста (> 70 лет), больные с плохим общим состоянием (ECOG > 2 баллов). Частота тяжелых послеоперационных осложнений (Clavien-Dindo III-V) составила 5,1% - 36 случаев. Была проведена оценка влияния критериев «сложности» опухоли на количество тяжелых осложнений. ОСХ опухолей почек больших размеров, с внутривенным распространением, мультифокальных и интраparenальных опухолей, а также наличие абсолютных показаний к ОСХ сопровождается большим количеством периоперационных осложнений. В то же время, достоверными факторами негативного прогноза развития тяжелых послеоперационных осложнений ОСХ являются: большой размер опухоли > 70 мм ($p < 0,004$), внутривенная инвазия опухоли ($p < 0,001$), полностью интраparenальное новообразование ($p < 0,001$) и наличие абсолютных показаний к ОСХ ($p < 0,001$).

Ключевые слова: органосохраняющая хирургия, опухоли почек, интраоперационные осложнения, послеоперационные осложнения.

Реферат. Хареба Г. Г., Лісовий В. М., Щукін Д. В. **УСКЛАДНЕННЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОЇ ХІРУРГІЇ ПУХЛИН НИРОК РІЗНОГО СТУПЕНЯ СКЛАДНОСТІ** Протягом останніх двох десятиліть органозберігаюча хірургія (ОЗХ) пухлин нирок стала «золотим стандартом» для невеликих новоутворень, що супроводжується невеликою кількістю ускладнень. Проте дослідження, що оцінюють ефективність та безпеку саме цього типу оперативного втручання для більш складних пухлин нирок обмежені та містять суперечливі результати. Завданням роботи було оцінити ускладнення ОЗХ різних видів пухлин нирок. Результати отримані на основі ОЗХ 701 пацієнта з новоутвореннями нирок. Серед пацієнтів було 359 (51,2%) чоловіків та 342 (48,2%) жінок. Середній розмір пухлин, що видалялися був $45,5 \pm 1,6$ мм. Всього 86 (12,3%) пацієнтів мали новоутворення розміром > 7 см. Пацієнтів з анатомічно або функціонально єдиною ниркою – 33 (4,7%). Двобічні пухлини нирок були у 21 (3,0%) хворого. Виражена ниркова недостатність (ШКФ < 60 мл/хв) зафіксована у 137 (19,5%) випадках. Абсолютні показання до ОЗХ мали 167 (23,8%) пацієнтів. Розповсюдження пухлини в вени спостерігалось у 32 (4,6%) пацієнтів. Інвазія в синус нирки була в 33 (4,7%) випадках ОЗХ. Мультифокальність пухлин була зареєстрована в 22 (3,1%) спостереженнях. Повністю інтраparenальні новоутворення виявлені в 27 (3,9%) спостереженнях. Розподіл пацієнтів за стадіями: T1a – 295 (42,1%), T1b – 265 (37,8%), T2a – 57 (8,1%), T2b – 17 (2,4%), T3a – 67 (9,6%), N1 – 6 (0,9%), M1 – 11 (1,6%). Була оцінена частота ускладнень після ОЗХ пухлин нирок серед всіх пацієнтів, а також окремо з урахуванням наступних критеріїв: розмір пухлини > 7 см, внутрішньовенне поширення новоутворення, мультифокальність, повторна ОЗХ при рецидивній пухлині, повністю інтраparenальне розташування, у хворих з абсолютними показаннями до ОЗХ, пацієнтів похилого віку (> 70 років), хворих з поганим загальним станом (ECOG > 2 балів). Серед всіх пацієнтів частота важких післяопераційних ускладнень (Clavien-Dindo III-V) складала 5,1% - 36 випадок. Була проведена оцінка впливу критеріїв «складності» пухлини на кількість важких ускладнень. ОЗХ пухлин нирок великих розмірів, з внутрішньовенним розповсюдженням, мультифокальних та

інтраперенхімних пухлин, а також при наявності абсолютних показань до ОЗХ супроводжується більшою кількістю періопераційних ускладнень. У той же час достовірними факторами негативного прогнозу розвитку важких післяопераційних ускладнень ОЗХ є: великий розмір пухлини >70 мм ($p<0,004$), внутрішньовенна інвазія пухлини ($p<0,001$), повністю інтраперенхімне новоутворення ($p<0,001$) та наявність абсолютних показань до ОЗХ ($p<0,001$).

Ключові слова: органозберігаюча хірургія, пухлини нирок, інтраопераційні ускладнення, післяопераційні ускладнення.

Частота нирково-клітинного раку (НКТ) становить 2-3% в структурі всіх онкологічних захворювань у дорослих і займає третє місце серед причин онкоурологічної летальності [1, 2]. При цьому хірургічне лікування є основним видом терапії хворих з пухлинами нирок. Довгий час вважалося, що радикальна нефректомія (РН) повинна бути методом вибору при лікуванні пацієнтів з раком нирки, а резекція органу повинна виконуватися пацієнтам тільки за імперативними показаннями [3]. Сучасна тенденція в лікуванні пухлин нирок полягає в більш широкому застосуванні органозберігаючої хірургії (ОЗХ). Зараз ОЗХ при пухлинах нирок виконується так само часто, як і радикальна нефректомія у пацієнтів з нормальною функцією контрлатеральної нирки [4]. Також ОЗХ стала більш широко застосовуватися при складних видах новоутворень: великого розміру, з внутрішньовенним поширенням, мультифокальних, а також інтраперенхімних пухлинах нирки і не тільки за імперативними показаннями. Це стало можливим завдяки багатьом дослідженням, що показали ефективність та безпечність таких операцій [5].

Дійсно, протягом останніх двох десятиліть ОЗХ пухлин нирок стала «золотим стандартом» для невеликих новоутворень, що супроводжується невеликою кількістю ускладнень. Проте дослідження, що оцінюють ефективність та безпеку ОЗХ для більш складних пухлин нирок обмежені та містять суперечливі результати [6, 7]. Але часто результати ОЗХ складних пухлин, в тому числі великого розміру, з внутрішньовенним поширенням, мультифокальних, інтраперенхімних, є занадто позитивними і мало відрізняються від результатів ОЗХ інших новоутворень. Це вимагає проведення подальших досліджень щодо оцінки безпеки ОЗХ різних видів пухлин нирок.

Мета. Завданням роботи було оцінити ускладнення ОЗХ різних видів пухлин нирок.

Матеріали та методи. Результати отримані на основі ОЗХ 701 пацієнта з новоутвореннями нирок. Всі пацієнти лікувалися і були прооперовані в Харківському обласному медичному клінічному центрі урології і нефрології ім. В.І.Шаповала за період з 2010 по 2019 рік (10 років).

Серед пацієнтів було 359 (51,2%) чоловіків та 342 (48,2%) жінок. Середній вік хворих: $57,9 \pm 0,45$ років. Середній розмір пухлин, що видалювалися був $45,5 \pm 1,6$ мм (мінімальний розмір 7 мм, а максимальний - 200 мм). Всього 86 (12,3%) пацієнтів мали новоутворення розміром > 7 см. Пацієнтів з анатомічно або функціонально єдиною ниркою – 33 (4,7%). Двобічні пухлини нирок були у 21 (3,0%) хворого. Виражена ниркова недостатність (ШКФ < 60 мл/хв) зафіксована у 137 (19,5%) випадках. Абсолютні показання до ОЗХ мали 167 (23,8%) пацієнтів. Розповсюдження пухлини в вени спостерігалось у 32 (4,6%) пацієнтів: з інвазією в головну ниркову вену – 7 (1%), сегментарні вени – 25 (3,6%). Інвазія в синус нирки була в 33 (4,7%) випадках ОЗХ. Мультифокальність пухлин була зареєстрована в 22 (3,1%) спостереженнях. Повністю інтраренальні новоутворення виявлені в 27 (3,9%) спостереженнях. Розподіл пацієнтів за стадіями: T1a – 295 (42,1%), T1b – 265 (37,8%), T2a – 57 (8,1%), T2b – 17 (2,4%), T3a – 67 (9,6%), N1 – 6 (0,9%), M1 – 11 (1,6%).

Була оцінена частота ускладнень після ОЗХ пухлин нирок серед всіх пацієнтів, а також окремо з урахуванням наступних критеріїв: розмір пухлини > 7 см, внутрішньовенне поширення новоутворення, мультифокальність, повторна ОЗХ при рецидивній пухлині, повністю інтраперенхімне розташування, у хворих з абсолютними показаннями до ОЗХ, пацієнтів похилого віку (>70 років), хворих з поганим загальним станом (ECOG > 2 балів).

Оцінка результатів проводилася за наступними показниками: загальна кількість інтра- та післяопераційних ускладнень, а також: частота травми ниркової вени або артерії,

травми сечоводу, інтраопераційна кровотеча > 500 мл, олігоанурія після операції, необхідність гемодіалізу, тривалі сечові нориці, гематоми без необхідності операції, повторні операції, вторинна нефректомія, інфаркт, інсульт, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), пневмонія, смерть пацієнта.

Післяопераційними вважалися ускладнення, що виникли в період до 30 діб після операції. Важкість ускладнень оцінювалася за класифікацією Clavien-Dindo (The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications) [8].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми «Statistica 8.0». Значення $p < 0,05$ розглядалося, як характеристика достовірності відмінностей.

Результати. Серед всіх пацієнтів інтраопераційні ускладнення виникли у 87 (12,4%) випадках, післяопераційні – у 58 (8,3%). Періопераційна летальність склала 1,1% (8 хворих). Жодного випадка смерті під час операції не було зафіксовано – всі пацієнти померли в ранньому післяопераційному періоді (до 30 діб).

У одного пацієнта з інтрапаренхимною пухлиною єдиної нирки та розповсюдженням новоутворення в головну ниркову вену на наступну добу після ОЗХ з застосуванням інтракорпоральної гіпотермічної перфузії виникла кровотеча із зони резекції. Хворому була виконана ревізія нирки і повторно прошиті судини паренхіми, алев післяопераційному періоді відзначена гостра серцева недостатність та смерть пацієнта. У двох випадках смерть наступила після екстракорпоральної ОЗХ з аутотрансплантацією нирки у пацієнтів також з абсолютними показаннями до резекції нирки. В одному з них пацієнт загинув від поліорганної недостатності після реоперації з приводу кровотечі з зони венозного анастомозу через 8 годин після первинного хірургічного втручання. У другому спостереженні у пацієнтки з інсультом головного мозку в анамнезі, після олігоанурії, відбувся набряк головного мозку та серцева недостатність через 7 діб після операції. Всього інсульт був причиною смерті у 2 (0,3%) пацієнтів. ТЕЛА була причиною летальності в 2 (0,3%) випадках. Ще у 2 (0,3%) пацієнтів причиною смерті був визнаний інфаркт міокарда.

Серед всіх пацієнтів частота інтраопераційних ускладнень була більшою ніж післяопераційних. Але слід враховувати, що переважну кількість інтраопераційних ускладнень склала інтраопераційна кровотеча 73 (10,4%), яка враховувалася якщо була більше 500 мл. Також серед інтраопераційних ускладнень спостерігалися травма сечоводу у 5 (0,7%) хворих, травма ниркової вени або артерії – 9 (1,3%) хворих. Більшість травм ниркових судин під час операції спостерігалася у пацієнтів з внутрішньовенним поширенням пухлини – у 7 (21,9%) хворих. Пошкодження сечоводу також було характерним для пухлин складних для ОЗХ (розміром > 7 см, внутрішньовенним розповсюдженням, мультифокальних та інтрапаренхімних).

Була проведена оцінка впливу кожного з 8 критеріїв «складності» пухлини на кількість ускладнень ОЗХ. Для цього всіх хворих кожного разу поділяли на тих, які мали означений критерій складності пухлини та решту хворих, та проводили порівняння частоти ускладнень. Дані щодо частоти ускладнень ОЗХ з урахуванням певних критеріїв складності пухлини представлені в таблиці 1.

Виявилося, що інтраопераційні та післяопераційні ускладнення при ОЗХ пухлин розміром > 7 см спостерігалися достовірно частіше ($p < 0,001$ та $p < 0,002$ відповідно). Зокрема, достовірно частіше спостерігалася інтраопераційна кровотеча > 500 мл ($p < 0,001$), інтраопераційна травма ниркової вени або артерії ($p < 0,028$), інтраопераційна травма сечоводу ($p < 0,033$), необхідність гемодіалізу ($p < 0,046$), необхідність повторної операції ($p < 0,033$).

У пацієнтів з внутрішньовенним поширенням пухлини кількість інтра-операційних та післяопераційних ускладнень була також достовірно вище ($p < 0,001$). Достовірно частіше спостерігалися: інтраопераційна кровотеча > 500 мл ($p < 0,001$), травма ниркової вени або артерії ($p < 0,001$), олігоанурія після операції ($p < 0,001$), необхідність гемодіалізу ($p < 0,002$), гематоми рани без необхідності операції ($p < 0,018$), повторні операції ($p < 0,001$), вторинні нефректомії ($p < 0,018$), інсульт ($p < 0,039$).

Частота ускладнень ОЗХ з урахуванням критеріїв складності пухлини

Показник	Всі хворі	Розмір >7 см	В/в інвазія	Мультифокальність	Повторна ОЗХ	Інтрапаренхімні	Абсолютні показання	Вік ≥ 70 років	ECOG ≥ 2 балів
Кількість пацієнтів	701 (100%)	86 (12,3%)	32 (4,6%)	22 (3,1%)	6 (0,9%)	27 (3,9%)	167 (23,8%)	90 (12,8%)	98 (14%)
Інтраопераційна кровотеча >500 мл	73 (10,4%)	19 (22,1%)	12 (37,5%)	7 (31,8%)	1 (3,1%)	12 (44,4%)	30 (18,0%)	5 (5,6%)	7 (7,1%)
Травма ниркової вени або артерії	9 (1,3%)	3 (3,5%)	7 (21,9%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	6 (3,6%)	1 (1,1%)	1 (1%)
Травма сечоводу	5 (0,7%)	2 (2,3%)	1 (3,1%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	2 (1,2%)	1 (1,1%)	1 (1%)
Олігоанурія після операції	4 (0,6%)	1 (1,2%)	2 (6,2%)	0 (0%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	4 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Необхідність в гемодіалізі	2 (0,3%)	1 (1,2%)	1 (3,1%)	0 (0%)	0 (0,0%)	0 (0%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Сечові нориці	3 (0,4%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	2 (1,2%)	1 (1,1%)	1 (1%)
Гематоми без необхідності операції	19 (2,7%)	4 (4,7%)	3 (9,4%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	3 (11,1%)	5 (3,0%)	3 (3,3%)	2 (2,0%)
Необхідність повторної операції	5 (0,7%)	2 (2,3%)	2 (6,3%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	3 (1,8%)	1 (1,1%)	1 (1%)
Вторинна нефректомія	3 (0,4%)	1 (1,2%)	1 (3,1%)	0 (0%)	1 (16,7%)	1 (3,7%)	3 (1,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Смерть пацієнта	8 (1,1%)	2 (2,3%)	1 (3,1%)	0 (0%)	0 (0,0%)	2 (7,4%)	4 (2,4%)	2 (2,2%)	2 (2,0%)
Інфаркт	5 (0,7%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,2%)	2 (2,2%)	2 (2,0%)
Інсульт	4 (0,6%)	1 (1,2%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (7,4%)	2 (1,2%)	1 (1,1%)	1 (1%)
Пневмонія	3 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
ТЕЛА	2 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Всі інтраопераційні ускладнення	87 (12,4%)	24 (27,9%)	20 (62,5%)	9 (40,9%)	1 (16,7%)	14 (51,9%)	38 (22,8%)	7 (7,8%)	9 (9,2%)
Всі післяопераційні ускладнення	58 (8,3%)	14 (16,3%)	11 (34,4%)	2 (9,1%)	1 (16,7%)	10 (37%)	28 (16,8%)	11 (12,2%)	11 (11,2%)

У пацієнтів з мультифокальними пухлинами частота інтра-операційних ускладнень була достовірно вище ($p < 0,001$). Достовірно частіше спостерігалися: інтраопераційна кровотеча > 500 мл ($p < 0,001$), травма сечоводу ($p < 0,034$) та необхідність повторної операції ($p < 0,034$). Частота післяопераційних ускладнень достовірно не відрізнялася ($p > 0,880$).

Випадків повторної ОЗХ при рецидиві пухлини було всього 6. Враховуючи невелику кількість таких операцій, статистично достовірні результати порівняння з пацієнтами без рецидиву новоутворення були отримані лише за показниками частоти вторинної нефректомії ($p < 0,001$), яка спостерігалася частіше при рецидивних пухлинах.

У пацієнтів з інтрапаренхімними пухлинами нирки спостерігалася більша кількість інтраопераційних ($p < 0,001$) та післяопераційних ускладнень ($p < 0,001$). В післяопераційному періоді достовірно частіше спостерігалася олігоанурія ($p < 0,021$), але необхідності в гемодіалізі не було. Також частіше мала місце: інтраопераційна кровотеча > 500 мл

($p < 0,001$), сечові нориці ($p < 0,015$), гематоми рани, які не вимагали хірургічного втручання ($p < 0,011$), частіше виконувалась вторинна нефректомія ($p < 0,015$). Післяопераційний період частіше ускладнювався інсультом ($p < 0,021$). Смертність після ОЗХ інтрапаренхімних пухлин нирки також була достовірно вище ($p < 0,002$).

Серед хворих з абсолютними показаннями до збереження нирки, інтра- та післяопераційних ускладнень було достовірно більше ніж у решти хворих ($p < 0,001$): інтраопераційна кровотеча > 500 мл ($p < 0,001$), олігоанурія після операції ($p < 0,001$), необхідність гемодіалізу ($p < 0,012$). Вторинна нефректомія також виконувалася частіше ($p < 0,002$) і виключно у пацієнтів з абсолютними показаннями до резекції нирки. Частіше спостерігалися інтраопераційні травманиркових судин ($p < 0,003$). Але відсоток смертних випадків у цієї категорії хворих достовірно не відрізнявся від групи хворих з відносними та елективними показаннями до ОЗХ ($p > 0,067$).

Порівняльна оцінка ОЗХ пухлин нирок у пацієнтів ≥ 70 та < 70 років не показала достовірно більшої загальної частоти інтра- та післяопераційних ускладнень у вікових пацієнтів ($p > 0,155$ та $p > 0,149$ відповідно), а також відмінностей по кожному з ускладнень. Аналогічні дані отримані при порівнянні між пацієнтами з різним загальним станом хворих: достовірних відмінностей в кількості ускладнень не відзначено.

Серед всіх пацієнтів частота важких післяопераційних ускладнень (Clavien-Dindo III-V) склала 5,1% - 36 випадок. Була проведена оцінка впливу критеріїв «складності» пухлини на кількість важких ускладнень. Для цього проведено порівняння між пацієнтами, що мали означений критерій пухлини та рештою хворих. Таким чином виявилось 8 груп порівняння. Результати представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Частота важких післяопераційних ускладнень ОЗХ пухлин нирок з урахуванням їх складності

Характеристики пухлини	Кількість ускладнень Clavien-Dindo III-V		P
	Абс	%	
Розмір > 70 мм (N=86)	10	11,6%	$< 0,004$
Розмір ≤ 70 мм (N=615)	26	4,2%	
Внутрішньовенна інвазія (N=32)	8	25,0%	$< 0,001$
Без внутрішньовенної інвазії (N=669)	28	4,2%	
Мультифокальність (N=22)	1	4,5%	$> 0,884$
Солітарна пухлина (N=679)	35	5,2%	
ОЗХ при рецидиві (N=6)	1	16,7%	$> 0,195$
ОЗХ без рецидиву (N=695)	35	5,0%	
Інтрапаренхімні пухлини (N=27)	7	25,9%	$< 0,001$
Екстрапаренхімні пухлини (N=674)	29	4,3%	
Абсолютні показання (N=167)	22	13,2%	$< 0,001$
Відносні та елективні показання (N=534)	14	2,6%	
Вік ≥ 70 років (N=76)	7	7,8%	$> 0,251$
Вік < 70 років (N=530)	29	4,7%	
ECOG: ≥ 2 (N=90)	8	8,2%	$> 0,146$
ECOG: 0-1 (N=611)	28	4,6%	

Виявилось, що достовірними факторами негативного прогнозу розвитку важких післяопераційних ускладнень ОЗХ є: великий розмір пухлини > 70 мм ($p < 0,004$), внутрішньовенна інвазія пухлини ($p < 0,001$), повністю інтрапаренхімне новоутворення ($p < 0,001$), а також наявність абсолютних показань до ОЗХ ($p < 0,001$).

Дискусія. Наукові дослідження, що існують, як правило порівнюють ефективність та безпеку ОЗХ великих (> 7 см) пухлин нирок з радикальною нефректомією і є обмеженими [6, 7]. В той же час досліджень, що порівнюють ОЗХ великих (> 7 см) пухлин з новоутвореннями меншого розміру майже не існує. Основна проблема ОЗХ великих пухлин – необхідність реконструкції нирки за обмежений час. Великі складні пухлини нирок можуть забирати багато часу навіть у досвідчених хірургів, що і пов'язано з більш високими

показниками ускладнень [9]. Корр R.P., та співавтори повідомили про частоту важких ускладнень у 17,5% після ОЗХ великих пухлин [10]. Наше дослідження показало частоту важких ускладнень (Clavien-Dindo III-V)нарівні – 11,6%.

Літературі дані, що стосуються ОЗХ пухлин з венозним розповсюдженням пухлини також дуже обмежені, а системні аналізи існуючих випадків взагалі поодинокі. Одне з найбільших системних багатоцентрових досліджень на дану тему проведено міжнародною групою авторів які зібрали інформацію з 24 клінік різних країн світу за період з 1971 по 2014 роки про хірургічне лікування 2549 пацієнтів з раком нирки з внутрішньовенозним розповсюдженням. Випадки проведення ОЗХ при цій патології були в 7 клінічних центрах і всього було нараховано 42 пацієнта. Автори вказали, що важкі ускладнення (Клав'єн-Діндо >3)після РН спостерігалися в 7,8%, а періопераційна смертність в 3,1%, та були аналогічними в групі ОЗХ [11]. Наше дослідження показало значно більшу частоту важких ускладнень – 25% і аналогічний рівень смертності – 3,1%. Дані літератури свідчать, що ускладнення після ОЗХ спостерігаються відносно часто. Ми повністю погоджуємося з цим – ускладнень в групі ОЗХ пухлин з венозним розповсюдженням було достовірно більше.

Наше дослідження показало, що ОЗХ мультифокальних пухлин в першу чергу були пов'язані з більшою кількістю інтраопераційних ускладнень, а достовірні відмінності в післяопераційних ускладненнях лікування були відсутні. Також були відсутні відмінності в частоті важких післяопераційних ускладнень між пацієнтами після ОЗХ мультифокальних і солітарних пухлин нирки. З цього можна зробити висновок, що з основними труднощами ОЗХ хірург зустрічається саме на етапі видалення мультифокальної пухлини, оскільки мультифокальність є фактором, що значно додає технічної складності ОЗХ через необхідність виконання кількох резекцій нирки в умовах обмеженого часу. Аналогічні дані були отримані при повторних ОЗХ рецидивних пухлин нирок.

ОЗХ ендоефітних пухлин нирки має значні технічні труднощі. Ендоефітні пухлини, незважаючи на їх невеликий розмір, складніше видалити ніж екзофітні і такі операції характеризуються значною технічною складністю. Якщо пухлина розташована глибоко в нирці, то видалення навіть невеликої пухлини може призвести до значного ушкодження нормальної паренхіми, що її оточує. ОЗХ інтрапаренхімних пухлин дійсно можуть супроводжуватися більшим ризиком ускладнень [12]. Проте дані літератури, щодо ускладнень ОЗХ ендоефітних пухлин нирки, є суперечливими. З огляду на сучасну літературу, слід зазначити, що в значній кількості повідомлень результати ОЗХ інтрапаренхімних пухлин є значно позитивними і мало відрізняються від результатів ОЗХ інших новоутворень [13, 14]. Проте наше дослідження показало, що у пацієнтів з інтрапаренхімними пухлинами нирки спостерігалася достовірна більша кількість інтраопераційних ($p < 0,001$) та післяопераційних ускладнень ($p < 0,001$), а також достовірно частіше спостерігалися важкі післяопераційні ускладнення ($p < 0,001$).

Захворюваність на злоякісні новоутворення нирки характерна більше для пацієнтів похилого віку і можливості повноцінного хірургічного лікування цих хворих, в тому числі ОЗХ, обмежуються наявністю супутніх захворювань різних органів та систем. Зрозуміло, що вік пацієнта більше 70 років сам по собі не є фактором ризику, але в похилому віку спостерігається більша кількість супутніх захворювань, що погіршує загальний стан пацієнта і відповідно значно підвищує ризик ускладнень ОЗХ. Аналогічно, можливості хірургії значно обмежені при поганому загальному стані пацієнта (ECOG >2), що часто не залежить від віку пацієнта. В нашому дослідженні у пацієнтів віком >70 років та при ECOG >2 не спостерігалася достовірно більшої кількості ускладнень ОЗХ. Але слід врахувати, що віковим хворим та пацієнтам з важкою соматичною патологією не виконувалися найбільш складні операції.

Дослідження показало, що при наявності абсолютних показань до ОЗХ спостерігалася достовірно більша кількість інтра- та післяопераційних ускладнень ($p < 0,001$). Наприклад, олігоанурія після операції та необхідність гемодіалізу спостерігалися тільки у хворих з імперативними показаннями до ОЗХ. Це пов'язано з тим, що при абсолютних показаннях до ОЗХ, коли існує необхідність максимального збереження паренхіми, часто застосовуються складні технології лікування (холодова перфузія нирки та екстракорпоральна резекція нирки з аутотрансплантацією), що відбивається на хірургічних результатах.

Висновки. Таким чином, ОЗХ пухлин нирок великих розмірів, з внутрішньовенним

розповсюдженням, мультифокальних та інтрапаренхімних пухлин, а також при наявності абсолютних показань до ОЗХ супроводжується більшою кількістю періопераційних ускладнень. У той же час достовірними факторами негативного прогнозу розвитку важких післяопераційних ускладнень ОЗХ є: великий розмір пухлини >70 мм ($p<0,004$), внутрішньовенна інвазія пухлини ($p<0,001$), повністю інтрапаренхімне новоутворення ($p<0,001$) та наявність абсолютних показань до ОЗХ ($p<0,001$).

Література:

1. American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2016. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>
2. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 2013. 49: 1374.
3. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1969 Mar; 101(3):297-301.
4. Simone G, Gill IS, Mottrie A et al. Indications, techniques, outcomes, and limitations for minimally ischemic and off-clamp partial nephrectomy: a systematic review of the literature. *Eur. Urol*. 2015; 68: 632-10.
5. Ping W, Hongzhou M, Jie Q, Taile J, Hao P, Dan X, Jun C, Shuo W. Laparoscopic Resection of Retroperitoneal Paragangliomas: A Comparison with Conventional Open Surgical Procedures. *J Endourol*. 2016 Jan;30(1):69-74
6. Hakmin Lee, Jong Jin Oh, Seok Soo Byun et al. Can partial nephrectomy provide equal oncological efficiency and safety compared with radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma (≥ 4 cm)? A propensity score-matched study. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Volume 35, Issue 6, 2017, Pages 379-385,
7. Janssen M, Linxweiler J, Terwey S, Rugge S, Ohlmann C, Becker F, et al. Survival outcomes in patients with large (≥ 7 cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term follow-up. *PLoS ONE*. 2018. 13(5): e0196427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196427>
8. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009 Aug;250(2):187-96.
9. Patel HD, Ball MW, Cohen JE, Kates M, Pierorazio PM, Allaf ME. Morbidity of urologic surgical procedures: an analysis of rates, risk factors, and outcomes. *Urology*. 2015; 85:552-559. [PubMed <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.11.034>](https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.11.034)
10. Kopp RP, Mehrazin R, Palazzi KL, Liss MA, Jabaji R, Mirheydar HS, et al. Survival outcomes after radical and partial nephrectomy for clinical T2 renal tumors categorized by R.E.N.A.L. nephrometry score. *BJU Int*. 2014;114:708-18. [PubMed <https://doi.org/10.1111/bju.12580>](https://doi.org/10.1111/bju.12580)
11. Marra G, Gontero P, Brattoli M, Filippini C, et al. Is imperative partial nephrectomy feasible for kidney cancer with venous thrombus involvement? Outcomes of 42 cases and matched pair analysis with large radical nephrectomy cohort. *Urologic Oncology*. Volume 36, Issue 7, July 2018, Pages 339.
12. Mullerad M, Kestin A, Adusumilli PS, Moskovitz B, Sabo E, Nativ O: Comparison of nephron-sparing surgery in central versus peripheral renal tumors. *Urology*. 2005; 65: 467-72.
13. Zapala P, Dybowski B, Miazek N, Radziszewski P. Open partial nephrectomy for entirely intraparenchymal tumors: a matched case-control study of oncologic outcome and complication rate. *Int Braz J Urol*. 2017;43(2):209-15. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0040>.
14. Chung BI, Lee UJ, Kamoi K, Canes DA, Aron M, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy for completely intraparenchymal tumors. *J Urol*. 2011;186(6):2182-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.07.106>.

Робота надійшла в редакцію 10.04.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

¹П. Д. Рожко, ²О. В. Деньга, ²Т. Г. Вербицкая, ²С. А. Шнайдер

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА TGF- β 1 T869C И ИНСУЛИНОВЫХ ФАКТОРОВ РОСТА IGF-1 1245G/A, IGF-2 3323 G/A У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

¹Одесский национальный медицинский университет

²Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины»

Summary. ¹Rozhko P. D., ²Denga O. V., ²Verbitskaya T. G., ²Shnaider S. A. **STUDY OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR TGF- β 1 T869C GENES POLYMORPHISM AND INSULIN FACTORS OF GROWTH IGF-1 1245G / A, IGF-2 3323 G / A OF PATIENTS WITH 2 TYPE DIABETES AND DENTAL IMPLANTATION.** - ¹*Odessa National Medical University*; ²*State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine»*; e-mail: vesnik@ua.net. Gene polymorphism molecular genetic investigation of transforming growth factor TGF T869C and insulin growth factors IGF1 2716G/A, IGF2 3323 G/A in patients with type 2 diabetes requiring orthopedic treatment using dental implants revealed that 31.8% of patients are carriers allele C of T869C polymorphism and TGF- β 1 gene, 45.5% of carriers in heterozygous T/C form and 9% in the homozygous SS, which shows a decrease in bone mineral density and possibility of diabetic microvascular complications in these patients. Presence of mutated allele A of 2716G/A polymorphism of IGF-1 gene in 50% of examined patients causes lower levels of expression in IGF-1 gene, exacerbated by the presence of diabetes. The minor allele A of 3323 G/A polymorphism of in IGF-2 gene prevails and accounts for 68.2%, frequency of minor AA genotype is 36.4%, which is associated with low circulating levels of insulin growth factor 2. The homozygous GG genotype in our patient samples was not found. Results obtained must be taken into account when developing therapeutic and preventive measures to support orthopedic treatment of patients with diabetes.

Key words: molecular genetic studies, growth factors, diabetes mellitus, dental implantation.

Реферат. Рожко П. Д., Деньга О. В., Вербицкая Т. Г., Шнайдер С. А. **ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА TGF- β 1 T869C И ИНСУЛИНОВЫХ ФАКТОРОВ РОСТА IGF-1 1245G/A, IGF-2 3323 G/A У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ.** Молекулярно-генетическое тестирование полиморфизма генов трансформирующего фактора роста TGF T869C и инсулиновых факторов роста IGF1 2716G/A, IGF2 3323 G/A у пациентов с диабетом 2 типа, требующих ортопедического лечения с использованием дентальных имплантатов, выявило, что 31,8% пациентов являются носителями аллеля С полиморфизма T869C гена TGF- β 1, 45,5% носителей в гетерозиготной форме Т/С и 9% – в гомозиготной СС, что предполагает у данных пациентов снижение минеральной плотности кости и возможности диабетических микрососудистых осложнений. Наличие мутированного аллеля А полиморфизма 2716G/A гена IGF-1 у 50% обследованных пациентов обуславливает более низкие уровни экспрессии гена IGF-1, усугубляющиеся наличием диабета. Минорный аллель А полиморфизма 3323 G/A гена IGF-2 преобладает в данной группе пациентов и составляет 68,2%, частота минорного генотипа АА составляет 36,4%, что связано с низкими циркулирующими

уровнями инсулинового фактора роста 2. Гомозиготный генотип GG в нашей выборке пациентов не обнаружен. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке лечебно-профилактических мероприятий сопровождения ортопедического лечения пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: молекулярно-генетические исследования, факторы роста, сахарный диабет, дентальная имплантация.

Реферат. Рожко П. Д., Деньга О. В., Вербицька Т. Г., Шнайдер С. А.. **ВИВЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ TGF- β 1 T869C ТА ІНСУЛІНОВИХ ФАКТОРІВ РОСТУ IGF-1 1245G/A, IGF-2 3323 G/A У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ПРИ ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ.**

Молекулярно-генетичне тестування поліморфізму генів трансформуючого фактору росту TGF T869C і інсулінових факторів росту IGF1 2716G/A, IGF2 3323 G/A у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які потребують ортопедичного лікування з використанням дентальних імплантатів, виявило, що 31,8% пацієнтів були носіями алелі С поліморфізму T869C гена TGF- β 1, 45,5% – носіями в гетерозиготній формі T/C і 9% – в гомозиготній CC, що передбачає у даних пацієнтів зниження мінеральної щільності кістки і можливості діабетичних мікросудинних ускладнень. Наявність мутованого алеля А поліморфізму 2716G / А гена IGF-1 у 50% обстежених пацієнтів обумовлює більш низькі рівні експресії гена IGF-1, що посилюються наявністю діабету. Мінорний алель А поліморфізму 3323 G / А гена IGF-2 переважає в даній групі пацієнтів і становить 68,2%, частота мінорного генотипу AA становить 36,4%, що пов'язано з низькими циркулюючими рівнями інсулінового фактору росту 2. Гомозиготний генотип GG в нашій вибірці пацієнтів не виявлено. Отримані результати необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортопедичного лікування пацієнтів з цукровим діабетом.

Ключові слова: молекулярно-генетичні дослідження, фактори росту, цукровий діабет, дентальна імплантация.

Метод дентальной имплантации в стоматологической практике в настоящее время получил широкое распространение. «Выживание» дентальных имплантатов изначально зависит от успешности их остеоинтеграции. Наличие сахарного диабета 2 типа у больных, нуждающихся в дентальной имплантации, существенно влияет на этот процесс, поскольку при сахарном диабете возникают необратимые нарушения обменных процессов, влияющих на плотность кости.

В процессы остеоинтеграции имплантата вовлекаются мультипотентные мезенхимальные клетки с участием тканевых факторов роста. Тканевые факторы роста представляют собой мощные модуляторы роста и развития тканей организма. Эти факторы инициируют заживление костной ткани, способствуют активации макрофагов, усиливают ангиогенез, стимулируют образование коллагеновой матрицы, определяют фиксацию имплантата в костной ткани [1]. К ним относятся тромбоцитарные факторы роста, трансформирующий фактор роста, эпидермальный фактор роста, сосудистые факторы роста, инсулиноподобный фактор роста и др.

Одним из наиболее важных факторов, стимулирующих пролиферацию костной ткани и играющих важную роль в регуляции работы иммунной системы, является TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста) [2]. Важным фактором дифференцировки остеобластов, а также роста кости, является и ген IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), который вырабатывается остеоцитами и зрелыми остеобластами и депонируется в кости, высвобождаясь по мере резорбции. Синтез костного коллагена и уменьшение деградации коллагена, стимулирование пролиферации остеобластов определяют структурно аналогичные полипептиды, регулирующие гормон роста, факторы роста IGF-I и IGF-II [3]. На процесс остеоинтеграции влияет и наличие генетического полиморфизма ДНК, определяющего предрасположенность к увеличению транскрипционной активности ферментов, изменению минеральной плотности кости, развитию воспалительных осложнений, усугубляющееся наличием сахарного диабета.

Поэтому важное значение имеет доимплантационное исследование генетических маркеров для разработки стратегии прогнозирования и превентивной терапии успешной остеоинтеграции у пациентов с наличием сахарного диабета 2.

Цель исследования: изучить генетический полиморфизм генов трансформирующего фактора роста TGF- β 1 T869C и инсулиновых факторов роста IGF-1 2716G/A, IGF-2 3323 G/A у пациентов с диабетом 2 типа, требующих ортопедического лечения с использованием дентальных имплантатов.

Материалы и методы. Для молекулярно-генетического анализа были использованы образцы геномной ДНК пациентов с сахарным диабетом 2 типа, направленных на дентальную имплантацию. Выделение ДНК из клеток буккального эпителия пациентов проводили по модифицированной методике с Chelex [4]. Аллельные варианты гена TGF T869C оценивали методом аллель специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) (наборы «SNP-экспресс-ЭФ» НПФ «Литех», Россия). Генотипирование генов IGF1 2716 G/A, IGF2 3323 G/A проводили методом ПЦР-ПДРФ с соответствующими праймерами. Для идентификации генотипов IGF1 2716 G/A, IGF2 3323 G/A ампликоны обрабатывали ферментами рестрикции NlaIII и ApaI соответственно. Амплификацию проводили на термоциклере CFX96 (Bio-Rad). Ампликоны визуализовали методом электрофореза в 2%-м агарозном геле.

Результаты их обсуждение. Ген TGF- β 1 регуляторный цитокин, который модулирует иммунный и воспалительный клеточный ответ. TGF- β ингибирует пролиферацию большинства клеток, но может стимулировать рост некоторых мезенхимальных клеток, оказывать иммунодепрессивное действие и уменьшение воспаления, участвовать в отложении внеклеточного матрикса и содействовать заживлению ран [5]. TGF-бета1 может быть одним из наиболее важных факторов в восстановлении тканей при стимуляции фибробластов и эндотелиальных клеток.

Было проведено исследование полиморфизма T869C гена трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости аллелей и генотипов генов трансформирующего фактора роста TGF- β 1 T869C и инсулиновых факторов роста IGF-1 2716 G/A, IGF-2 3323 G/A у пациентов с сахарным диабетом, направленных на дентальную имплантацию

Аллель, генотип	TGF- β 1 T869C	Аллель, генотип	IGF-1 2716 G/A	Аллель, генотип	IGF-2 3323 G/A
	n =11 (%)		n =11 (%)		n =11 (%)
T	15(68,2)	G	11(50)	G	7(31,8)
C	7(31,8)	A	11(50)	A	15(68,2)
T/T	5(45,5)	G/G	5(45,5)	G/G	0
T/C	5(45,5)	G/A	1(9,0)	G/A	7(63,6)
C/C	1(9,0)	A/A	5(45,5)	A/A	4(36,4)

Установлено, что среди обследованных пациентов по полиморфизму T/C гена TGF- β 1 преобладают гомозиготы по функциональной аллели T (68,2%). Пациенты с гомозиготным генотипом T/T и гетерозиготным генотипом T/C составляют по 45,5% соответственно. Гомозиготный минорный генотип C/C в данной выборке пациентов выявлен лишь у 9%.

Известно, что однонуклеотидный полиморфизм T869C связан с измененной экспрессией белка TGF- β 1 и что аллель C положительно коррелирует с концентрацией TGF- β 1 в сыворотке, в то время как аллель T полиморфизма T869C связан со снижением экспрессии TGF β 1 [6]. Наличие аллеля C связано со снижением минеральной плотности кости [7]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа выявлена ассоциация аллеля C гена TGF-бета T869C с диабетическими микрососудистыми осложнениями [8]. Однако наличие только однонуклеотидных полиморфизмов в гене TGF- β 1 не являются генетическим фактором риска неудачной имплантации [9]. Было установлено, что сочетание высокого

уровня глюкозы и конечных продуктов гликирования ингибирует остеобластную дифференцировку или минерализацию человеческих мезенхимальных стволовых клеток путем уменьшения экспрессии остерикса, увеличения трансформирующего ростового фактора TGF- β и подавления стрессовых белков эндоплазматического ретикулаума [10], что способствует низкому костному ремоделированию. При СД 2 типа значительно повышаются уровни TGF- β 1 в сыворотке и моче [11].

Воспалительный процесс, вызванный повреждением ткани во время имплантации, стимулирует высвобождение бета-белка TGF. При недостаточной экспрессии TGF- β нарушается регуляция производства иммуносупрессивных цитокинов, включая IL-4 и IL-10. Фактор TGF- β подавляет гемопоэз, синтез воспалительных цитокинов, ответ лимфоцитов на IL-2, -4 и -7, формирование цитотоксических НК и Т-клеток и в то же время усиливает синтез белков межклеточного матрикса, способствует заживлению ран, оказывает анаболическое действие [12].

Ответственным за дальнейшую дифференцировку остеобластов и рост кости является инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I). Система IGF состоит из трех лигандов (IGF-1, IGF-2 и инсулина), четырех рецепторов клеточной мембраны [IGF-рецептор типа 1 (IGF-1R), изоформы рецептора инсулина A (IR-A), гибридных рецепторов и IGF-рецептор типа 2 (IGF-2R)] и шесть IGF-связывающих белков (IGFBP1-6) [13]. IGF-I – главный представитель семейства инсулиноподобных факторов роста, осуществляющих эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста. IGF-1 вырабатывается остеоцитами и зрелыми остеобластами и депонируется в кости, высвобождаясь по мере резорбции. IGF-I структурно гомологичен инсулину, и способен оказывать инсулиноподобный метаболический эффект, может снижать уровень глюкозы и подавлять инсулинорезистентность [14].

Генотипирование обследованных пациентов показало (табл.1), что частота аллелей (2716 G/A, rs6214) инсулинового фактора роста IGF-1 G и A одинакова и составляет 50%, что несколько превышает популяционные показатели по Европе. Также равно представлены и гомозиготные генотипы G/G и A/A- по 45,5%. Гетерозиготный генотип G/A гена IGF-1 имеют 9% пациентов.

Мутированный аллель A для rs6214 (G>A) имеет более низкие уровни экспрессии гена IGF1 [15]. При сахарном диабете уровень IGF-1 снижен [16]. Степень снижения IGF-1 тем больше, чем более выражены нарушения углеводного обмена. Основным фактором, регулирующим продукцию IGF-1, является гормон роста. Низкий уровень IGF-1 также является биохимическим маркером ухудшения анаболических процессов. Многие экспериментальные исследования показали, что экспрессия IGF-I играет важную роль в формировании кости и ее потере [17]. Повышение синтеза инсулиноподобного фактора роста является ранним ответом костной ткани на механическую нагрузку. IGF-I действует и на процессы заживления ран, в том числе на миграцию в раневую область нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, предшествующую клеточной активации с образованием факторов роста и цитокинов. Этот эффект обнаруживается практически во всех тканях. Репарация ран во многих тканях требует увеличения содержания IGF-I в месте повреждения. У больных СД повреждение тканей происходит за счет изменений, вызванных гликозилированием. Развитию пролиферативных процессов способствует усиливающее действие IGF-I на поступление глюкозы в клетки, которое не уменьшается, а усиливается при гипергликемии, что индуцирует клеточную гипертрофию и гиперплазию, стимулирует процессы неоваскуляризации [18]. Инсулин и IGF-I рассматриваются как единая сигнальная система, которая регулирует метаболизм и процессы клеточного роста и дифференциации [19].

Роль цитокина в остеointegrации при костной пластике исследована в экспериментальной модели на животных – совместное применение IGF-1 и PDGF положительно влияло на интеграцию трансплантатов [20].

IGF1 и IGF2 структурно аналогичные полипептиды, регулирующие гормон роста, участвуют как в развитии человека, так и в поддержании нормальной функции и гомеостаза у большинства клеток человека. Было показано, что в образовании костей и дифференцировке остеобластов IGF-2 потенцирует костный морфогенетический белок-9 (BMP-9), который принадлежит к суперсемейству трансформирующих факторов роста- β (TGF- β) [21]. Синтез протеогликанов в значительной степени зависит от концентрации IGF-

2, поступающего в перимплантатную зону при ретракции кровяного сгустка.

Генотипирование по полиморфизму длины рестрикционных фрагментов полимеразной цепной реакции мы использовали для выявления полиморфизмов генов IGF-2 (rs680). Была исследована частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма 3323 G/A гена IGF-2 у пациентов с диабетом 2 типа, направленных на дентальную имплантацию (табл.1). Установлено, что среди обследованных пациентов по полиморфизму 3323 G/A гена IGF-2 преобладает минорный аллель А (68,2%). Аллель G выявлен у 31,8% пациентов. Гомозиготный генотип GG в нашей выборке пациентов не обнаружен. Аллель G представлен только в гетерозиготной форме GA в 63,6%. Частота минорного генотипа AA составляет 36,4%.

Ген инсулиноподобного фактора роста II типа локализуется в коротком плече 11ой хромосомы – 11q15,5, данный фактор также известен под названием соматомедин А Инсулиноподобный фактор роста II типа, как и остальные представители данного семейства факторов роста обладает мощным митогенным влиянием, ускоряет клеточную дифференцировку и ингибирует апоптоз [22]. О функциональной роли исследуемого полиморфизма (3123 G/A IGF II) можно говорить исходя из данных исследования [23], согласно которым носители GG полиморфного варианта отличаются повышенным количеством мРНК IGF II у пациентов с сахарным диабетом. IGF-II Aра1 A-вариант имеет более низкие циркулирующие уровни этого мощного фактора роста по сравнению с теми, у кого этот вариант отсутствует. Циркулирующие уровни IGF-II изменяются очень мало в течение жизни или в связи с патологией. В случае генотипа GG по сравнению с генотипами AG и AA наблюдали значительное увеличение средних значений веса, индекса массы тела, инсулина натощак и оценки гомеостатической модели - резистентности к инсулину, что предполагает связь генотипа GG и аллеля G с ожирением и резистентностью к инсулину [24, 25].

Таким образом, полученные результаты исследований и данные литературы свидетельствуют о том, что факторы роста оказывают определяющее влияние на скорость и качество репаративных процессов у больных СД при дентальной имплантации. Предоперационная подготовка при дентальной имплантации должна включать лабораторные исследования, направленные на оценку генетических факторов, которые влияют на остеоинтеграцию и возможную долговечность зубных имплантатов, т.е. генетический анализ должен использоваться профилактически, как часть планирования имплантации.

Выводы. Молекулярно-генетическое тестирование полиморфизма генов трансформирующего фактора роста TGF T869C и инсулиновых факторов роста IGF1 2716G/A, IGF2 3323 G/A у пациентов с диабетом 2 типа, требующих ортопедического лечения с использованием дентальных имплантатов выявило, что 31,8% пациентов являются носителями аллеля С полиморфизма T869C гена TGF-β1, 45,5% в гетерозиготной форме T/C и 9% в гомозиготной CC, что предполагает у данных пациентов снижение минеральной плотности кости и диабетических микрососудистых осложнений. Наличие мутированного аллеля А полиморфизма 2716G/A гена IGF-1 у 50% обследованных пациентов обуславливает более низкие уровни экспрессии гена IGF-1, усугубляющиеся наличием диабета. Минорный аллель А полиморфизма 3323 G/A гена IGF-2 преобладает в данной группе пациентов (68,2%), частота минорного генотипа AA составляет 36,4%, что связано с низкими циркулирующими уровнями инсулинового фактора роста 2. Гомозиготный генотип GG в нашей выборке пациентов не обнаружен. Ортопедическое лечение пациентов с сахарным диабетом с использованием имплантатов должно сопровождаться проведением лечебно-профилактических мероприятий, влияющих на их остеоинтеграцию.

Литература:

1. Фирсова И.В. Сравнительный анализ краевой проницаемости материалов для фиксации эндосистем / И.В. Фирсова, С. В. Поройский, Ю.А. Македонова, В.В. Дорджиева, Ч.В. Дорджиев // Эндодонтия Today. – 2015. – №1. – С. 39-41.
2. Lieberman J.R. Current concepts review the role of growth factors in the repair of bone / J.R. Lieberman, A. Daluiski, T.A. Einnorn // J. Bone Jt Surg. – 2002. – Vol.84-A. – №6. – P. 1032–1044.

3. McCarthy T.L. Insulin-like growth factor (IGF) and bone / T.L. McCarthy, M. Centrella, E. Canalis // *Connect Tissue Res.* – 1989. – № 20. – P. 277-282.
4. Sean Walsh. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based / Sean Walsh, David A. Metzger, Russell Higuchi // *Typing from Forensic Material. BioTechniques.* – 2013. – Vol.54. – №3. – P. 134–139.
5. Lawrence D.A. Transforming growth factor-beta: a general review / D.A. Lawrence // *Eur Cytokine Netw.* – 1996. – №7(3). – P. 363-74.
6. Jia H. Association between the T869C polymorphism of transforming growth factor-beta 1 and diabetic nephropathy: a meta-analysis / H. Jia, L. Yu, B. Gao, Q. Ji // *Endocrine.* – 2011. – №40(3). – P. 372–8.
7. Yamada Y.I. Association of polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis / Y.I. Yamada // *Pharmacogenetics.* – 2001. – №11(9). – P. :765-771.
8. Buraczynska M. TGF-beta1 and TSC-22 gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in type 2 diabetes / M. Buraczynska, I. Baranowicz-Gaszczyk, E. Borowicz, A. Ksiazek // *Nephron Physiol.* – 2007. – №106(4). – P. 69-75.
9. Analysis of the transforming growth factor-β1 gene promoter polymorphisms in early osseointegrated implant failure / M.C. Dos Santos, M.I. Campos, A.P. Souza [et al.] // *Implant Dent.* – 2004. – №13. – P. 262–269.
10. Advanced glycation end products suppress osteoblastic differentiation of stromal cells by activation endoplasmic reticulum stress / K. Tanaka T. Yamaguchi, H. Kaji [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2013. – №438(3). – P. 463-467.
11. Serum Transforming Growth Factor-Beta 1 Levels in Normoalbuminuric and Normotensive Patients With Type 2 Diabetes. Effect of Metformin and Rosiglitazone / Yener Serkan, Comlekci Abdurrahman, Akinci Baris [et al.] // *Randomized Controlled Trial Hormones (Athens).* – 2008. – №7(1). – P. 70-6.
12. Pietruski J.K. Evaluation of polypeptide growth factors in the process of dental implant osseointegration / J.K. Pietruski, M.D. Pietruska, W. Stokowska, G.M. Pattarelli // *Rocz Akad Med Bialymst.* – 2001. – №46. – P. 19-27.
13. Randhawa R. The role of the insulin-like growth factor system in prenatal growth / R. Randhawa, P. Cohen // *Mol Genet Metab.* – 2005. – №86. – P. 84–90.
14. Пронин В.С.. Инсулиноподобные ростовые факторы в клинической практике: Инсулиноподобные факторы роста (IGF) являются важными регуляторами функции костных клеток. Биологическая роль и перспективы использования / В.С. Пронин, Д.Е. Колода, Е.В. Чаплыгина // *Клиницист.* – 2008. – №1. – С. 18-27.
15. Yingshui Yaoa1. A comprehensive contribution of genetic variations of the insulin-like growth factor 1 signalling pathway to stroke susceptibility / Yaoa1 Yingshui, Zhua1 Hui // *Atherosclerosis.* – 2020. – Vol.296. – P. 59-65.
16. Шишко П.Н. Инсулиноподобный фактор роста 1 у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом / П.Н. Шишко, Р.Е. Садыкова, Л.А. Ковалев, Б.В. Гончаров // *Проблемы эндокринологии.* – 1992. – Т.38. – №1. – С. 17-19.
17. Co-transfected human chondrocytes: over-expression of IGF-I and SOX9 enhances the synthesis of cartilage matrix components collagen-II and glycosaminoglycans / M. Simental-Mendia, J. Lara-Arias, E. Alvarez-Lozano [et al.]. // *Braz J Med Biol Res.* – 2015. – №48. – С. 1063-1070.
18. Геннадиник А.Г. Роль инсулиноподобного фактора роста-I в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения / А.Г. Геннадиник, А.А. Нелаева // *Ожирение и метаболизм.* – 2010. – №2. – P. 10-15.
19. Пивоваров А.В. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста – 1 и показателей углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / А.В. Пивоваров // *Научный результат. Медицина и фармация.* – 2017. – Т.3. – №1. – С. 8-14.
20. Sheng M.H. Role of Osteocytederived Insulin-Like Growth Factor I in Developmental Growth, Modeling, Remodeling, and Regeneration of the Bone / M.H. Sheng, K.H. Lau, D.J. Baylink // *J Bone Metab.* – 2014. – №21(1). – P. 41-54.

21. Insulin-like growth factor 2 (IGF-2) potentiates BMP-9-induced osteogenic differentiation and bone formation / L. Chen, W. Jiang, J. Huang [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2010. – Vol.25. – №11. – P. 2447–2459.
22. An avaII restriction fragment length polymorphism in the insulin-like growth factor II gene and the occurrence of smooth muscle tumors / T. Gloudemans, I. Pospiech, L.T. Van der Ven [et al.] // *Cancer Res*. – 1993. – №53(23). – P. 5754–5758.
23. Divergence between genetic determinants of IGF2 transcription levels in leukocytes and of IDDM2-encoded susceptibility to type 1 diabetes / P. Vafiadis, S.T. Bennett, J.A. Todd [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1998. – №83(8). – P.2933–9.
24. Association of insulin-like growth factor 2 ApaI A820G gene (rs680) polymorphism with polycystic ovarian syndrome / S. Thathapudi [et al.] // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. – 2016. – №5(8). – P. 2618-2623.
25. Yu Y.M. Changes in the expression of insulin-like growth factor II/mannose-6-phosphate receptor during endochondral bone development / Y.M. Yu, M.M. Sklar, S.P. Nissley, A.H. Reddi // *Biochem Biophys Res Commun*. – 1993. – №195. – P. 516–524.

REFERENCES:

1. Firsova I.V., Poroyksy S.V., Makedonova Yu.A., Dordzhieva V.V., Dordzhiev Ch.V. Comparative analysis of edge permeability of materials for fixing endosystems. *Endodontics Today*.2015;1:39–41.
2. Lieberman J.R., Daluiski A., Einnorn T.A. Current concepts review the role of growth factors in the repair of bone. *J. Bone Jt Surg*.2002;84-A(6):1032–1044.
3. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor (IGF) and bone. *Connect Tissue Res* 1989; 20: 277-282.
4. Sean Walsh, David A. Metzger, and Russell Higuchi. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*.2013;54(3):134–139.
5. Lawrence DA. Transforming growth factor-beta: a general review. *Eur Cytokine Netw*.1996;7(3):363-74
6. Jia H, Yu L, Gao B, Ji Q. Association between the T869C polymorphism of transforming growth factor-beta 1 and diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Endocrine*. 2011 Dec;40(3):372–8.
7. Yamada Y. Association of polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis. *Pharmacogenetics*. 2001;11(9):765-771.
8. Buraczynska M, Baranowicz-Gaszczyk I, Borowicz E, Ksiazek A. TGF-beta1 and TSC-22 gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in type 2 diabetes. *Nephron Physiol*. 2007;106(4):p69-p75.
9. Dos Santos M.C., Campos M.I., Souza A.P., Scarel-Caminaga R.M., Mazzonetto R., Line S.R. Analysis of the transforming growth factor-β1 gene promoter polymorphisms in early osseointegrated implant failure. *Implant Dent*. 2004;13:262–269.
10. Tanaka K, Yamaguchi T, Kaji H et al. Advanced glycation end products suppress osteoblastic differentiation of stromal cells by activation endoplasmic reticulum stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;438(3):463-467.
11. Serkan Yener, Abdurrahman Comlekci, Baris Akinci, Pinar Akan, Tevfik Demir, Firat Bayraktar, Sena Yesil. Serum Transforming Growth Factor-Beta 1 Levels in Normoalbuminuric and Normotensive Patients With Type 2 Diabetes. Effect of Metformin and Rosiglitazone. *Randomized Controlled Trial Hormones (Athens)*. 2008;7(1):70-6.
12. Pietruski JK, Pietruska MD, Stokowska W, Pattarelli GM. Evaluation of polypeptide growth factors in the process of dental implant osseointegration. *Rocz Akad Med Bialymst*. 2001;46:19-27.
13. Randhawa R, Cohen P. The role of the insulin-like growth factor system in prenatal growth. *Mol Genet Metab*.2005;86:84–90.
14. Pronin V. S., Koloda D. E. Chaplygina E. V. Insulin-like growth factors in clinical practice: Insulin-like growth factors (IGF) are important regulators of bone cell function. Biological role and prospects of use. *Clinician*. 2008;1:18-27.
15. Yingshui Yaoa, Hui Zhua. A comprehensive contribution of genetic variations of the insulin-like growth factor 1 signalling pathway to stroke susceptibility. *Atherosclerosis*. 2020;296:59-65.

16. Shishko P.N., Sadykova R.E., Kovalev L.A., Goncharov B.V. Problems of Endocrinology. 1992;38(1):17-19.
17. Simental-Mendia M, Lara-Arias J, Alvarez-Lozano E, Said-Fernandez S, Soto-Dominguez A, Padilla-Rivas GR, Martinez-Rodriguez HG. Co-transfected human chondrocytes: over-expression of IGF-I and SOX9 enhances the synthesis of cartilage matrix components collagen-II and glycosaminoglycans. Braz J Med Biol Res 2015; 48: 1063-1070.
18. Gennadinik A.G., and Nelaeva A.A. The role of insulin-like growth factor-I in metabolism, regulation of cell renewal and aging processes" Obesity and metabolism. 2010;2:10-15.
19. Pivovarov A.V. The relationship of insulin-like growth factor-1 and carbohydrate metabolism in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus // Scientific Result. Medicine and pharmacy. 2017;3(1):8-14.
20. Sheng M.H., Lau K.H., Baylink D.J. Role of Osteocytederived Insulin-Like Growth Factor I in Developmental Growth, Modeling, Remodeling, and Regeneration of the Bone. J Bone Metab. 2014;21(1):41-54.
21. L. Chen, W. Jiang, J. Huang et al. Insulin-like growth factor 2 (IGF-2) potentiates BMP-9-induced osteogenic differentiation and bone formation. Journal of Bone and Mineral Research. 2010;25(11):2447–2459.
22. Gloude-mans T., Pospiech I., Van der Ven L.T. et al. An avaII restriction fragment length polymorphism in the insulin-like growth factor II gene and the occurrence of smooth muscle tumors. Cancer Res. 1993;53(23):5754–5758.
23. Vafiadis P., Bennett S.T., Todd J.A., Grabs R., Polychronakos C. Divergence between genetic determinants of IGF2 transcription levels in leukocytes and of IDDM2-encoded susceptibility to type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(8):2933–9.
24. Thathapudi S et al. Association of insulin-like growth factor 2 Apa1 A820G gene (rs680) polymorphism with polycystic ovarian syndrome. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2016;5(8):2618-2623.
25. Yu YM, Sklar MM, Nissley SP, Reddi AH. Changes in the expression of insulin-like growth factor II/mannose6-phosphate receptor during endochondral bone development. Biochem Biophys Res Commun. 1993;195:516–524.

Робота надійшла в редакцію 05.05.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.3/.5-06:616.379-008.64]-08
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3967718>

Д. Ю. Тертишник, В. В. Лазуренко

ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

Харківський національний медичний університет

Summary. Tertishnik D. Yu., Lazurenko V. V. **MANAGEMENT OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH DIABETES MELLITUS IN MODERN CONDITIONS.** **Purpose:** to determine the optimal and timely delivery of pregnant women with diabetes, taking into account possible perinatal complications. 90 pregnant women were examined, 70 of them with diabetes mellitus and 20 with physiological pregnancy (control group). Depending on the method of labor induction, there were formed 2 subgroups - 40 women, who were induced by vaginal administration of the antigestagen - mifepristone (main group), 30 pregnant women

who were pre-induced with PGE2 (comparison group). The efficiency of labor induction in the main group was 90%, in the comparison group - 66.7%. In a satisfactory condition, 80% of children of the main group were born and 53.3% in the comparison group. The weight of newborns in women with diabetes was 3750 ± 370 g, which did not differ significantly in the main group and in the comparison group, in the control group - 3320 ± 280 g. Respiratory support was received by 16.5% of newborns, neurological disorders were observed in 10% of newborns from the group. comparisons in the form of muscle hypotension or hypertonicity and excitement - 30%. The effect of mifepristone on the condition of a pregnant woman and a newborn with diabetes is very relevant, since despite the availability of scientific studies, the issues of pre-induction and induction of labor in women with diabetes remain controversial due to the lack of a protocol with recommendations for indications for labor induction, methods of preparing for it in pregnant women with various forms of diabetes. Intravaginal administration of mifepristone does not increase glucose levels in women with diabetes and does not induce stimulation or alteration of the fetus and newborn. Thus, the optimization of the induction of labor in women with diabetes is due to the preparation for obstetric aid using an intravaginal antiprogesterone drug, which, with this form of application, does not increase blood sugar and does not cause colpitis or chorioamnionitis.

Key words: gestational diabetes, induction of labor, perinatal complications, mifepristone.

Реферат. Тертишник Д. Ю., Лазуренко В. В. ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ.

Цель работы: определить оптимальное и своевременное родоразрешение беременных с сахарным диабетом с учетом возможных перинатальных осложнений. Было обследовано 90 беременных, из них 70 с сахарным диабетом и 20 - с физиологическим течением беременности (контрольная группа). В зависимости от метода родовозбуждения были разделены на 2 подгруппы - 40 женщин, которым родовозбуждение проведено путем влагалищного введения антигестагена - мифепристона (основная группа) 30 беременных, которым преиндукцию проводили с помощью ПГЕ2 (группа сравнения). Эффективность родовозбуждения в основной группе составила 90%, в группе сравнения - 66,7%. В удовлетворительном состоянии родилось 80% детей основной группы и 53,3% - в группе сравнения. Масса новорожденных у женщин с СД составляла 3750 ± 370 г, достоверно не отличаясь в основной группе и в группе сравнения, в контрольной группе - 3320 ± 280 г. Респираторную поддержку получили 16,5% новорожденных, неврологические нарушения отмечались у 10% новорожденных из группы сравнения в виде мышечного гипотонуса или гипертонуса и возбуждение - 30%. Влияние мифепристона на состояние беременной и новорожденного при СД является весьма актуальным, так как несмотря на наличие научных исследований вопросы преиндукции и индукции родов у женщин с СД остается дискуссионным из-за отсутствия протокола с рекомендациями к показаниям к родовозбуждению, методам подготовки к нему у беременных с различными формами сахарного диабета. Интравагинальное введение мифепристона не повышает уровень глюкозы у женщин с СД и не вызывает стимуляции и изменения состояния плода и новорожденного. Таким образом, оптимизация индукции родов у женщин с СД обусловлена подготовкой к родовспоможению с помощью антипрогесторонного препарата интравагинально, который при такой форме применения не повышает сахар в крови и не вызывает развитие кольпита или хориоамнионита.

Ключевые слова: гестационный диабет, индукция родов, перинатальные осложнения, мифепристон.

Реферат. Тертишник Д. Ю., Лазуренко В. В. ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ В СУЧАСНИХ УМОВАХ.

Метою роботи стало визначення оптимального та своєчасного розродження вагітних з цукровим діабетом з урахуванням можливих перинатальних ускладнень. Було обстежено 90 вагітних, з них 70 з цукровим діабетом та 20 з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). В залежності від метода полозозбуждження були розподілені на 2 підгрупи - 40 жінок, яким полозозбуждження проведено шляхом піхвового введення антигестагена - міфепристону (основна група); 30 вагітних, яким преіндукцію проводили за допомогою ПГЕ2 (група порівняння).

Ефективність пологозбудження в основній групі склала 90%, в групі порівняння - 66,7%. В задовільному стані народилося 80% дітей основної групи та 53,3% в групі порівняння. Маса новонароджених у жінок з ЦД дорівнювала 3750 ± 370 г, вірогідно не відрізняючись в основній групі та в групі порівняння, в контрольній групі - 3320 ± 280 г. Респіраторну підтримку отримали 16,5% новонароджених, неврологічні порушення відзначалися у 10% новонароджених з групи порівняння у вигляді м'язового гіпотонусу або гіпертонусу та збудження -30%. Вплив міфепрестону на стан вагітної та новонародженого при ЦД є досить актуальним, тому що не дивлячись на наявність наукових досліджень питання преіндукції та індукції пологів у жінок з ЦД залишається дискусійним через відсутність протоколу з рекомендаціями щодо показань до пологозбудження, методам підготовки до нього у вагітних з різними формами цукрового діабету. Інтравагінальне введення міфепрестону не підвищує рівень глюкози у жінок з ЦД та не викликає гіперстимуляцію та зміни стану плода та новонародженого. Таким чином, оптимізація індукції пологів у жінок з ЦД обумовлена підготовкою до пологорозродження за допомогою антипрогесторонового препарату інтравагінально, який при такій формі застосування не підвищує цукор в крові та не викликає розвиток кольпіту або хоріоамніоніту.

Ключові слова: гестаційний діабет, індукція пологів, перинатальні ускладнення, міфепрестон.

Згідно визначенню ВООЗ, цукровий діабет (ЦД) — це група метаболічних захворювань, що характеризуються гіперглікемією, яка є наслідком дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників. ЦД призводить до порушення всіх видів метаболізму, ураження судин (ангіопатії), нервів (нейропатії), багатьох органів та тканин [1]. За даними різних авторів майже у 1% жінок репродуктивного віку ЦД виникає ще до вагітності (передгестаційний діабет), причому у 85% з них це ЦД 1 типу, а у 3-5% - це захворювання виникає під час вагітності тому носить назву гестаційний діабет (ГД). [2,3,4]. Bishop K.C. (2019) з співавт. вказує, що частота ЦД у вагітних коливається від 6 до 9%, з них 90% - це гестаційний діабет [5] Передгестаційний та гестаційний діабет щільно пов'язані з материнськими та фетальними ризиками, перинатальною захворюваністю та смертністю, тому ранній скринінг, своєчасне лікування та оптимальне розродження вагітних з ЦД є актуальним завданням сучасного акушерства.

Abell S.K. (2016) вивчали перебіг вагітності та вихід пологів у 107 жінок з ЦД 1 типу, було визначено підвищення ІМТ у вагітних з ЦД 1 типу в порівнянні з вагітними без ознак діабету (27.3 кг/м^2 [SD, 5.0] v 25.7 кг/м^2 [SD, 5.9]; $P = 0.01$); середній гестаційний період був коротшим (37.3 тижнів [IQR, $34.6\text{e}38.1$] v 39.4 тижнів [IQR, $38.4\text{e}40.4$]; $P < 0.001$) та вони були за масою більшими відповідного гестаційного терміну (LGA) (adjusted odds ratio [aOR], 7.9; 95% CI, 5.3e11.8). Вагітні з ЦД 1 типу частіше мали індукцію в пологах (aOR, 3.0; 95% CI, 2.0e4.5), кесарів розтин (aOR, 4.6; 95% CI, 3.1e7.0), або передчасні пологи (aOR, 6.7; 95% CI, 4.5e10.0); під час пологів немовлята частіше мали дистоцію плечиків (aOR, 8.2; 95% CI, 3.6e18.7), гіпоглікемію (aOR, 10.3; 95% CI, 6.8e15.6), жовтяницю (aOR, 5.1; 95% CI, 3.3e7.7), респіраторний дистрес синдром (aOR, 2.5; 95% CI, 1.4e4.4), перинатальну смертність (aOR, 4.3; 95% CI, 1.9e9.9) [6].

При подальшому вивченні впливу ЦД 1 типу на перебіг вагітності та стан плода доведено підвищення макросомії, дистоції плечиків, передчасних пологів, мертвонародження, прееклампсії кесарського розтину, підвищення маси тіла для гестаційного віку, гіпоглікемії в порівнянні з фізіологічною вагітністю [7]. Також мультиваріантний регресивний аналіз показав, що надмірний набір ваги під час гестації асоційований з ризиком LGA (OR 4.53; 95% CI [1.42–14.25]). Зростання гліколізованого гемоглобіну (HbA1c) в останньому триместрі асоційоване з підвищенням ризику макросомії [OR 2.46, 95% CI [1.03–5.86)]; LGA [OR 3.25, 95% CI [1.65–6.40)]; кесаревого розтину (OR 1.96, 95% CI [1.12–3.45]), інтенсивної терапії новонародженим (OR 2.46, 95% CI [1.04– 5.86]). В свою чергу, зміни HbA1c між першим та третім семестрами асоційовані з зниженням ризику LGA [OR 0.46, 95% CI [(0.28–0.75)]]]. Таким чином ЦД 1 типу асоціюється з перинатальними ускладненнями, тому зменшення прибавки ваги під час вагітності та глікемічний контроль важливі для виходу вагітності [7]. Bashir M. та співавт

(2019) вважають, що ускладнення вагітності (ГД, прееклампсія (ПЕ), затримка росту плода (ЗРП), макросомія) займають провідне місце серед фундаментальних проблем акушерських клінік та є факторами ризику як для матері так і плода. За їх думкою порівняння аспросіну (нещодавно відкритого нового гормону, який впливає на рівні цукру крові) в материнській крові та венозно артеріальної крові новонародженого може вказувати на наявність патології. Визначене статистично вірогідне підвищення аспросіну при ГД, ПЕ, макросомії та зниження при ЗРП у вагітних жінок, але рівень аспросіну в пуповинній крові був близьким до материнських показників, був підвищеним, але не статистично [7].

За даними В. А. Прилуцької (2018) ожиріння у вагітних з ЦД 2 типу асоційовано з підвищенням маси тіла плода більше відповідного терміну (LGA), конгеніальною мальформацією, підвищенням гліколізованого гемоглобіну (HbA1c), передчасними пологами та перинатальною захворюваністю та смертністю [8].

Alexopoulos A. S. (2019) при вивченні ЦД 1 або 2 типу у вагітних виявив зростання ризику материнських та неонатальних ускладнень, таких як прееклампсія, кесарів розтин, передчасні пологи, макросомія та конгеніальні дефекти. 0.9% від 4 млн пологів в США ускладнюються через раніше визначений діабет, тому передгестаційна підготовка має важливе значення у таких жінок. Гліколізований гемоглобін повинен бути менш 6.5% до вагітності та менше 6.0% під час вагітності. Також необхідно контролювати наявність ретинопатії та нефропатії. Також під час вагітності необхідно контролювати інгібітори ангітензин-перетворюючого ферменту та рівень статинів. Вагітні з ожирінням повинні підлягати скринінгу щодо апное під час сну та контролю за артеріальним тиском для своєчасного лікування нефропатії. Під час вагітності проводиться моніторинг вмісту глюкози та глікемічний контроль, інсулін — перша лінія терапії для всіх вагітних з діабетом, який діагностований до вагітності. Доведено, що ін'єкції інсуліна або помпове введення інсуліна достатньо ефективні. Низькі дози аспіріну після 12 тижнів мінімізують ризику прееклампсії. ЦД у вагітних значно підвищує материнський та неонатальний ризик, тому оптимізація глікемічного контролю, підтримка та достатня увага медичного персоналу до профілактики ускладнень та їх своєчасна діагностика до вагітності, під час вагітності та після неї буде сприяти зниженню перинатальної захворюваності та смертності [9].

Adam S. зі співавторами (2018) вивчали зв'язок між маркерами інсулінової резистентності, хронічним запаленням та адипокінами та гестаційним діабетом. У когортному дослідженні були обстежені 262 вагітні з ГД, з них 83 (31.7%) були більше за масою ($p = 0.04$) та мали більше клінічних факторів ризику ($p = 0.008$). Були знайдені ознаки, які відрізняють швидкий інсулін ($p < 0.001$), адипонектін ($p = 0.046$), НОМА ($p < 0.001$) та QUICKI ($p < 0.001$). НОМА або QUICKI вказують на можливість факторів ризику ГД у вагітної. Інсулін-чутливі маркери дозволять виявити вагітних з високим ризиком ГД [10,11].

Bianchi C. (2019) проводили скринінг 290 вагітних з ГД з 24 до 28 тижня та дійшли висновку, що більш ранній скринінг у 16-18 тижнів може покращувати вихід вагітності та пологів. Ранній скринінг виявив 50% жінок високого ризику за ГД, у 42,7% з них був діагностований ГД. Вагітні, яким проведена рання діагностика мали нижчі показники гліколізованого гемоглобіну, ніж вагітні з більш пізнім встановленням діагнозу. Авторами не визначено різниці між частотою кесаревого розтину, оперативними пологами, гестаційним терміном, макросомією, вагою новонародженого, хоча, наприклад, макросомія (3.9% vs. 11.4%), затримка росту плода (1.7% vs. 8.3%) великий для терміну гестації (3.3% vs. 16.7%) значно відрізнялися, але найвищим був показник передчасних пологів (8.9% vs. 2.7%). Таким чином, ранній за стандартний скринінг дозволяє своєчасно розпочати лікування та отримати кращі виходи вагітності та пологів [12].

За даними ряду дослідників світова медицина приділяє багато уваги проблемі ЦД у вагітних. Авторами представлено дослідження ролі факторів ендотеліальної дисфункції в розвитку ускладнень вагітності у 120 жінок з ЦД. Дослідження простагландинів (ПГ) E2 та F2a, простацикліну, тромбоксану, ендотеліну-1, оксиду азоту, L-аргініну визначило зниження вмісту ПГ, оксиду азоту, L-аргініну в комбінації з підвищенням тромбоксану, ендотеліну-1 у випадках вагітності з ускладненим виходом вагітності, що може бути несприятливими прогностичними ознаками [13, 14]. Терапія що спрямована на корекцію ендотеліальної дисфункції, буде сприяти зниженню ускладнень вагітності та акушерської патології у жінок з ЦД [15, 16].

Altorjay Á.T. (2017), вивчали кореляцію між кровопостачанням маткових артерій (AutPSV) та плацентарною васкуляризацією у жінок з нормальним тиском та гіпертензивними розладами під час вагітності (хронічна гіпертензія (ХГ) (СНТ), гестаційна гіпертензія (ГГ) (GHT) и прееклампсія (ПЕ)), які були комбіновані з ГД (GDM). Плацентарне 3-D доплерометричне дослідження плаценти проведені у 109 жінок з вимірюванням індексу васкуляризації (ІВ) (VI), потоковим індексом (ПІ), індексом потоку васкуляризації (VFI) та піковою систолічною швидкістю маткової артерії (AutPSV). Проаналізована кореляція показала підвищення ІВ ($P = 0.010$) та зниження ПІ ($P = 0.009$) при хронічній гіпертензії. Показник потокового індексу можна вважати прогностичною ознакою для пуповинної рН та ваги новонародженого. Дослідження показало що індекс васкуляризації та vAutPSV демонструють значну різницю при гестаційній патології та можуть бути використані як детектор гестаційного та перинатального ризику [17].

Barda G. (2019) вивчав вплив дієти та інсулінотерапії на стан фетоплацентарного кровообігу при ожирінні та без нього у 191 жінок з ГД. Материнська судинна малперфузія не відрізнялася між групами, фетальна перфузія була нижче при ГД та інсулінотерапії в порівнянні з групою, де вагітні дотримувалися тільки дієти ($p = 0.027$). Серед порушень фетальної мальперфузії зміни стану з тромбоклюзивним захворюванням плода (FTOD) були змінені у жінок з ГД та інсулінотерапією та з підвищеним індексом маси тіла ще до вагітності ВМІ - 30 kg/m^2 ($p = 0.009$). Інсулінотерапія призводить до зниження FTOD (OR 0.97, 95% CI 0.12–0.80, $p = 0.03$). Гестаційна гіпертензія була вище у жінок з ожирінням в обох групах ($p = 0.024$). Таким чином, ожиріння та ГД підвищує частоту FTOD та гестаційну гіпертензію. Дієта з карбогідратними обмеженнями та інсулінотерапія пов'язана з покращенням кровообігу в фетоплацентарному комплексі (ФПК) особливо в жінок з ГД та прегестаційним ЦД [18]. Можливості антенатальних ехографічних моніторингів при ЦД у вагітних для діагностики діабетичної фетопатії та визначені ступеня перинатального ризику доведені також іншими авторами [19, 20].

Інтервілльозний тромбоз (ІВТ) - це плацентарна патологія, яка перешкоджає фетоплацентарній трансфузії та призводить до відшарування трофобласту. Роль гіперглікемії в апоптозі трофобласта недостатньо вивчена, а в плацентах від жінок з ЦД підвищується частота випадків ІВТ. Обстеження 206 пацієнок з ЦД1 ($n = 39$), ЦД2 ($n = 37$) та ГД ($n = 130$) продемонструвало наступні зміни ІВТ. Підвищення ІВТ було визначено при всіх типах діабету та ГД (15.5%; $P = 0.04$) а також при тільки ГД (16.9%; $P = 0.03$). ІВТ був також підвищений у пацієнок з ЦД1 (10.3%) ЦД2 (16.2%) у порівнянні з контролем (7.1%). Це перший доклад про підвищення ІВТ у пацієнок з діабетом [21].

Berceanu C. зі співавторами (2018) провели аналіз морфологічного, гістологічного, імуногістохімічного та ультразвукового дослідження плаценти від матерів з ЦД1 та ГД. Мультицентрове дослідження включало 53 вагітних з них 37 з прегестаційним діабетом та 16 з ГД. Материнська патологія представлена гіпертензією, прееклампсією, ожирінням, плацента була при УЗД потовщена з 2 триместру та сягала плацентомегалії в третьому триместрі. [22].

Carrasco-Wong I. зі співавторами (2019) вивчали структуру плаценти у вагітних з ГД, як орган з трофічними, ендокринними та імунологічними функціями. Плацента - транзисторний орган між материнським та плодовим організмом у жінок з ГД відрізняється розмірами, гіперваскуляризацією, великим розгалуженням капілярів у вільозному просторі, підвищенням глікогенових депо. ГД асоціюється зі змінами структури плаценти зокрема поверхні та об'єму особливо інтервілльозного простору та термінальних спіральних артерій, кількості синцитіотрофобластів, фібриноїдних ділянок та глікогенових депо. Вказані модифікації призводять до функціональних змін в органі та порушень розвитку плода [23].

Передгестаційний та гестаційний діабет пов'язаний з материнськими та фетальними ризиками, тому багатьма дослідниками рекомендований ранній скринінг та своєчасне лікування [3]. Але існують розбіжності в рекомендаціях між American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) та Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) що стосується різних підходів до оральних препаратів (метформін та глібурид) та інсулінотерапії. Інсулін не проникає через плаценту та вважається препаратом першої лінії в першому триместрі вагітності при ГД. Оральні препарати показують непоганий результат але вони обмежені тривалістю використання. Вважається, що метформін краще ніж глібурид та такий самий як інсулін. Інсулін є препаратом першої лінії в лікуванні ЦД за

рекомендаціями ACOG. SMFM вважає, що ефект метформіну такий самий і він може використовуватися в терапії першої лінії особливо у поєднанні зі здоровим стилем життя [24, 25].

Sea-Soriano L. та співавт. (2018) описали менеджмент передгестаційного діабету у 1511 вагітних у Великій Британії, з яких 60% - мали ЦД1 та 40% - мали ЦД2. 90% з ЦД1 отримали інсулінотерапію ще до вагітності та 92% - з першого триместру вагітності. 54% з ЦД2 отримували антидіабетичну терапію (метформін) ще до вагітності та 60% - з першого триместру. Серед нелікованих до вагітності жінок з ЦД2 22% розпочали з першого триместру інсулінотерапію. Співвідношення жінок з низьким рівнем HbA1c у догестаційному періоді порівнювало для ЦД1 та ЦД2 - 33% та 31% відповідно, у першому триместрі - 48% та 40%. Серед жінок з HbA1c > 7% у догестаційному періоді співвідношення було 70% та 52%, в першому триместрі - 73% та 46%, відповідно. [26]. На сучасному етапі основним керівником з ЦД виступає American Diabetes Association, яка у 2018 р. надрукувала "Standards of Medical Care in Diabetes" клінічні та практичні рекомендації з надання допомоги, гайдлайн із загального лікування та надання допомоги хворим на ЦД, зокрема вагітним з ЦД [3].

Пологорозродження вагітних з ЦД як правило проводиться достроково за допомогою різних методів індукції пологової діяльності (катетер Фолея, використання простагландинів) після відповідної підготовки шийки матки згідно рекомендаціям ВООЗ [27, 28, 29].

Виходячи з вищевикладеного оптимальне та своєчасне розродження вагітних з ЦД з урахуванням можливих перинатальних ускладнень є актуальним завданням сучасного акушерства, що й стало **метою** нашого дослідження.

Матеріали та методи. В умовах КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» - Харківський регіональний перинатальний центр обстежено 90 вагітних, з них 70 з цукровим діабетом та 20 з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). Обстеження включало виявлення гормональних змін, порушень вмісту біологічно активних речовин з використанням відповідних наборів для імуноферментного аналізу ELISA Kit, ультразвукове та доплерометричне дослідження (HDI 4000 Phillips, США), кардіотокографічне спостереження (КТГ) у вагітних для визначення стану плода, плацентарної дисфункції, діабетичної фетопатії, аналіз перебігу вагітності та пологів. В залежності від метода пологозбудження були розподілені на 2 підгрупи - 40 жінок, яким пологозбудження проведено шляхом піхвового введення антигестагена - міфепристону (основна група); 30 вагітних, яким преіндукцію проводили за допомогою простагландину E2 (ПГЕ2) (група порівняння). Статистична обробка отриманих матеріалів проведена за допомогою програми Statistica 6.0.

Результати дослідження. Гестаційний діабет було визначено у 50 жінок, ЦД 1 типу — у 15 вагітних, 2 типу — у 5 вагітних. Звертає на себе увагу, що вагітні з ЦД 2 типу мали середню важкість ЦД в стадії субкомпенсації. Вагітні з ЦД 1 типу мали тяжку форму в 9 випадках, середню — в 4, всі в стадії субкомпенсації. Всі вагітні з тяжкою формою ЦД мали діабетичну енцефалопатію, кардіоміопатію, полінейропатію, універсальну ангіопатію, нефропатію. Серед екстрагенітальної патології у вагітних з ЦД найбільш часто зустрічалися ожиріння (45,7%), патологія ШКТ (41,4%), анемія (31,4%). Серед акушерської патології у всіх вагітних з ЦД спостерігалися плацентарна дисфункція, у кожній другій — діабетична фетопатія, загроза викидню (28,6%), преєклампсія (21,4%), макросомія (68,5%), доплерометричні зміни стану плода визначалися вже з 28 тижня вагітності.

Перші пологи спостерігалися у 43 (61,4%) жінок з ЦД, в контрольній групі першородячими були 24 (80%) вагітних. Всі пологи відбувалися в головному передлежанні. Термін вагітності на момент розродження у жінок з ЦД склав $34,1 \pm 3,5$ тижнів, в контрольній групі — $39,4 \pm 1,2$ тижня.

Аномалії пологової діяльності зустрічалися у 10% роділь основної групи та кожної другої жінки з групи порівняння, дистрес плода - у 15% та 56,7% відповідно, дистопія плечиків - у 12,5% та 23,3%. У контрольній групі вказаних ускладнень не відмічалось. Розродження шляхом кесаревого розтину проведено 14 (20%) вагітним, з них 4 (10%) - в основній групі та 10 (33,3%) - в групі порівняння. Ефективність пологозбудження в основній групі склала 90%, в групі порівняння - 66,7%. У задовільному стані народилося 80% дітей основної групи та 53,3% - у групі порівняння. Маса новонароджених у жінок з

ЦД дорівнювала 3750 ± 370 г, вірогідно не відрізняючись в основній групі та в групі порівняння, в контрольній групі - 3320 ± 280 г. Респіраторну підтримку отримали 16,5% новонароджених, неврологічні порушення відзначалися у 10% новонароджених з групи порівняння у вигляді м'язового гіпотонусу або гіпертонусу, збудження - 30%.

Вплив міфепрестону на стан вагітної та новонародженого при ЦД є досить актуальним, тому що не дивлячись на наявність наукових досліджень питання преіндукції та індукції пологів у жінок з ЦД залишається дискусійним через відсутність протоколу з рекомендаціями щодо показань до пологозбудження, методам підготовки до нього у вагітних з різними формами цукрового діабету. Інтравагінальне введення міфепрестону не підвищує рівень глюкози у жінок з ЦД та не викликає гіперстимуляцію та зміни стану плода та новонародженого.

Таким чином, оптимізація індукції пологів у жінок з ЦД обумовлена підготовкою до пологорозродження за допомогою антипрогесторонного препарату інтравагінально, який при такій формі застосування не підвищує цукор в крові та не викликає розвиток кольпіту або хоріоамніоніту. Підвищення ефективності індукції пологів у вагітних з ЦД полягає в тому, що запропонований метод використовується у жінок з ЦД, в яких має місце неготовність пологових шляхів, піхвова інфекція та ПД, яка сприяє розвитку дистресу плода та підвищує відсоток кесарського розтину при неефективності індукції або гіперстимуляції або дистресі.

Висновки

1. Ведення вагітності та пологів у жінок з цукровим діабетом передбачує постійний контроль за станом матері та плода з урахуванням сучасних діагностичних та прогностичних маркерів гестаційних ускладнень.

2. Використання інтравагінального антипрогестерону сприяє ефективному пологорозродженню вагітних, хворих на цукровий діабет, значно знижуючи частоту кесарева розтину та перинатальної патології.

Література

1. Акушерство та гінекологія: у 4 т.: - Т.1. Акушерство, за ред. В.М.Запорожана-К.: ВСВ "Медицина", 2013.-С.836-851.

2. Авраменко Т. В. Вплив цукрового діабету на перебіг вагітності, розродження та перинатальну смертність / Т. В. Авраменко, М. В. Макаренко, Д. О. Говсєєв, Я. М. Гулам, Л. І. Мартинова, Р. В. Протас // Здоровье женщины. - 2016. - № 4. - С. 79-83. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2016_4_15

3. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S165-S172. doi: 10.2337/dc19-S014. Review.

4. Moore, Th. R. Diabetes Mellitus and Pregnancy / Th. R. Moore // Medscape Drugs & Diseases. - June 16 2016. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/127547-overview>. Accessed: June 18 2016.

5. Bishop KC, Harris BS, Boyd BK, Reiff ES, Brown L, Kuller JA. Pharmacologic Treatment of Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2019 May;74(5):289-297. doi: 10.1097/OGX.0000000000000671. PubMed PMID: 31098642. Abell SK, Boyle JA, de Courten B, Knight M, Ranasinha S, Regan J, Soldatos G, Wallace EM, Zoungas S, Teede HJ. Contemporary type 1 diabetes pregnancy outcomes: impact of obesity and glycaemic control. *Med J Aust*. 2016 Aug 15;205(4):162-7. PubMed PMID: 27510344.

6. Bashir M, Naem E, Taha F, Konje JC, Abou-Samra AB. Outcomes of type 1 diabetes mellitus in pregnancy; effect of excessive gestational weight gain and hyperglycaemia on fetal growth. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Jan - Feb;13(1):84-88. doi: 10.1016/j.dsx.2018.08.030. Epub 2018 Aug 28. PubMed PMID: 30641818.

7. Прилуцкая, В. А. Особенности адаптации новорожденных детей от матерей с сахарным диабетом 1-го типа и избыточной массой тела [Текст] / В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало, М. В. Павловец // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа = Reproductive health. Eastern Europe : международный научно-практический журнал. - 2018. - Том 8, N 3. - С. 352-360. - ISSN 2226-3276.

8. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA*. 2019 May 14;321(18):1811-1819. doi: 10.1001/jama.2019.4981.

Review. PubMed PMID: 31087027; PubMed Central PMCID: PMC6657017.

9. Adam S, Pheiffer C, Dias S, Rheeder P. Association between gestational diabetes and biomarkers: a role in diagnosis. *Biomarkers*. 2018 May - Jun;23(4):386-391. doi: 10.1080/1354750X.2018.1432690. Epub 2018 Feb 6. PubMed PMID: 29363344.

10. van der Valk, ES. [Normoglycaemic ketoacidosis in pregnant patients with diabetes; early recognition is critical] / E.S. van der Valk, M. Smits, C.M. Klomp, M.S. Lunshof, C. van Guldener, S.W. van Thiel // *Ned Tijdschr Geneesk*. – 2016. - № 160. – P. D551. [Dutch].

11. Bianchi C, de Gennaro G, Romano M, Battini L, Aragona M, Corfini M, Del Prato S, Bertolotto A. Early vs. standard screening and treatment of gestational diabetes in high-risk women - An attempt to determine relative advantages and disadvantages. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019 Jun;29(6):598-603. doi: 10.1016/j.numecd.2019.02.007. Epub 2019 Mar 1. PubMed PMID: 30954416.

12. Avramenko T, Makarenko M, Govsieiev D Regulatory effect of endothelial dysfunction and microcirculation pathology in pregnant women diagnosed with diabetes mellitus. *Journal of Global Pharma Technology*. 2017;11(9):48-52.

13. Pardo F, Subiabre M, Fuentes G, Toledo F, Silva L, Villalobos-Labra R, Sobrevia L. Altered foetoplacental vascular endothelial signalling to insulin in diabetes. *Mol Aspects Med*. 2019 Apr;66:40-48. doi: 10.1016/j.mam.2019.02.003. Epub 2019 Mar 8. Review. PubMed PMID: 30849412.

14. Dabrowski FA, Lipa M, Bartoszewicz Z, Wielgos M, Bomba-Opon DA. Maternal and neonatal serum expression of the vascular growth factors in hyperglycemia in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Jul 15:1-6. doi: 10.1080/14767058.2019.1639666.

15. Takata Y, Nomura K, Ishibashi K, Kido K, Sasamori Y, Hiraike H, Ayabe T, Atsumi GI. Elevated Expression of Vascular Adhesion Molecule-1, Plasminogen Activator Inhibitor-1, Cyclooxygenase-2, and Thrombomodulin in Human Umbilical Vein Endothelial Cells from Hospitalized Gestational Diabetes Mellitus Patients. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(5):807-813. doi: 10.1248/bpb.b18-00998. PubMed PMID: 31061324.

16. Altorjay ÁT, Surányi A, Nyári T, Németh G. Use of placental vascularization indices and uterine artery peak systolic velocity in early detection of pregnancies complicated by gestational diabetes, chronic or gestational hypertension, and preeclampsia at risk. *Croat Med J*. 2017 Apr 14;58(2):161-169. PubMed PMID: 28409499; PubMed Central PMCID: PMC5410734.

17. Barda G, Bar J, Mashavi M, Schreiber L, Shargorodsky M. Insulin Treatment Is Associated With Improved Fetal Placental Vascular Circulation in Obese and Non-obese Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 27;10:84. doi: 10.3389/fendo.2019.00084. eCollection 2019. PubMed PMID: 30873116; PubMed Central PMCID: PMC6400829.

18. Сафонова И. Н. Возможности антенатальных эхографических мониторингов при сахарном диабете беременных в диагностике диабетической фетопатии и определении степени перинатального риска / И. Н. Сафонова // *Неонатология, хирургия та перинатальна медицина*. - 2016. - Т. 6, № 2. - С. 74-83. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nkhpm_2016_6_2_15

19. Wong CH, Chen CP, Sun FJ, Chen CY. Comparison of placental three-dimensional power Doppler indices and volume in the first and the second trimesters of pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Nov;32(22):3784-3791. doi: 10.1080/14767058.2018.1472226. Epub 2018 Sep 10. PubMed PMID: 29716432.

20. Basnet KM, Bentley-Lewis R, Wexler DJ, Kilic F, Roberts DJ. Prevalence of Intervillous Thrombi Is Increased in Placentas from Pregnancies Complicated by Diabetes. *Pediatr Dev Pathol*. 2016 Nov/Dec;19(6):502-505. doi: 10.2350/15-11-1734-OA.1. Epub 2015 Dec 15. PubMed PMID: 26669929.

21. Berceanu C, Tetileanu AV, Ofițeru AM, Brătilă E, Mehedințu C, Voicu NL, Szasz FA, Berceanu S, Vlădăreanu S, Navolan DB. Morphological and ultrasound findings in the placenta of diabetic pregnancy. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(1):175-186. PubMed PMID: 29940626.

22. Carrasco-Wong I, Moller A, Giachini FR, Lima VV, Toledo F, Stojanova J, Sobrevia L, San Martín S. Placental structure in gestational diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019 Aug 20:165535. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165535. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31442531.

23. Bishop KC, Harris BS, Boyd BK, Reiff ES, Brown L, Kuller JA. Pharmacologic

Treatment of Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2019 May;74(5):289-297. doi: 10.1097/OGX.0000000000000671. PubMed PMID: 31098642

24. Brown J, Alwan NA, West J, Brown S, McKinlay CJ, Farrar D, Crowther CA. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 4;5:CD011970. doi: 10.1002/14651858.CD011970.pub2. Review. PubMed PMID: 28472859; PubMed Central PMCID: PMC6481373.

25. Cea-Soriano L, García-Rodríguez LA, Brodovicz KG, Masso-Gonzalez E, Bartels DB, Hernández-Díaz S. Real world management of pregestational diabetes not achieving glycemic control for many patients in the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Aug;27(8):940-948. doi: 10.1002/pds.4553. Epub 2018 May 8. PubMed PMID: 29740916

26. Наумов, А. Д. Сравнительный анализ способов подготовки шейки матки к родам и исход родов. Особенности применения мифепристона для подготовки шейки матки к родам / А. Д. Наумов, К. В. Подгурская, В. С. Кришталь, М. В. Косинец // Молодой ученый. — 2016. — №10. — С. 517-521.

27. WHO recommendations for induction of labour. Режим доступа: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_RHR_11.10_eng.pdf.

28. Košec V, Djaković I, Sabolović Rudman S. Cervical ripening balloon as a method of preinduction - one center study. *Acta Clin Croat.* 2018 Dec;57(4):762-767. doi: 10.20471/acc.2018.57.04.19. PubMed PMID: 31168214; PubMed Central PMCID: PMC6544105.

29. Kehl, S. Induction of Labour: Change of Method and its Effects/ S. Kehl, C. Weiss, U. Dammer, E. Raabe, S. Burghaus, J. Heimrich, J. Hackl, M. Winkler, M. W. Beckmann, F.Faschingbauer // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* - 2015 Mar. - № 75(3). – P. 238–243. doi: 10.1080/14767058.2019.1639666.

Робота надійшла в редакцію 14.04.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

A. I. Rybin, O. V. Kuznetsova, V. E. Maximovskiy

СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТАЗОВИЙ КАНЦЕРОМАТОЗ, ЗУМОВЛЕНИЙ РАКОМ ЯЄЧНИКІВ

Одеський національний медичний університет

Summary. Rybin A. I., Kuznetsova O. V., Maximovskiy V. E. **MODERN STRATEGIES OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PELVIC CANCEROMATOSIS CAUSED BY THE OVARIAN CANCER.** In the article the authors show their own experience with the technique of intraoperative intraperitoneal hipertermichnoyi himioperfuziyi (HIPEC) in patients with disseminated ovarian cancer. Based on analysis of 25 clinical cases, the authors note that the technique is innovative and effective. Having the many advantages of the method found no difference in the toxicity of the drugs between traditional and advanced ovarian cancer treatment method using HIPEC. The authors consider, that hyperthermia is one of the possible mechanisms for overcoming resistance to platinum.

Key words: pelvic canceromatosis, ovarian cancer, treatment, optimization, intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion.

Реферат. Рыбин А. И., Кузнецова А. В., Максимовский В. Е. **СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТАЗОВЫХ КАНЦЕРОМАТОЗА, ОБУСЛОВЛЕННЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ.** В статье представлен собственный опыт авторов по применению методики интраоперационной гипертермичной интраперитонеальной химиоперфузии (HIPEC) у больных распространенным раком яичников. На основании анализа 25 клинических случаев авторы отмечают, что разработанная методика является инновационной и эффективной. На фоне многих преимуществ метода не было обнаружено различий в токсичности применяемых препаратов между традиционной терапией РЯ и усовершенствованной методике с применением HIPEC. Авторы полагают, что гипертермия является одним из возможных механизмов преодоления резистентности к платине.

Ключевые слова: тазовый канцероматоз, рак яичников, лечение, оптимизация, интраоперационная гипертермична интраперитонеально химио

Реферат. Рибін А. І., Кузнецова О. В., Максимовський В. Є. **СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТАЗОВИЙ КАНЦЕРОМАТОЗ, ЗУМОВЛЕНИЙ РАКОМ ЯЄЧНИКІВ.** У статті автори показують власний досвід застосування методики інтраопераційної гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії (HIPEC) у хворих на розповсюджений рак яєчників. На підставі аналізу 25 клінічних випадків автори зазначають, що розроблена методика є інноваційною та ефективною. На фоні багатьох переваг методу не було виявлено відмінностей в токсичності застосовуваних препаратів між традиційною терапією РЯ і вдосконаленою методикою із застосуванням HIPEC. Автори вважають, що гіпертермія, є одним з можливих механізмів подолання резистентності до платини.

Ключові слова: тазовий канцероматоз, рак яєчників, лікування, оптимізація, інтраопераційна гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія.

Актуальність роботи. За даними вітчизняних та зарубіжних авторів проблема тазового канцероматозу у 75-85% випадків обумовлена раком яєчників (РЯ). РЯ на сьогоднішній день являється найбільш агресивною пухлиною жіночої статеві системи, що обумовлено вкрай низькою 5-ти річною виживаністю хворих з данною патологією, що не перевищує 25-29%. Не зважаючи на відносно стабільні показники захворюваності РЯ, за показниками смертності РЯ випереджує рак тіла і шийки матки, займаючи 5 місце серед причин смерті зі всіх пухлин у жінок. Щорічно в світі реєструється більше 165000 нових випадків РЯ, і більше 100 тис жінок гинуть від злоякісних новоутворень яєчників. Летальність хворих РЯ на першому році після встановлення діагнозу складає 35%. Дані обставини пояснюються асимптоматичним перебігом на ранніх стадіях, що призводить до пізньої діагностики захворювання, коли виконання радикального оперативного втручання не представляється можливим [1; 2; 5; 8].

На сьогоднішній день «золотим стандартом» лікування РЯ стадій ІВ-ІІС являється оперативне втручання з наступним курсом післяопераційної хіміотерапії. Не дивлячись на те, що РЯ відноситься до числа найбільш чутливих до хіміотерапії пухлин, до 40% пацієток з даним захворюванням являється первинно-резистентними до платинової хіміотерапії [1; 3; 4]. Навіть при виконанні оптимальної циторедуктивної операції з подальшим призначенням хіміотерапії препаратами платини (хіміотерапія первинної лінії) з досягненням ефекта повної регресії і нормалізації рівнів пухлинних маркерів, 5-ти річне виживання хворих РЯ ІІІ стадії складає 20-25%, а ІV стадії – не перевищує 10% [9; 10]. Це означає, що, не дивлячись на відсутність клінічних ознак захворювання, у більшості хворих в перші 2-3 роки після закінчення хіміотерапії першої лінії слід очікувати прогресування захворювання. Частота об'єктивного ефекта коливається в межах 10-25%, а медіана тривалості життя складає - 7-18 міс. Більшість вітчизняних і зарубіжних авторів сходяться на думці, що максимально можлива циторедукція являється основним аспектом успішного лікування пацієток з РЯ [1; 3; 4; 7; 11]. Ця концепція зумовлена локорегіонарним перебігом канцероматозу очеревини у хворих РЯ. Видалення максимально можливого об'єму пухлини покращує хіміочувливість, доповнення циторедукції внутрішньочеревною гіпертермічною хіміоперфузією дозволяє знищити мікроскопічні вогнища карциноматозу. Таким чином, удосконалення методик хірургічного і комбінованого лікування хворих РЯ являється надзвичайно актуальною і нагальною проблемою сучасної онкогінекології.

Метою даного дослідження є оцінка ефективності використання гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії і циторедуктивної хірургії в лікуванні хворих РЯ, ускладненого канцероматозом очеревини.

Матеріал і методи дослідження. Протягом 2015-18рр. на базах кафедри хірургії №4 з курсом онкології Одеського національного медичного університету виконано 37 оперативних втручань з використанням гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії (НІРЕС). У всіх хворих була діагностована серозна аденокарцинома яєчників стадії ІІІА-ІІС. Вік пацієток коливався від 21 до 59 років, об'єм оперативного втручання був оцінений як оптимальна циторедукція. Порівняльний аналіз проводився з 25 пацієтками (група контролю) з РЯ аналогічних стадій після оперативного втручання без використання методики НІРЕС. В подальшому пацієтки обох груп отримували 4-6 курсів ад'ювантної ПХТ. Процедура НІРЕС виконувалась за допомогою апарату RanD Perfomer HT.

Performer HT – це мультифункціональна спеціалізована хіміотерапія, орієнтована на підтримку декількох режимів терапії, заснованих на екстракорпоральному циркулюванні крові/рідини. Хіміотерапевтичні препарати, за визначенням, являються токсичними і їх використання в високих концентраціях може бути пов'язане з виникненням побічних ефектів терапії. Локальна регіональна хіміотерапія дозволяє створити набагато більш високі цільові концентрації в злоякісному вогнищі, єдине «але»: препарати повинні бути захищені від негайного вимивання із зони їх локальної активності. Циркуляторні параметри (такі як, температура, об'єм, швидкість інфузії) можуть бути легко відкориговані і моніторировать в онлайн-режимі.



Рис. 1. Показники роботи системи: цільова температура – 44,0 С, об'єм – 1500,0 мл, II фаза роботи (із 6 –см. Лінійку в верхній частині монітора) – нагрів розчину

Оперативне втручання полягало у видаленні усіх видимих пухлинних осередків. Компонентами циторедукції вважаються перитонектомія (парієтальна, вісцеральна) або електровапоризація очеревини, та мультівісцеральні резекції. Після хірургічного етапу в черевну порожнину встановлюються 5-6 силіконових дренажів, температурні датчики, рана зашивається. Перфузія проводиться за допомогою двох pomp, нагрівача і стерильного закритого контура.



Рис. 2. Схема виконання процедури HIPEC

Після досягнення інтраабдомінальної температури, як мінімум, 41 С, мітоміцин С 25 мг/мл, цисплатин 100 мг/мл розчиняються в 5000,0 мл перфузата, що циркулює зі швидкістю 700-800 мл/хв протягом 60-90 хвилин. Середній об'єм перфузата, який знаходиться в черевній порожнині щосекундно складає близько 3000 мл. Інтраабдомінальна

температура коливається від 41°C до 43°C. Фаза охолодження черевної порожнини і фаза промивання від хіміопрепаратів займає максимально до 5-10 хвилин. Пацієнт переводиться на одну добу в реанімаційне відділення для проведення інтенсивної терапії і спостереження. Всім пацієнткам інтраопераційно визначали індекс перитонеального канцероматоза, індекс повноти циторедукції. Критеріями ефективності проведеного лікування були показники якості життя та ступеню токсичності препаратів.

Якість життя хворих оцінювали за допомогою методики оцінки якості життя Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). Обробку даних проводили за допомогою статистичної програми «Біостат». Побічні ефекти комбінації лікування оцінювались окремо в розрахунку на кількість хворих та кількість курсів хіміотерапії.



Рис. 3. Вид операційного поля після встановлення 5 промивних ПХВ дренажів і антраабдомінальних температурних зондів

Результати дослідження. З огляду на рандомізований відбір пацієнок у досліджувані групи, слід зазначити, що з 37 пацієнок основної групи 29 хворих були з ПС-стадією захворювання, 5 жінок мали ША-стадію й у 3 пацієнок була виявлена ШВ-стадія раку яєчників. Розподіл пацієнок контрольної групи по стадіях був наступним: з 25 пацієнок другої групи 13 хворих були з ПС-стадією захворювання, 12 жінок мали ША-стадію, ще у 2 пацієнок була виявлена ШВ-стадія раку яєчників. Індекс перитонеального канцероматозу (РСІ) в основній групі був 1-10 (28,0%) та 10-20 (72,0%). У групі контролю аналогічний показник вірогідно не відрізнявся та склав 36,0% та 64,0%. Індекс повноти циторедукції також не відрізнявся між групами і склав у основній групі СС-1 (28,0%) та СС-2 (72,0%), не відрізняючись від аналогічного показника у контрольній групі (СС-1 – 36,0%, СС-2 – 64,0%).

Порівняльний аналіз показників якості життя у досліджуваних групах через 6 місяців після закінчення лікування не показав статистично достовірні розходження (Таблиця 1).

Слід зазначити, що в основній групі нами не було виявлено жодного випадку алергічних або побічних реакцій у пацієнок основної групи. У 9 (36,0%) пацієнок першої групи протягом першої доби спостереження після проведення НІРЕС була виявлена гіпертермічна реакція (підйом температури тіла до 38,0 °С протягом 6-7 годин), яку купірували прийомом нестероїдних протизапальних препаратів. Необхідно також підкреслити, що 5 (20,0%) пацієнок скаржилися на почуття болю і дискомфорту в області введення промивних дренажів.

Таблиця 1

Якість життя хворих на рак яєчників, що отримують ад'ювантну хіміотерапію, M±m

Шкала SF-36	Основна група (n=37)	Контрольна група (n=25)
Фізична активність	34,08±21,14	31,88±19,44
Рольові обмеження внаслідок фізичних проблем (РФФ)	28,42±13,43	21,01±14,23
Фізичні болі (Б)	46,29±16,23	41,27±20,11
Сприйняття загального стану здоров'я (ЗЗ)	35,33±14,76	33,72±23,27
Енергійність (життєздатність) (Ж)	49,85±24,16	44,25±34,26
Соціальне функціонування (СФ)	65,42±26,16	63,12±22,39
Рольові обмеження внаслідок емоційних проблем (РЕФ)	42,11±15,46	44,25±17,24
Психічне здоров'я (ПЗ)	66,32±22,26	59,32±22,26

Порівняльний аналіз ступеня токсичності застосовуваних хіміопрепаратів обох групах показав наступне (Таблиця 2,3).

Таблиця 2

Токсичність комбінації хіміопрепаратів в основній групі (n=37)

Від токсичності	Ступінь токсичності				Всього
	I	II	III	IV	
Лейкопенія	13 (35,1%)	7 (18,8%)	4 (10,8%)	3 (8,1%)	72,8 %
Нейтропенія	12 (32,4%)	6 (16,2%)	5 (13,5%)	-	62,1%
Анемія	3 (8,1%)	2 (5,4%)	-	-	13,5%
Тромбоцитопенія	6 (16,2%)	-	-	-	16,2%
Нудота	7 (18,9%)	5 (13,5%)	5 (13,5%)	-	45,9%
Блювання	16 (43,2%)	1 (2,7%)	1 (2,7%)	-	48,6%
Діарея	3 (8,1%)	-	-	-	8,1%
Стоматити	8 (21,6%)	1 (2,7%)	-	-	24,3%

Таблиця 3

Токсичність комбінації хіміопрепаратів в групі контролю

Від токсичності	Ступінь токсичності				Всього
	I	II	III	IV	
Лейкопенія	10 (40,%)	8 (32,0%)	1 (4,0%)	1 (4,0%)	80,0%
Нейтропенія	11 (44,0%)	4 (16,0%)	2 (8,0%)	1 (4,0%)	72,0%
Анемія	5 (20,0%)	4 (16,0%)	4 (16,0%)	-	52,0%
Тромбоцитопенія	4 (16,0%)	-	-	-	8,0%
Нудота	7 (28,0%)	4 (16,0%)	4 (16,0%)	-	60,0%
Блювання	10 (40,%)	4 (16,0%)	1 (4,0%)	-	60,0%
Діарея	3 (12,0%)	-	-	-	12,0%
Стоматити	2 (8,0%)	4 (16,0%)	1 (4,0%)	-	28,0%

Отримані результати свідчать показують, що ступінь гематологічної токсичності хіміопрепаратів вірогідно не відрізнялась у пацієток обох груп. Стосовно гастроінтестинальної токсичності, ми не отримали вірогідної різниці між групами, що вивчались. Необхідно підкреслити, що відсоток розвитку стоматиту в першій групі також вірогідно нижчий за аналогічного показника в групі контролю.

Середня тривалість післяопераційного перебування хворих в стаціонарі склала - 9,1 ліжко-днів і достовірно не відрізнялась від такої у хворих з РЯ без проведення НІРЕС.

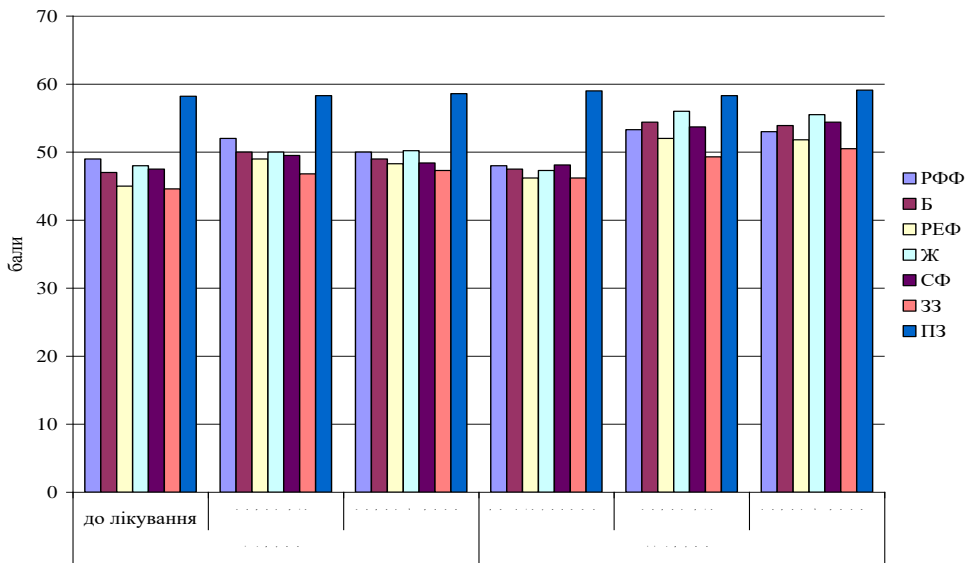


Рис. 4. Динаміка показників якості життя хворих, що були залучені до дослідження

Висновки. Використання внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії після виконання циторедукції є ефективним ті відносно безпечним. Проте, сприятливий прогноз у пацієнок з РЯ ША – ПС можливий тільки після оптимальної циторедуктивної операції. Всі пацієнтки відмітили переносимість запропонованої методики. Ми також не відмітили відмінностей в токсичності застосовуваних препаратів між традиційної терапією РЯ і вдосконаленою методикою з використанням НІРЕС.

Література:

1. Ивченко А.Л. Рак яичников: современные аспекты диагностики. Харківська хірургічна школа. 2015. 4(73): 147-51.
2. Клиническая онкогинекология / под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – 376с.: ил.
3. Рак яичников: концепция патогенеза и принципы терапии. / Л.А Ашрафян, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2015. - Т. 4. № 3. - С. 73-81.
4. Рак в Україні, 2014-2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / гол. ред. О.О. Колеснік; авт.: З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак [та ін.]. -К., 2016. - № 17. - 144 с.
5. Свинцицкий В.С. (2015) Серозный рак яичников: тестирование мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в Украине. Евразийский онкологический журнал (прилож.): 79–82.
6. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян М.: ООО «Бином- Пресс», 2008; - 512 с.
7. A metabolomic approach to identifying platinum resistance in ovarian cancer. / LM Poisson, A Munkarah, H Madi [et al.] // J Ovarian Res. - 2015 – Vol. 8 – P. 13.
8. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. / Ustün TB, Chatterji S, Kostanjsek N [et al.] // Bull World Health Organ. - 2010 – Vol. 88(11) – P. 815-823.
9. Etude de la qualite de vie dans les neoplasies ovariennes: outils et enjeux. / Bryand A, Hamidou Z, Paget-Bailly S [et al.] // Gynecol Obstet Fertil. 2015 Feb;43(2):151-7.
10. Hippisley-Cox J. Independent external validation of QCancer (Ovarian). / Hippisley-Cox J, Coupland C. // Eur J Cancer Care (Engl). - 2013 – Vol. 22(4) – P. 559-560.
11. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery / Pual H. Sugarbaker. – The Ludann Company Grand Rapids, Michigan, USA, 1998. – 59 p.

12. Studying platinum sensitivity and resistance in high-grade serous ovarian cancer: Different models for different questions. / NG Alkema, GB Wisman, AG van der Zee [et al.] // Drug Resist Updat. - 2016 – Vol. 24 – P. 55-69.

13. The Added Value of Analyzing Pooled Health-Related Quality of Life Data: A Review of the EORTC PROBE Initiative. / Zikos E, Coens C, Quinten C [et al.] // J Natl Cancer Inst. - 2015 – Vol. 108(5) – P. 39-41.

Робота надійшла до редакції 04.05.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 616.62-003.7-089.879

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3967730>

Р. В. Стецишин

ВИКОРИСТАННЯ ЛАЗЕРНОЇ УРЕТЕРОЛІТОТРИПСІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ «СКЛАДНИХ КАМЕНІВ» СЕЧОВОДІВ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Summary. Stetsyshyn R. V. **USE OF LASER URETEROLITHOTRIPSY IN THE TREATMENT OF COMPLEX URETERAL STONES.** - *Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education.* - e-mail: torak@gmail.com. Contact laser lithotripsy performed in 243 patients with complex ureteral stones. Efficiency of ureterolithotripsy procedures in patients with complex ureteral stones when using laser lithotripter was high, amounting to 92.2% (that is, the status of the status of «stone free» was achieved in 224 cases out of 243). Intraoperative complications during laser ureterolithotripsy marked only in 17 (7.0%) cases, all of these complications were not severe. Inability to achieve the "stone free" status occurred in only 23 (9.5%) of 243 patients. Using laser contact ureterolithotripsy improves results of complex treatment of ureteral stones, reduce the amount of intraoperative, early and late postoperative complications.

Key words: ureteral stone, laser contact ureterolithotripsy

Реферат. Стецишин Р. В. **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ «СЛОЖНЫХ КАМНЕЙ» МОЧЕТОЧНИКОВ.** - Харьковская медицинская академия последипломного образования. Лазерная контактная литотрипсия выполнена 243 пациентам со сложными камнями мочеточников. Эффективность процедуры уретеролитотрипсии у пациентов со сложными камнями мочеточника при использовании лазерного литотриптора составила 92,2%, статус «stone free» был достигнут в 224 случаях из 243. Интраоперационные осложнения во время лазерной уретеролитотрипсии отмечены у 17 (7,0%) больных, причем все эти осложнения не были тяжелыми. Невозможность достижения статуса "stone free" имела место у 23 (9,5%) из 243 пациентов. Использование лазерной контактной уретеролитотрипсии способствует улучшению результатов лечения сложных камней мочеточника, снижению количества интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: камни мочеточника, лазерная контактная литотрипсия.

Реферат. Стецишин Р. В. **ВИКОРИСТАННЯ ЛАЗЕРНОЇ УРЕТЕРОЛІТОТРИПСІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ «СКЛАДНИХ КАМЕНІВ» СЕЧОВОДІВ.** Лазерна контактна літотрипсія виконана 243 пацієнтам зі складними каменями сечоводів. Ефективність процедури уретеролітотрипсії у пацієнтів із складними каменями сечоводу

при використанні лазерного літотриптора була досить високою, склавши 92,2% (тобто статус статус «stone free» був досягнутий в 224 випадках з 243). Інтраопераційні ускладнення під час лазерної уретролітотріпсії відзначені тільки у 17 (7,0%) хворих, причому всі ці ускладнення не були важкими. Неможливість досягнення статусу "stone free" мала місце у тільки у 23 (9,5%) з 243 пацієнтів. Використання лазерної контактної уретеролітотріпсії сприяє поліпшенню результатів лікування складних каменів сечоводу, зниження кількості інтраопераційних, ранніх і пізніх післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: камені сечоводу, лазерна контактна літотрипсія

Уролітіаз в даний час є одним з найбільш частих захворювань. Встановлено, що приблизно 12% чоловіків і 6% жінок відчувають принаймні один епізод, пов'язаний з проявами сечокам'яної хвороби [1, 2]. Крім того, приблизно у 50% з них виникає рецидив захворювання протягом найближчих 10 років. Камені сечоводу при цьому діагностують у 80% пацієнтів з уретеролітіазом, викликаючи важку симптоматику, часом загрозову для життя пацієнта [3].

Успіхи у використанні ендоскопічних технологій, пов'язані з розробкою ультратонких семірігідних уретероскопів у комбінації з високочастотними ультразвуковими і лазерними літотрипторами, що дозволило значно підвищити ефективність і безпеку уретероскопії і контактної літотрипсії пррриии лікуванні каменів сечоводу [4]. За даними різних авторів [5, 6] при виконанні ультразвукової уретеролітотріпсії частота травми сечоводу різного ступеня тяжкості від незначних пошкоджень слизової до перфорації стінки досягає 15%, а виникнення ранніх і пізніх ускладнень може досягати 15-30%. У той же час, ряд досліджень свідчать про те, що використання лазерної уретеролітотріпсії дозволяє знизити частоту ускладнень до 1% при ефективності процедури 97% [7, 8].

У зв'язку з вищевикладеним, вважаємо актуальним виявлення контингенту хворих на уретролітіаз, у яких виконання «стандартної» ультразвукової уретеролітотріпсії загрожує значною кількістю ускладнень і невдач і де лазерна дезінтеграція конкрементів сечоводу буде методом вибору, незважаючи на вартість методу.

Нами запропонований термін «складного» каменя сечоводу. У це поняття ми вкладаємо високу ймовірність розвитку ускладнень і невдач при лікуванні каменів сечоводу з використанням «стандартних» методів контактної уретеролітотріпсії, наприклад з використанням сучасних ультразвукових літотрипторів.

До складних камінню сечоводу ми відносимо:

1. Конкременти будь-яких розмірів і щільності при локалізації у верхній і середній третині сечоводу.

2. Конкременти будь-яких розмірів і локалізації при щільності понад 1000 од. Хаунсфілда.

3. Конкременти будь-якої щільності і локалізації при розмірах понад 1 см.

Мета роботи - визначення ефективності лазерної уретеролітотріпсії при лікуванні «складних каменів» сечоводу.

Матеріали та методи. Ураховуючи досить велику кількість ускладнень і невдач при ендоскопічному лікуванні «складних» каменів сечоводу за допомогою контактної ультразвукової літотрипсії, ми у цього контингенту хворих використали контактну уретеролітотрипсію за допомогою лазерного літотриптора (КЛУЛТ) Richard Wolf Tower 30+. Цей апарат створений на основі Holmium: YAG лазера. Головною його перевагою є здатність дезінтеграції конкрементів будь-якої щільності. Пульсуючі гольмієві лазери мають довжину хвилі 2100 нм і передають енергію через кварцеві волокна. Цей лазер подає до конкременту енергію 200-4 000 мДж. Ми використовували волокна 270 і 365 μ м, підводячи їх до каменя через семірігідний уретероскоп. Необхідно відмітити, що в більшості медичних лазерів при дезінтеграції каменів використовується акустична ударна хвиля (подібно до ДУВЛ), яка генерується при вапоризації рідини перед волокном і утворенні бульбашок газу. Гольмієві лазери також використовують ефект вапоризації, але насамперед у них використовується фототермічний ефект, що спричиняє вапоризацію рідини безпосередньо в товщі конкременту.

Кольоровий пульсуючий лазер із широкою смугою емісії дозволяє енергії від 100 до 120 мДж легко перейти на кінець волокна, не ушкоджуючи його при цьому. При емісії 540

нм фотонна абсорбція на конкременті є максимальною, короткочасний потужний імпульс (2 мкс) сприяє більшій передачі енергії на кінець оптичного волокна з незначною продукцією тепла. Незначне утворення теплоти й здатність до відхилення променя в кінці волокна служать двома принциповими параметрами, що дозволяють проводити літотрипсію без ушкодження тканин. Це дозволяє зруйнувати камінь на дуже дрібні фрагменти, які мають розмір, порівнянний з діаметром волокна.

Використовуваний нами лазерний літотриптор подає по волокну світловий промінь зеленого кольору, що дозволяло точно сконцентрувати енергію на вибраній ділянці конкременту. Дезінтеграцію каменя завжди починали з його периферичної частини, відколюючи від основної маси конкременту фрагменти мінімального розміру. При цьому фрагменти каменя частково відходили самостійно в процесі літотрипсії, частково - при видаленні уретероскопа. Фрагменти, що залишалися в просвіті сечоводу, як правило, мали діаметр не більше ніж 1-2 мм, були клінічно не значущими й відходили самостійно на тлі стентування. Іноді одиничні фрагменти каменя розмірами не більше 3 мм видаляли шляхом захоплення щипцями й подальшою тракцією

Контактна лазерна літотрипсія проведена 243 пацієнтам зі «складними» каменями сечоводів, які перебували на лікуванні в клініці урології ХМАПО на базі КЗОЗ «ОКЦУН ім. В. І. Шаповала». Коротка характеристика хворих представлена в таблиці 1

Таблиця 1.

Загальна характеристика пацієнтів зі «складними» каменями при лікуванні з використанням КЛУЛТ

Показник	Середнє/Абсолютне значення	Інтервал
Вік (років)	48,79±2,05	29-81
Стать		
Чоловіча, абс.(%)	149(61,3%)	
Жіноча, абс.(%)	94 (38,7%)	
Бік захворювання		
Ліворуч, абс.(%)	104 (42,8%)	
Праворуч, абс.(%)	121 (49,8%)	
Двостороння	18 (7,4%)	
Розмір каменя, см	1,78±0,06	0,8-2,4
Щільність каменів, НУ	1109,38±91,11	752-1680
Локалізація каменя		
в/3, абс. (%)	111 (45,7%)	
с/3, абс. (%)	60 (24,7%)	
н/3, абс. (%)	72 (29,6)	
Давність захворювання, доба	14,45±0,57	3-26
Тривалість операції, хв	18,14±1,36	12-24
Ефективність процедури, абс.(%)	224 (92,2%)	
Тривалість післяопераційного лікування, доба	5,41±0,16	2-7

З таблиці 1 видно, що вік хворих у цій групі коливався в інтервалі від 29 до 81 року, становлячи в середньому 48,79±2,05 року. Зберігалось співвідношення 2:1 в кількості пролікованих чоловіків і жінок - 149 (61,3%) проти 94 (38,7%). Ліворуч камені були в 104 (42,8%) хворих, праворуч - у 121 (49,8%), а у 18 (7,4%) мав місце 2-сторонній уретеролітіаз.

Розміри конкрементів у пацієнтів із «складними» каменями при використанні КЛУЛТ досягали в середньому розмірів 1,78±0,06 см. Цей показник знаходився в інтервалі від 0,8 до 2,4 см.

У цій групі конкременти локалізувалися у в/3 сечоводу в 111 (45,7%) пацієнтів, у с/3 - у 60 (24,7%) пацієнтів і у 72 (29,6%) пацієнтів конкременти локалізувалися в н/3 сечоводу.

Давність захворювання у пацієнтів цієї групи становила від 3-х до 26-ти діб, у середньому 14,45±0,57 доби. Тривалість операції при використанні КЛУЛТ становила 18,14±1,36 хвилини, інтервал показника був від 12 до 24 хвилин.

Тривалість перебування на ліжку після операції хворих зі «складними» каменями в цій групі становила в середньому $5,41 \pm 0,16$ доби. Ефективність процедури уретеролітотрипсії у пацієнтів зі «складними» каменями сечоводу при використанні лазерного літотриптора була досить високою, становлячи 92,2% (тобто статус «stonefree» був досягнутий у 224 випадках з 243). При цьому в 19 (7,8%) пацієнтів в отворі сечоводу залишалися до кінця операції дрібні фрагменти (не більше 3 мм), що відходили самостійно на 3-10-ту добу після операції. Ця ситуація в жодному з випадків не потребувала повторних оперативних утручань. В жодного з пацієнтів цієї групи нами не відмічено міграцію конкременту у вищерозташовані відділи сечоводу

Обговорення отриманих результатів

Нижче подано особливості клінічної картини захворювання у пацієнтів зі «складними» каменями, які лікувалися з використанням лазерної уретеролітотрипсії (Табл. 2).

Таблиця 2.

Особливості клінічних і лабораторних показників у пацієнтів зі «складними» каменями

Клінічні й лабораторні показники хворих зі «складними» каменями сечоводу	Абс.	%
Давність до 5-ти діб	84	34,6
Давність - 5 і більше діб	159	65,4
Колька, що не купіюється	45	18,5
Виражена пієлокалікоектазія	197	81,1
Наявність гіперехогенної суспензії у просвіті ЧМС	18	7,4
Субфебрильне підвищення температури тіла	76	31,3
Фебрильне підвищення температури тіла	34	14,0
Озноби	21	8,6
Зниження артеріального тиску	17	7,0
Гіпертонічний криз	11	4,5
Лейкоцитоз, зрушення формули	132	54,3
Лейкоцитурія	54	22,2
Піурія	78	32,1
Азотемія	24	9,9
Усього пацієнтів	243	100

З наведених у таблиці даних видно, що давність захворювання до 5-ти діб мала місце у 84 (34,6%) хворих, до 5-ти діб і більше конкременти у просвіті сечоводу знаходили у 159 (65,4%) осіб. Тим часом з нападами ниркової кольки, які не вдавалося купіювати медикаментозно, госпіталізовано 45 (18,5%) пацієнтів.

Виражене розширення ЧМС, за даними променевих методів обстеження, відмічено у переважної більшості пацієнтів зі «складними» каменями 197 (81,1%). Водночас у 18 (7,4%) хворих при УЗД в отворі чашково-мискової системи виявлено гіперехогенну суспензію, що свідчило про розвиток нагнійного процесу. Підвищення температури тіла до фебрильних показників мало місце у 34 (14,0%) пацієнтів.

Субфебрильне підвищення температури тіла відмічено у 76 (31,3%) хворих, а озноби до оперативного лікування відмічено у 21 (8,6%) пацієнта цієї групи. Нестабільна гемодинаміка зі зниженням артеріального тиску мала місце у 17 (7,0%) пацієнтів цієї групи, а гіпертонічний криз з різким підвищенням артеріального тиску виявлено в 11 (4,5%) хворих.

Лейкоцитоз зі зрушенням формули крові відмічено більше ніж у половини хворих - 132 (54,3%). Лейкоцитуру, яка свідчила про загострення запального процесу в нирках, відмічено у 54 (22,2%) хворих, а піурію - у 78 (32,1%) пацієнтів. Азотемію, що супроводжувалася олігурією й анурією, відмічено у 24 (9,9%) пацієнтів, в основному з 2-стороннім уретеролітіазом.

Передопераційну підготовку у пацієнтів цієї групи проводили упродовж 1-4-х діб залежно від тяжкості стану й необхідності проведення додаткових лікувальних заходів. Терапію в передопераційному періоді проводили за загальними принципами, застосовуючи

антибактеріальні препарати широкого спектру дії, дезінтоксикаційну терапію, нестероїдні протизапальні препарати, за показаннями - наркотичні знеболювальні.

У 58 (23,9%) хворих зі «складними» каменями сечоводу інтегральною частиною передопераційної підготовки стала перкутанна пункційна нефротомія.

Критеріями для продовження хірургічного лікування пацієнтів цієї групи стали нормалізація загального стану, стабілізація артеріального тиску, температури тіла, позитивна динаміка біохімічних показників, аналізів крові й сечі.

Використання перкутаної нефростомії під ультразвуковим контролем у пацієнтів зі «складними» каменями сечоводу також сприяло оптимізації передопераційної підготовки до виконання КЛУЛТ, стало одним із чинників зменшення кількості інтраопераційних і ранніх післяопераційних ускладнень, сприяло зниженню ризику виконання оперативного втручання

Нами проведено порівняльний аналіз ускладнень і невдач лазерної уретеролітотрипсії при ендоскопічному лікуванні «складних» каменів сечоводу (Табл. 3).

Таблиця 3

Інтраопераційні ускладнення при лазерної уретеролітотрипсії «складних» каменів сечоводу (n=243)

Вид ускладнення	Ступінь тяжкості	Абс./%
Ушкодження слизової оболонки	I	6 (2,5%)
Опiк слизової оболонки сечоводу	I	11 (4,5%)
Разом		17 (6,9%)

З наведених у табл. 3 даних видно, що частота інтраопераційних ускладнень при лазерної уретеролітотрипсії незначительна. Так, ушкодження слизової оболонки сечоводу мало місце тільки в 6 (2,5%). При проведенні лазерної уретеролітотрипсії відмічено таке специфічне ускладнення, як опік слизової оболонки сечоводу. Воно зафіксовано в 11 (4,5%) пацієнтів, мало обмежений характер, не потребувало додаткового лікування або пролонгації установки стента. Необхідно відмітити, що пізні ускладнення не спостерігалися в жодному з наведених випадків.

При проведенні контактної лазерної літотрипсії складних каменів сечоводу нами не відмічено ускладнень, характерних для ультразвукової літотрипсії, таких як помилковий хід, перфорація сечоводу, кровотеча зі стінки сечоводу з різким погіршенням візуалізації операційного поля.

Інтраопераційні ускладнення при лазерної уретеролітотрипсії відзначені тільки у 17 (7,0%), причому всі ці ускладнення не носили важкий характер, мали I ступінь тяжкості. Подібна тенденція відзначена і при порівняльному аналізі ранніх післяопераційних ускладнень у пацієнтів зі складними каменями сечоводу.

Нами також проведено аналіз частоти невдач у 243 пацієнтів зі складними каменями після лазерної контактної уретеролітотрипсії (Табл. 4).

Таблиця 4.

Распределение ранних послеоперационных осложнений при лазерной уретеролитотрипсии

Характер невдачі	Абсолютная величина	%
Міграція каменя при літотрипсії	7	2,9%
Міграція каменя при екстракції	16	6,6%
Усього невдач	23	9,5%
Всього пацієнтів	243	100%

З даних, наведених у таблиці, видно, що при лікуванні «складних» каменів з використанням лазерної літотрипсії неможливість досягнення статусу «stonefree» відмічено тільки в 23 (9,5%) з 243 пацієнтів.

Причиною невдач стала міграція каменя (чи його фрагментів) у 7 (2,9%) осіб. У пацієнтів зі «складними» каменями при виконанні лазерної їх дезінтеграції відмічено тільки

в 16 (6,6%) випадків. При цьому в усіх випадках розмір фрагментів був настільки малий, що в усіх пацієнтів у післяопераційному періоді відмічено їх спонтанну елімінацію, у жодному з випадків не потрібне виконання повторних уретероскопій або будь-яких інших утручань.

Висновки. Отже, використання лазерної уретеролітотрипсії сприяє поліпшенню результатів лікування «складних» каменів сечоводу, зниженню кількості інтраопераційних, ранніх і пізніх післяопераційних ускладнень. Використання цього методу при лікуванні «складних» каменів сечоводу також сприяло м'якшому перебігу післяопераційного періоду. Це дозволило скоротити тривалість перебування хворого в клініці й термін реабілітації пацієнтів зазначеної категорії.

Література:

1. Боржієвський А.Ц. Сучасні алгоритми лікування хворих на сечокам'яну хворобу. // Урологія. – 2005. - №2. - С. 39-42.2. (Borzhievsky AT Modern algorithms for the treatment of patients with urolithiasis. // Urology. - 2005. - №2. - P. 39-42.2.)
2. Серняк Ю.П. Рощин Ю.В. Современные методологические подходы к лечению камней мочеточника. // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2013. - том 14, №1. - С. 51-54. (Sernyak Yu.P. Roshchin Yu.V. Modern methodological approaches to the treatment of ureteral stones. // Archives of Clinical and Experimental Medicine. - 2013. - Volume 14, No. 1. - S. 51-54.)
3. Hubner, W. A., Irby, P., Stoller, M. L. Natural history and current concepts for the treatment of small ureteral calculi. //Eur Urol. – 2013. – Vol.24. – P.172.
4. Anagnostou T, Tolley D. Management of ureteric stones EurUrol: 2014 Jun: 46 6 : 714-21.
5. Hofer M, Watterson JD, Wollin TA, Nott L, Razvi H, Denstedt JD. Holmium YAG Laser lithotripsy for upper urinary tract calculi in 598 patients, J. Urol 2012 Jan; 16 (1): 31-4.
6. Rofeim O, Yohanners P, Badhani GH. Does Laparoscopic ureterolithotomy replace shock-wave lithotripsy or ureteroscopy for ureteral stones ? CurrOpin Urol. 2011 May: 11 (3): 287-91.
7. Segura JW, Preminger GM, Assimos DG, Dretler SP, Kahn RI, Lingeman JE et al. Ureteral stones clinical guidelines panel summary report on the management of ureteral calculi. The American Urological Association. J Urol. 2013 Nov;158 (5); 1915-21.
8. Strohmaier WL, Schubert G, Rosenkranz T, Weigl A. comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopy in the treatment of ureteral calculi: a prospective study. Eur Urol. 2009 Nov: 36 (5): 36-9.

Робота надійшла до редакції 27.05.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

Л. С. Кравченко, Н. А. Івченко, О. М. Давіденко, О. Г. Цимбалюк, Я. В. Беседа, О. Ф. Дзигал

**ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ
ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО ГІГІЄНИЧНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ПОРОЖНИНИ РОТА
В МІСЦЕВІЙ ТЕРАПІЇ ПАРОДОНТИТУ
ПРИ СУПУТНІЙ СОМАТИЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ**

Одеський національний медичний університет

Summary. Kravchenko L. S., Ivchenko N. A., Davydenko O. M., Tsimbalyuk O. G., Beseda Ya. V., Dzygal O. F. **FEATURES OF TREATMENT-AND-PROPHYLACTIC EFFICIENCY OF THE NEW HYGIENIC AGENT FOR THE ORAL CAVITY CARE DURING LOCAL THERAPY OF PERIODONTITIS WITH AN ACCOMPANYING SOMATIC PATHOLOGY.** - *The Odessa National Medical University; e-mail: lyudmila.kravchenko.52@gmail.com.* Generalized forms of inflammatory periodontal diseases are often considered as a concomitant pathology of the oral cavity and gastrointestinal tract, mainly with peptic ulcer disease. Treatment and prevention of such combined pathology today is one of the urgent problems of dentistry. Purpose. Substantiation of local application of the newly created agent for the oral cavity care during periodontitis therapy, reproduced on the background of gastric ulcer. Material and methods of research. Experimental studies were performed on 58 white Wistar rats (males, 3 months, mean weight 210 ± 12 g), divided into 5 equal groups: I – intact, II – with a periodontitis model (ligature-induced), III – after simulation of gastric ulcer by application of glacial acetic acid on the serous membrane periodontitis was simulated, IV – with periodontitis simulated on the background of gastric ulcer treated with a newly created agent, V – with a model of periodontitis on the background of gastric ulcer treated locally with the rinse "Asepta". The level of biochemical markers of inflammation, microbial contamination, nonspecific immunity, dysbiosis level in the the rats' gingival homogenates were studied. Results. With the simulation of periodontitis in rats' gingival tissues inflammation, dysbiosis and suppression of protective systems develop, the severity of which was the highest in animals with periodontitis on the background of gastric ulcer. The use of topical therapy improved the periodontitis course, assisted in restoring condition of the gingival tissue. Conclusions. The anti-inflammatory effect of local therapy in rats with periodontitis on the background of gastric ulcer, which is realized by inhibiting the activity of inflammatory enzymes and microbial contamination – elastase and urease in the gingival tissue. The new rinse is more effectively than Asepta rinse reduces inflammation and normalizes microbiocenosis due to antimicrobial protection and antidisbiotic action.

Key words: treatment, periodontitis, gastric ulcer, inflammation, dysbiosis.

Реферат. Кравченко Л. С., Івченко Н. А., Давіденко О. М., Цимбалюк О. Г., Беседа Я. В., Дзигал А. Ф. **ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА В МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ПАРОДОНТИТА ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ.** Генерализованные формы воспалительных заболеваний пародонта часто рассматривают как сочетающуюся патологию полости рта и желудочно-кишечного тракта, в основном с язвенной болезнью желудка. Лечение и профилактика такой сочетанной патологии на сегодня – одна из актуальных проблем стоматологии. **Цель.** Обосновать местное применение нового средства для ухода за полостью рта при лечении пародонтита, воспроизведенного на фоне язвы желудка.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на 58 білих крысах лінії Вистар (самці, 3 місяця, середній вес 210±12 г), розділених на 5 рівних груп: 1 – інтактні, 2 - с моделлю пародонтиту (лігатурно-індукованим), 3 – після воспроизведення язвы желудка путем аппликации ледяной уксусной кислоты на серозную оболочку смоделированный пародонтит, 4 – с пародонтитом, воспроизведеним на фоні язвы желудка, лічені новим гігієнічним засобом, 5 – с моделлю пародонтиту на фоні язвы желудка, лічавши місцеве ополаскивателем «Асепта». Досліджували рівень біохімічних маркерів запалення, мікробного обсеменения, неспецифического імунітету, ступінь дисбіозу в гомогенатах десен крыс вищепом'янутих груп. **Результати.** При воспроизведенні пародонтиту у крыс в тканих десни відбувається розвиток запалення, дисбіозу і угнетення захисних систем, визначення яких була найбільшою у тварин з пародонтитом на фоні язвы желудка. Застосування місцевої терапії покращувало перебіг пародонтиту, сприяло відновленню стану тканин десни. **Висновки.** Встановлено протизапальний ефект місцевої терапії у крыс з пародонтитом на фоні язвы желудка, що реалізується за рахунок інгібування активності ферментів запалення і мікробного обсеменения – еластази і уреазы в тканих десни. Новий ополаскиватель більш ефективно ніж ополаскиватель «Асепта» знижує запалення і нормалізує мікробіоценоз за рахунок антимікробної захисту і антидисбіотичного дії.

Ключові слова: лікування, пародонтит, язвенная болезнь желудка, запалення, дисбіоз.

Реферат. Кравченко Л. С., Івченко Н. А., Давіденко О. М., Цимбалюк О. Г., Беседа Я. В., Дзигал О. Ф. **ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО ГІГІЄНИЧНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ПОРОЖНИНИ РОТА В МІСЦЕВІЙ ТЕРАПІЇ ПАРОДОНТИТУ ПРИ СУПУТНІЙ СОМАТИЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ.** Генералізовані форми запальних захворювань пародонту часто розглядають як сполучну патологію порожнини рота і шлунково-кишкового тракту, в основному з виразковою хворобою шлунку. Лікування та профілактика такої поєднаної патології на сьогодні є однією з актуальних проблем стоматології. **Мета.** Обґрунтування місцевого застосування новоствореного засобу для догляду за порожниною рота при лікуванні пародонтиту, відтвореного на тлі виразки шлунку. **Матеріал та методи дослідження.** Експериментальні дослідження проведені на 58 білих щурах лінії Вистар (самці, 3 місяці, середня вага 210±12 г), розподілених на 5 рівних груп: I – інтактні, II – із моделлю пародонтиту (лігатурно-індукованим), III – після відтворення виразки шлунку шляхом аппликації льодяної оцтової кислоти на серозну оболонку моделювали пародонтит, IV – з пародонтитом, відтвореним на тлі виразки шлунку, ліковані новоствореним засобом, V – з моделлю пародонтиту на тлі виразки шлунку, що отримували місцеве лікування ополіскувачем «Асепта». Вивчали рівень біохімічних маркерів запалення, мікробного обсеменіння, неспецифічного імунітету, ступінь дисбіозу в гомогенатах ясен щурів вищезазначених груп. **Результати.** При відтворенні пародонтиту у щурів в тканинах ясен відбувається розвиток запалення, дисбіозу та пригнічення захисних систем, визначеність яких була найвищою у тварин з пародонтитом на тлі виразки шлунку. Застосування місцевої терапії покращувало перебіг пародонтиту, сприяло відновленню стану тканин ясен. **Висновки.** Встановлено протизапальний ефект місцевої терапії у щурів з пародонтитом на тлі виразки шлунку, що реалізується за рахунок інгібування активності ферментів запалення і мікробного обсеменіння – еластази і уреазы в тканинах ясен. Новий ополіскувач більш ефективно ніж ополіскувач «Асепта» знижує запалення та нормалізує мікробіоценоз за рахунок антимікробного захисту та антидисбіотичної дії.

Ключові слова: лікування, пародонтит, виразкова хвороба шлунку, запалення, дисбіоз.

Відомо, що пародонтит є поліетіологічним захворюванням, пов'язаним з патологічним станом внутрішніх органів. Виділяють ряд загально соматичних факторів, що супроводжують розвиток захворювання: обмінні трофічні порушення, системні імунологічні дисбаланси, токсичні впливи на пародонт, тощо. До причинних факторів

ризик виникнення патології тканин пародонту відносять супутні захворювання ШКТ, серцево-судинної, нейрогуморальної систем, алергію, імунодефіцит, шкідливі звички – тютюнопаління, зловживання алкоголем, професійні шкоди, тощо. Подібна поліморбідність у людей, що страждають на генералізований пародонтит, розглядається як негативна коморбідність, коли наявність соматичної патології, яка, послаблюючи захисні сили організму, створює умови для уражувачої дії на пародонт як з боку присутньої у порожнині рота мікрофлори, так і ендогенних пародонто патогенних факторів. Генералізовані форми запальних захворювань пародонту часто розглядають як сполучну патологію порожнини рота і ШКТ, в основному з виразковою хворобою шлунку [1, 2]. Визначення взаємозв'язків і взаємодій вищезазначених захворювань стало одним із актуальних питань як в стоматології, так і в гастроентерології. Хронічні хвороби органів травлення часто супроводжуються стоматологічною патологією і мають свої маркери в порожнині рота. Особливістю запальних захворювань пародонту на тлі хронічного гастриту є синхронізація періодів загострення патології пародонту і шлунку. Встановлено, що запально-деструктивні зміни тканин пародонту відбуваються активніше на тлі виразкової хвороби. В останні роки у розвитку виразкової хвороби значне місце займає інфекційний агент – *Helicobacter pylori*, який вважається багатьма дослідниками фактором впливаючим на важкість запальних захворювань пародонту. Перебіг хронічного генералізованого пародонтиту у хворих на виразку шлунку залежить не тільки від тривалості і характеру перебігу основного захворювання, але і від ступеня інфікованості *Helicobacter pylori* слизової, оболонки шлунку.

Проте механізми, які лежать в основі впливу змін при виразковій хворобі шлунку на розвиток запального процесу в тканинах пародонту, можливості лікування та профілактики такої поєднаної патології на сьогоднішній день потребують конкретного вивчення.

У зв'язку із вищезазначеним проведення пошуку нових засобів місцевої терапії для підвищення ефективності лікувально-профілактичної дії на патологічне вогнище запалення у пародонті, що виникає на тлі виразкової хвороби шлунку, вважаємо актуальним і перспективним для стоматологічної практики.

Мета роботи. Обґрунтувати місцево застосування новоствореного засобу для догляду за порожниною рота при лікуванні пародонтиту відтвореного на тлі виразки шлунку.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведені на 58 щурах-самцях лінії Вістар, 1,5-2 місячного віку, масою 200-300 г, які знаходилися в умовах віварію Одеського національного медичного університету на стандартному комбікормі. Щури були розподілені на 5 груп (по 10 тварин у кожній). Першу групу склали інтактні щури (контрольна). Друга група щурів підпадала під моделювання пародонтиту. У третю групу входили щури, у яких після відтворення виразки шлунку моделювали пародонтит. До четвертої (основної) групи віднесені щури з пародонтитом, відтвореним на тлі виразки шлунку, ліковані новоствореним засобом на основі апіпродуктів та інших біологічно-активних речовин [3]. До 5-ї групи (порівняння) входили щури з моделлю пародонтиту на тлі виразки шлунку, як у 3-ої, 4-ої групах, що отримували місцево лікування ополіскувачем «Асепта».

Виразку шлунку моделювали шляхом аплікації льодяної оцтової кислоти на серозну оболонку шлунку за методом Окабе S. із модифікаціями З.В. Бакаєвої [4,5]. Для цього у тварин під ефірним наркозом розтинали черевну порожнину і на серозній поверхні тіла шлунку за допомогою спеціального приладу округлої форми діаметром 5 мм апліціювали ватний тампон, змочений льодяною оцтовою кислотою впродовж 15 секунд. Ця модель за своїми тимчасовими та гістоморфологічними характеристиками схожа із виразкою шлунку людини. Цим методом виразка шлунку максимально розвивається на 3 добу і загоюється впродовж 10 днів, що дає можливість досліджувати вплив розвитку і перебігу оцтової виразки у щурів на стан тканин ротової порожнини і лікувальні місцеві ефекти новоствореного засобу гігієни.

Пародонтит моделювали у щурів під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом накладання лігатури на центральний різець. Суть моделі полягає в утворенні ретенційного пункту для зубної бляшки, яка ініціює розвиток запалення і деструкції тканин пародонту [6]. У щурів 3,4,5 груп відтворення пародонтиту проводили на 3-й день після моделювання виразки шлунку. Лікування щурів 4-ої, 5-ої груп проводили, починаючи з 2 дня після

відтворення пародонтиту, упродовж 7 днів. Змочували тампон ополіскувачами у дозі 0,5 мл і фіксували 1-2 хвилини в ділянці уражених тканин пародонту 2 рази на день. Щурів дослідних груп виводили з експерименту частковою евтаназією на 8-й, 14-й і 20 день. Після відтворення пародонтиту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Виділяли тканини ясен для біохімічних досліджень. У надсадковій рідині гомогенатів ясни визначали рівень маркерів запалення: вміст кінцевого продукту ПОЛ-малонового діальдегіду (МДА) [7], активність еластази [8]. Стан антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за активністю каталази (К) [9] та супероксиддисмутази (СОД) [10]. Про мікробне обміненія судили за активністю уреазы [11], про рівень неспецифічного імунітету за активністю лізоциму [12]. За співвідношенням активності каталази до концентрації МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [13], а за співвідношенням відносних активностей уреазы і лізоциму – ферментативний показник ступеню дисбіозу слизової ясни [14]. Під час проведення досліджень користувалися загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими на Національному конгресі з біоетики (Київ, Україна, 2001) та узгодженими з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, Франція, 1985). Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми «Statistica 6,0» з використанням t-критерію Ст'юдента. Зміни вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження. Моделювання лігатур-індукованого пародонтиту у щурів вже на 3-ю добу викликає появу виразних клінічних симптомів запалення тканин пародонту, а саме, гіперемію, набряк, кровоточивість ясен в ділянці різців. Через 3-5 днів запалення ясни визначається в області молярів, тобто відбувається генералізація запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонту. Адекватність даної моделі пародонтиту підтверджувалася метаболічними порушеннями в тканинах пародонту, про що свідчили біохімічні показники біоптатів ясни щурів з пародонтитом у порівнянні із інтактними тваринами (табл.1, 2). Визначалося вірогідне підвищення еластазної активності (в 1,24 рази $p < 0,05$), що вказувало на високу активність нейтрофілів, які у значній кількості інфільтрують тканини пародонту при виникненні запалення, збільшення вмісту МДА (в 1,6 рази $p < 0,05$) та зниження активності антиоксидантних ферментів: каталази і СОД (в 1,3 рази $p < 0,05$), яке характеризувало інтенсифікацію процесів ПОЛ та пригнічення функції антиоксидантної системи в тканинах пародонту у щурів з пародонтитом.

Найбільш виразні порушення метаболізму в тканинах ясни визначені у щурів 3-й групи, яким пародонтит відтворювали на тлі виразки шлунку, коли відбулося поєднання ефектів двох уражуючих факторів, особливо в системі ПОЛ-АОЗ. Процес активації ПОЛ, як основного фактору ушкодження мембран клітин при дії ендогенних чинників, пов'язаних із патологією шлунку, що реалізовувався і в тканинах ротової порожнини, стримувала антиоксидантна система, забезпечуючи зв'язування і попередження утворення руйнуючих перекісних метаболітів при травматичному відтворенні пародонтиту. У цих тварин визначався самий високий вміст МДА в ясні ($19,80 \pm 1,20$ мкмоль/кг), у 2,2 рази перевищуючи рівень у інтактних щурів ($p < 0,05$) і в 1,3 рази у щурів 2-й групи з пародонтитом ($p < 0,05$), та найнижчі показники активності каталази ($4,96 \pm 0,39$ мкат/кг) і СОД ($0,32 \pm 0,12$ ум.од.) ($p < 0,05$) (табл. 1). Супутня патологія в системі травлення у щурів у вигляді відтвореної виразки шлунку суттєво впливала на ступінь порушень метаболізму тканин ротової порожнини у тварин з індукованим запаленням тканин пародонту, підсилюючи явища оксидативного стресу, пригнічуючи функційний стан системи антиоксидантного захисту, що викликало пошкодження біологічних мембран, структурно-функційні зміни слизової ясен з елементами запалення. Еластазна активність в тканинах ясни підвищувалася у щурів із пародонтитом на тлі виразки шлунку у 1,4 рази у порівнянні до інтактних, перевищуючи значення у щурів без поєднаної патології. Одночасно відбувалося зниження місцевої резистентності тканин порожнини рота у щурів 2 і 3 груп, про що свідчила на 33,4 % і 43,5 % менша у порівнянні з інтактними тваринами активність лізоциму в гомогенатах ясни (табл. 2). Враховуючи дані дослідників про місцеву протизапальну і імуномодельючу дію лізоциму шляхом пригнічення хемотаксису нейтрофілів та продукції ними токсичних кисневих радикалів [15], можна вважати, що зниження активності лізоциму є причиною підтримання локального запального процесу.

Вплив місцевої терапії на біохімічні показники біоптатів ясни у щурів з пародонтитом на тлі виразки шлунку

№ п/п	Групи тварин/ /строки дослід.	Вміст МДА мкмоль/кг	Активність		Індекс АПІ
			каталаза, мкат/кг	СОД, ум. од.	
1	Інтактна, n=10	9,20±0,32	8,44±0,32	0,53±0,16	9,10±0,64
2	Пародонтит, n=10				
	8-й день				
	Р	14,70±0,62	6,64±0,42	0,40±0,14	4,51±0,41
	14-й день	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Р	13,20±1,10	7,14±0,39	0,46±0,11	5,40±0,43
	Р ₁	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	20-й день				
	Р	12,40±0,96	7,86±0,52	0,48±0,13	6,34±0,53
	Р ₁	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
3	Виразка шлунку + пародонтит, n=10				
	8-й день				
	Р	19,80±1,20	4,96±0,39	0,32±0,10	2,50±0,16
	Р ₃₋₂	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	14-й день	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	Р	17,60±1,80	5,18±0,41	0,36±0,12	2,94±0,18
	Р ₂₋₃	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	20-й день	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	Р	15,40±1,40	5,86±0,43	0,42±0,18	3,80±0,20
	Р ₂₋₃	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	Р ₂	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
4	Основна, n=10				
	8-й день				
	Р	17,10±1,60	6,12±0,40	0,45±0,14	3,57±0,10
	Р ₄₋₃	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	14-й день	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	Р	14,80±1,20	7,64±0,38	0,50±0,16	5,16±0,22
	Р ₄₋₃	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	20-й день	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	Р	11,40±0,80	8,12±0,52	0,52±0,13	7,12±0,30
	Р ₄₋₃	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	Р ₂	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
5	Порівняльна, n=10				
	8-й день				
	Р	18,20±2,60	5,28±0,36	0,38±0,12	2,90±0,15
	Р ₅₋₃	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Р ₅₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	Р ₅₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	14-й день				
	Р	16,80±2,20	6,64±0,45	0,42±0,18	3,95±0,20
	Р ₅₋₃	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	Р ₅₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	Р ₅₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	20-й день				
	Р	13,70±1,20	7,80±0,61	0,46±0,20	5,69±0,23
	Р ₅₋₃	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	Р ₅₋₃	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	Р ₅₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Примітка. Р-вірогідність різниці з групою 1;

Р₁-вірогідність різниці до показників 8-го дня;

Р₃₋₂-вірогідність різниці між групами 3-2;

Р₄₋₃-вірогідність різниці між групами 3-4;

Р₅₋₃-вірогідність різниці між групами 5-3;

Р₅₋₄-вірогідність різниці між групами 5-4.

Таблиця 2

Зміни активності еластази, уреазы, лізоциму та ступеню дисбіозу в тканинах ясни щурів з пародонтитом на тлі виразки шлунку при місцевому лікуванні

№ п/п	Групи тварин/ строки дослід.	Активність			Ступінь дисбіозу
		еластаза, мккат/кг	Уреаза, мккат/кг	лізоцим, од/кг	
1	Інтактна, n=10	33,00±2,00	1,16±0,22	276±24	1,0±0,1
2	Пародонтит, n=10				
	8-й день	41,00±3,00	3,38±0,18	184±16	1,8±0,1
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	14-й день	38,00±2,00	3,10±0,20	191±18	1,6±0,1
	P	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	P ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	20-й день	37,00±1,80	2,88±0,16	208±20	1,4±0,1
	P	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P ₁	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	
3	Виразка шлунку+ пародонтит, n=10				
	8-й день	46,00±3,00	4,20±0,20	156±28	2,6±0,2
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	P ₃₋₂	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	14-й день	43,00±3,00	3,30±0,18	172±14	1,9±0,1
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	P ₁	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	P ₃₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	20-й день	41,00±2,80	3,00±0,28	190±18	1,6±0,1
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P ₁	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	
P ₃₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
4	Основна, n=10				
	8-й день	39,00±2,00	2,75±0,31	217±26	1,3±0,1
	P	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	P ₄₋₃	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	14-й день	34,00±2,40	2,58±0,20	232±20	1,1±0,1
	P	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	P ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P ₄₋₃	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	20-й день	32,00±2,00	2,40±0,19	263±24	1,0±0,1
	P	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
P ₁	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	
P ₄₋₃	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	
5	Порівняльна, n=10				
	8-й день	41,00±3,00	3,00±0,17	194±19	1,5±0,2
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	P ₅₋₃	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	P ₅₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	14-й день	38,00±2,80	2,70±0,13	216±20	1,3±0,1
	P	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	P ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P ₅₋₃	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	P ₅₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	20-й день	36,00±2,40	2,61±0,24	230±22	1,1±0,1
	P	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	P ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P ₅₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
P ₅₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

Примітка. P-вірогідність різниці з групою 1;
P₁-вірогідність різниці до показників 8-го дня;
P₃₋₂-вірогідність різниці між групами 3 і 2;
P₄₋₃-вірогідність різниці між групами 4 і 3;
P₅₋₃-вірогідність різниці між групами 5 і 3;
P₅₋₄-вірогідність різниці між групами 5 і 4.

При пародонтиті у щурів на тлі виразки шлунку майже в 4 рази підвищувалася активність уреаз при вірогідному зниженні лізоциму у 1,8 рази, в наслідок чого у 2,6 рази вище ступінь дисбіозу.

Таким чином при відтворенні пародонтиту у щурів в тканинах ясни відбувається розвиток дисбіозу, запалення та пригнічення захисних систем (АОЗ і неспецифічного імунітету), визначеність яких була найвищою у тварин з пародонтитом на тлі виразки шлунку.

Моделювання виразки шлунку шляхом використання льодяної оцтової кислоти призводило у першу чергу до запального процесу у шлунку. Одночасно виникали запальні зміни у СОПР, що спостерігалися в процесі дослідження. Макроскопічно у тварин виявлявся набряк і гіперемія ясен і СОПР з переважанням запалення у яснах, визначалася кровоточивість ясен. Відтворення пародонтиту на тлі виразки шлунку супроводжувалося значними морфологічними змінами в тканинах пародонту, які свідчили про розвиток запалення. Слизова оболонка ясен щурів із виразкою шлунку визначалася вираженими дистрофічними змінами епітелію з переходом у некроз, розмиванням межі між базальним шаром та підслизовою основою, густою запальною клітинною реакцією. При місцевому лікуванні щурів основної групи структурні зміни слизової оболонки ясен мали позитивну динаміку. На 8-й день після лікування новим ополіскувачем чітко прослідковувалося покращення структуризації епітеліальної пластинки та зменшення кількості дистрофічно змінених клітин. Колагенові волокна ставали чіткішими, лімфогістіоцитарна інфільтрація менш інтенсивною. Покращення гемодинаміки сприяло усуненню набряку. При застосуванні ополіскувача «Асепта» в цей час у слизовій оболонці ясен тварин спостерігалася менш виражена динаміка, яка проявлялася зменшенням поверхні десквамації епітелію, втрачалася диференціація клітинних шарів, зникала чіткість їхніх контурів. Виявлялося багато епітеліоцитів із вакуольною дегенерацією цитоплазми та ядер. В сполучній тканині власної пластинки визначалася поліморфноклітинна інфільтрація та набряк.

Застосування місцевої терапії пародонтиту, відтвореного на тлі виразки шлунку, впливало на покращення перебігу з відновленням стану тканин ясни та зменшувало негативну дію уражуючих факторів. Після місцевого використання новоствореного ополіскувача стан ясни покращився вже на 4-й день лікування, а при аплікаціях ополіскувача «Асепта» – лише на 8-й день. Слизова оболонка ясен у щурів групи порівняння залишалася надмірно гіперемованою до 8-го дня експерименту, зафіксовано набряк із кровоточивістю. Слід зазначити, що на 5-й день лікування набряк і кровоточивість ясенної поверхні значно зменшилися у щурів основної групи, яким накладали аплікації новим ополіскувачем. Вже на 4-й день у цій групі тварин кровоточивість ясни фіксували у 5 з 8 (у середньому – у 62,5 %) щурів. Набряк спостерігали у всіх тварин даної групи до 8-го дня. При тому, що кровоточивість гіперемованість, набряк ясен у тварин 5-й групи фіксувалися значно пізніше і спостерігалися при огляді ротової порожнини до 14-го дня дослідю. За проведення аплікацій ополіскувачем «Асепта» позитивний ефект визначено тільки у 38 % щурів на 8-й день після початку застосування, а у решти тварин усувалися в основному до 14-16 дня дослідження.

У ході проведеного дослідження виявлено, що новостворений ополіскувач чинить більш виразний лікувальний ефект ніж ополіскувач «Асепта», що характеризувалося поліпшенням біохімічних показників тканин пародонту щурів (табл. 1, 2). Новий ополіскувач оказував більш виразний благодійний вплив на тканини ясни, підвищуючи активність ферментів АОЗ: каталази і СОД, неспецифічний імунітет (активність лізоциму), та, знижуючи показники запалення: вміст МДА, активність еластази, мікробне обсіменіння, тим самим, у свою чергу, призводячи до нормалізації ступеню дисбактеріозу та підвищення АПІ. Завдяки місцевому лікуванню ополіскувачем рівень МДА в гомогенатах ясни у щурів з пародонтитом на тлі виразки шлунка знижувався з $19,80 \pm 1,20$ мкмоль/кг до $11,40 \pm 0,80$ мкмоль/кг, тобто в 1,73 рази, активність еластази і уреаз зменшилася в середньому з $46,0 \pm 3,0$ мккат/кг до $32,0 \pm 2,0$ мккат/кг (в 1,43 рази) і з $4,20 \pm 0,20$ мккат/кг до $2,40 \pm 0,19$ мккат/кг (в 1,75 рази) відповідно. Під впливом лікування ополіскувачем активність каталази і СОД, навпаки, зростала у 1,63 і 1,15 рази відповідно. Використання нового ополіскувача підвищило активність лізоциму у 1,7 рази, знижуючи ступінь дисбіозу. Більш суттєвим зростанням визначався показник АПІ.

Таким чином, проведене нами дослідження показало, що при відтворенні пародонтиту на тлі змодельованої виразки шлунку у щурів в тканинах ясни під дією ендогенних чинників, пов'язаних з патологією шлунку, збільшується вміст маркерів запалення, в тому числі продуктів ПОЛ, рівень мікробного обсіменіння, підвищується ступінь дисбіозу та знижується активність антиоксидантної системи, неспецифічного імунітету. Під впливом місцевого лікування відбувається активізація антиоксидантної системи для захисту тканин пародонту від руйнівної дії продуктів ліпідної пероксидації. Усувається дисбаланс АОЗ, знижується інтенсивність запального процесу, нормалізується неспецифічний імунітет. Результати проведених досліджень свідчать про більш виражену лікувальну ефективність новоствореного ополіскувача, до складу якого входить значна кількість поліфенолів, біофлавоноїдів, антисептиків, лізоцим, що вагоміше впливають на зниження дії оксидативного стресу, прискорюють відновлення функціональної активності клітин, стимулюють фактори місцевого захисту та репарацію пошкоджених клітин, проявляючи протизапальну, антиоксидантну, антимікробну, імуностимулюючу дії.

Висновки. 1. В експерименті розвиток виразки шлунку призводить до зриву захисних механізмів в тканинах порожнини рота до дії ушкоджуючих факторів при виникненні запальних процесів у пародонті. В тканинах слизової оболонки ясни за умов моделювання пародонтиту на тлі виразки шлунку в 1,3 рази підвищився рівень ліпідної пероксидації та розвинувся у 1,3 рази більший дисбаланс у системі антиоксидантного захисту ніж при відтворенні пародонтиту.

2. Порушення гомеостазу організму щурів із виразкою шлунку при відтворенні пародонтиту викликає патологічні зміни у слизовій ясни у вигляді дистрофічних та некробіотичних змін в епітеліоцитах, густої запальної клітинної реакції. Застосування місцевої терапії дозволяє активізувати процеси адаптації, підсилити репарацію епітеліоцитів, знизити запальну реакцію, що стимулює відновлення структурно-функційного стану тканин ясни. Найбільш виразний лікувальний вплив оказував новостворений ополіскувач.

3. В умовах експерименту встановлено протизапальний ефект місцевої терапії у щурів з пародонтитом на тлі виразки шлунку, що реалізується за рахунок зниження інтенсивності ПОЛ та інгібування активності ферментів запалення і мікробного обсіменіння – еластази і уреазу в тканинах ясни. Новий ополіскувач більш ефективно ніж ополіскувач «Асепта» знижує маркери запалення та нормалізує мікробіоценоз за рахунок антиоксидантного (підвищення активності каталази, СОД), антимікробного (ріст активності лізоциму) захисту та антидисбіотичної дії (зниження активності уреазу).

4. Отримані результати можуть бути обґрунтуванням для клінічних досліджень нового ополіскувача в якості гігієнічного засобу для корекції порушень в тканинах ротової порожнини при пародонтиті на тлі патології в системі травлення.

Література:

1. Ярова С. П. Особенности распространения и течения воспалительно-дистрофических процессов в пародонте на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта / С.П. Ярова, В.С. Алексеева // Украинский стоматологический альманах. – 2014. – №2. – С.105-107.
2. Сидлярук Н. І. Стан тканин пародонта при застосуванні комплексної терапії у пацієнтів із гастродуоденітом / Н.І. Сидлярук, М.Я. Пинда // Інноваційні технології в стоматології: VIII наук.-практ. конф.: 23 вересня 2016 р.: мат-ли конф. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2016. – С. 40.
3. Патент 129913 Україна МПК: А61К31/19, А61К8/97. Ополіскувач ротової порожнини для місцевої профілактики та лікування запальних захворювань тканин слизової оболонки / Кравченко Л. С., Фізор Н. С., заявник та патентовласник Одеський національний медичний ун-т. – заяв. №u201801440 від 14.02.2018, опубл. 26.11.2018. Бюл. 23.
4. Okabe S. A method for experimental penetrating gastric and duodenal ulcers in rats / S. Okabe, L. Roth // Am. J. Dig. Dis. – 1971. – V. 16(3). – P.277-284.
5. Бакаева З. В. Глипролины уменьшают развитие и ускоряют заживление ацетатных язв у крыс / З.В. Бакаева, Г.Е. Самонина // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2005. – №2. – С. 25-26.
6. Experimental animal models in periodontology: A review / X. Struillou, H. Boutigny, A.

Soueidan, P. Layrolle // Open Dent. I. – 2010. – Vol. 4. – P.37-47.

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

8. Левицкий А. П. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: [методические рекомендации] / А.П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко – Одесса: КП ОМД, 2010. – 16 с.

9. Гирин С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биохимических субстратах / С.В. Гирин // Лабораторная диагностика. – 1999. – №4. – С.45-46.

10. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – №11. – С.678-681.

11. Гаврилова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврилова, Т. И. Сечень // Стоматология. – 1996. – Спец. выпуск. – С.49-50.

12. Дорофейчук В. Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом / В. Г. Дорофейчук // Лабораторное дело. – 1968. – №1. – С.28-30.

13. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицький, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридіна // Одеський медичний журнал. – 2006. – №1. – С.22-25.

14. Левицкий А. П. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: [метод. рекомендации] / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская. – К.: ГФЦ, 2007. – 22 с.

15. Авдеев О.В. Характеристика імунологічних змін у експериментальних тварин з пародонтитом за зміненої реактивності / О. В. Авдеев // Вісник стоматології. – 2011. – №3. – С.1-3.

References:

1. Yarova S.P., Alekseeva V.S. Features of the spread and course of inflammatory and dystrophic processes in periodontal disease against the background of gastrointestinal tract diseases. *Ukrayinskyi stomatologicheskyy almanakh*. 2014; 2: 105-107.

2. Sydlyaruk N.I., Pynda M.Ya. The state of periodontal tissues when using complex therapy in patients with gastroduodenitis: VIII research conference, 23 of september 2016: materials of the Conference. *Ternopil, Ukrmedknyha*, 2016: 40.

3. Kravchenko L.S., Fizzor N.S. Patent 129913 Ukraine MPK: A61K31/19, A61K8/97. *Opoliskuvach rotovoi porozhnyny dlya mistsevoi profilaktyky ta likuvannya zapalnykh zakhvoruvan tkanyh slyzovoi obolonky* [Mouthwash for local prevention and treatment of inflammatory diseases of the mucous membrane tissues] *zayavnyk ta patentovlasnyk Odeskyy natsionalnyy medychnyy universitet. zayav. №u201801440 of 14.02.2018, publ. 26.11.2018. Bul. 23.*

4. Okabe S., Roth L. A method for experimental penetrating gastric and duodenal ulcers in rats. *Am. J. Dig. Dis.* 1971; 16(3): 277-284.

5. Bakaeva Z.V., Samonina G.E. Liproline reduce the development and accelerate the healing of acetate ulcers in rats. *Patofiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2005; 2: 25-26.

6. Struillou X., Boutigny H., Soueidan A., Layrolle P. Experimental animal models in periodontology: A review. *Open Dent. I.* 2010; 4: 37-47.

7. Stalnaya I.D., Garishvili T.G. *Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty* [Method for the determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid]. In the book: *Sovremennye metody v biokhimii. Moscva, Meditsina*. 1977: 66-68.

8. Levitskiy A.P., Denga O.V., Makarenko O.A. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti*: [Biochemical markers of inflammation of tissues of the oral cavity:][a methodic guide]. *Odessa, KP OMD*, 2010. 16 p.

9. Girin S.V. Modification of the method for determining catalase activity in biochemical substrates. *Laboratornay diagnostika*. 1999; 4: 45-46.

10. Chevare S., Chaba I., Sekey Y. The role of superoxide dismutase in cell oxidative

processes and the method for determining it in biological material. *Laboratornoye delo*. 1985; 11: 678-681.

11. Gavrilova L.M., Sechen T.I. Urease activity of oral fluid in patients with acute odontogenic infection of the maxillofacial region. *Stomatologiya*. 1996. A special issue: 49-50.

12. Dorofeychuk V.G. Determination of lysozyme activity by nephelometric method. *Laboratornoye delo*. 1968; 1: 28-30.

13. Levytskyy A.P., Pochtar V.M., Makarenko O.A., Hrydina L.I. Antioxidant-Pro-oxidant index of blood serum of rats with experimental stomatitis and its correction with dental elixirs. *Odesky medbshnyi zhurnal*. 2006; 1: 22-25.

14. Levitskiy A.P., Makarenko O.A., Selivanskaya I.A. Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringa pro- i prebiotikov: [Enzymatic method for the determination of dysbiosis of the oral cavity for screening Pro - and prebiotics:] [a methodic guide]. *Kiyev GFTs*, 2007. 22 p.

15. Avdeev O.V. Characteristics of immunological changes in experimental animals with periodontitis by altered reactivity. *Visnyk stomatolohii*. 2011; 3: 1-3.

Робота надійшла до редакції 12.05.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

А. А. Вишневская

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТЕЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ИНЪЕКЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ АУТОПЛАЗМЫ

Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины»

Summary. Vyshnevskaya H. O. **REMODELING OF BONE TISSUE OF THE JAW AFTER INJECTION OF AUTOPLASMA IN AN EXPERIMENT IN RATS.** - *State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine»; e-mail: vesnik@gmail.com.* Platelet-rich plasma has been used in regenerative dentistry as a supraphysiological concentrate of autologous growth factors that can stimulate tissue regeneration. In this study, a liquid autoplasm composition was studied that has a normal, but not exceeded, platelet concentration, the so-called normoplasma, for which the addition of a heparin solution to the preparation was used. **The aim:** to study the remodeling of bone tissue of the jaw in rats with injection of autoplasm under the conditions of an experiment. **Materials and methods.** In the experiment, 48 white Wistar rats were used. The first group consisted of intact rats. Rats of the second group were modeled by periodontitis by introducing peroxidized sunflower oil into the diet. After rat periodontitis modeling, rats of the third (experimental) group were injected with autoplasm twice, with an interval of 7 days. The animals of the first and second groups were similarly injected with the same volume of 0.9% NaCl solution. In all three groups, animals were divided into 2 equal subgroups (a and b). The animals of subgroups 1a, 2a, and 3a were removed from the experiment immediately or on the day after the last administration of nat. solution or plasma. Rats of subgroups 1b, 2b and 3b were euthanized 3 weeks after the last administration. For morphological studies, biopsy samples of the gums and jawbone were taken and fixed in 10% neutral formalin. **Results and conclusions.** Morphological studies showed a two-phase effect of autoplasm on periodontal tissue. Morphological studies have shown the ability of autoplasm of the blood when injected to cause the regeneration of periodontal tissues (epithelium, connective and bone tissue), to activate the process of remodeling bone tissue of the jaw.

Key words: autoplasm, PRP, bone remodeling, growth factors, platelets, periodontitis.

Реферат. Вишневская А. А. **РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТЕЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ИНЪЕКЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ АУТОПЛАЗМЫ.** Богатая тромбоцитами плазма использовалась в регенеративной стоматологии как надфизиологический концентрат факторов аутологичного роста, способных стимулировать регенерацию тканей. В этом исследовании была исследована жидкая композиция аутоплазмы, имеющая нормальную, а не превышенную концентрацию тромбоцитов, так называемая нормоплазма для получения которой использовалось добавление раствора гепарина к препарату. **Цель исследования:** изучить ремоделирование костной ткани челюстей у крыс при инъекционном введении аутоплазмы. **Материалы и методы.** В эксперименте использовано 48 белых крыс линии Вистар. Первую группу составили интактные крысы. Крысам второй группы моделировали пародонтит путем введения в рацион питания перекисленного подсолнечного масла. Крысам третьей (опытной) группы после моделирования пародонтита, дважды, с интервалом в 7 дней вводили аутоплазму. Животным первой и второй групп аналогично

вводили в том же объеме 0,9 % раствор NaCl. Во всех трех группах животные были разделены на 2 равные подгруппы (а и б). Животных подгрупп 1а, 2а и 3а выводили из эксперимента сразу или на следующий день после последнего введения физ. раствора или плазмы. Крысам подгрупп 1б, 2б и 3б проводили эвтаназию через 3 недели после последнего введения. Для морфологического исследования забирали биоптаты десны и челюстной кости и фиксировали их в 10 % нейтральном формалине. **Результаты и выводы.** Проведенные морфологические исследования показали двухфазность влияния аутоплазмы на ткани пародонта. Проведенные морфологические исследования продемонстрировали способность аутоплазмы крови при инъекционном введении вызывать регенерацию тканей пародонта (эпителия, соединительной и костной ткани), активизировать процесс ремоделирования костной ткани челюстей.

Ключевые слова: аутоплазма, PRP, ремоделирование кости, факторы роста, тромбоциты, пародонтит.

Реферат. Вишнеvsька Г. О. **РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЩЕЛЕП ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЙНОГО ВВЕДЕННЯ АУТОПЛАЗМИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ У ЩУРІВ.** Багата тромбоцитами плазма використовувалася в регенеративній стоматології як надфізіологічний концентрат факторів аутологічного зростання, здатних стимулювати регенерацію тканин. У цьому дослідженні була досліджена рідка композиція аутоплазми, що має нормальну, а не перевищену концентрацію тромбоцитів, так звана нормоплазма для отримання якої використовувалося додавання розчину гепарину до препарату. **Метою дослідження** було вивчити ремоделювання кісткової тканини щелеп у щурів при ін'єкційному введенні аутоплазми. **Матеріали та методи.** В експерименті використано 48 білих щурів лінії Вістар. Першу групу склали інтактні щури. Щурам другої групи моделювали пародонтит шляхом введення в раціон харчування перекислення соняшникової олії. Щурам третьої (дослідної) групи після моделювання пародонтиту, двічі, з інтервалом в 7 днів вводили аутоплазму. Тваринам першої і другої груп аналогічно вводили в тому ж обсязі 0,9% розчин NaCl. У всіх трьох групах тварини були розділені на 2 рівні підгрупі (а і б). Тварин підгруп 1а, 2а і 3а виводу з експеримент відразу або на наступний день після останнього введення фіз. розчину або плазми. Щурам підгруп 1б, 2б і 3б проводили евтаназію через 3 тижні після останнього введення. Для морфологічного дослідження забирали біоптати ясеневий та щелепної кістки та фіксували їх в 10% нейтральному формаліні. **Результати та висновки.** Проведені морфологічні дослідження показали двухфазність впливу аутоплазми на тканини пародонту. Проведені морфологічні дослідження продемонстрували здатність аутоплазми крові при ін'єкційному введенні викликати регенерацію тканин пародонта (епітелію, сполучної і кісткової тканини), активізувати процес ремоделювання кісткової тканини щелеп.

Ключові слова: аутоплазма, PRP, ремоделювання кістки, фактори росту, тромбоцити, пародонтит.

Клиническое применение плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), основано на увеличении концентрации факторов роста, которые высвобождаются из альфа-гранул тромбоцитов. [1-2]

Аутологичные концентраты на основе тромбоцитов представляют собой все более популярное дополнение к различным медицинским, хирургическим и эстетическим вмешательствам. Их полезный потенциал зависит от способности доставлять высокую концентрацию факторов роста к тканям-мишеням. [3-5]

Хотя тромбоциты широко признаны играющими критическую роль в первичном гемостазе и тромбозе, все больше экспериментальных и клинических данных идентифицируют эти энуклеированные клетки как соответствующие модуляторы других физиопатологических процессов, включая воспаление и регенерацию тканей. Эти явления опосредованы высвобождением факторов роста, цитокинов и модуляторов внеклеточного матрикса, которые последовательно способствуют реваскуляризации поврежденной ткани посредством индукции миграции, пролиферации, дифференцировки и стабилизации эндотелиальных клеток в новых кровеносных сосудах; восстановление поврежденной соединительной ткани путем миграции, пролиферации и активации фибробластов и

пролиферация и дифференциация мезенхимальных стволовых клеток в тканеспецифичные типы клеток. По этим причинам производные богатой тромбоцитами плазмы (PRP) используются в регенеративной медицине.[6]

Богатая тромбоцитами плазма (PRP) использовалась в регенеративной стоматологии как надфизиологический концентрат факторов аутологичного роста, способных стимулировать регенерацию тканей [7]. Кроме того, из-за их первичного аутологичного происхождения проблемы передачи заболеваний или иммуногенных реакций могут не приниматься во внимание. Таким образом, обогащенные тромбоцитами материалы стали очень актуальными в последнее десятилетие и представляют собой растущий фокус экспериментальных и клинических исследований в контексте заживления ран и регенерации тканей.

Несмотря на это, были высказаны опасения относительно использования антикоагулянтов. Также эффективность регенеративного лечения с использованием аутологичной плазмы ставится под сомнение из-за отсутствия экспериментально-клинических исследований и отсутствия консенсуса в отношении протокола изготовления аутоплазмы.

В этом исследовании была исследована жидкая композиция аутоплазмы, имеющая нормальную, а не повышенную концентрацию тромбоцитов, так называемая нормоплазма для получения которой использовалось добавление раствора гепарина к препарату.

Цель исследования: изучить эффективность инъекционного введения аутоплазмы для ремоделирования костной ткани челюстей в эксперименте у крыс.

Материалы и методы. В эксперименте использовано 48 белых крыс линии Вистар. Первую группу составили интактные крысы (n=16, 8 самцов и 8 самок), которые находились на стандартном рационе вивария.

Крысам второй группы моделировали пародонтит путем введения в рацион питания перекисленного подсолнечного масла в течение 2-х месяцев («перекисная» модель, n=16, 8 самцов и 8 самок). Окисленное масло готовили следующим образом: рафинированное подсолнечное масло прогревали 40 мин. при температуре 130-150°C, продувая воздух в присутствии катализатора – 0,1% сульфата меди (CuSO₄). Перекисное число рафинированного масла – 0,3; перекисленного – 2,6 (в г йода).

Крысам третьей (опытной) группы (n=16, 8 самцов и 8 самок) после моделирования пародонтита, дважды, с интервалом в 7 дней вводили аутоплазму, по переходной складке в области резцов и моляров верхней и нижней челюстей (3-5 инъекций) в дозе 0,3-0,6 мл в зависимости от количества полученной после центрифугирования плазмы. Для получения аутоплазмы у крыс производили забор крови в количестве 2 мл из вен хвоста. Кровь собирали в пробирку с 0,2 мл раствора гепарина. Пробирку устанавливали в центрифугу РС-6. Центрифугировали на скорости 1000 об./мин. в течение 5 минут. Полученную фракцию плазмы из пробирки отбирали инсулиновым шприцом.

Животным первой и второй групп аналогично вводили в том же объеме 0,9 % раствор NaCl.

Во всех трех группах животные были разделены на 2 равные подгруппы (а и б). Животных подгрупп 1а, 2а и 3а выводили из эксперимента сразу или на следующий день после последнего введения физ. раствора или плазмы. Крысам подгрупп 1б, 2б и 3б проводили эвтаназию через 3 недели после последнего введения.

Животных выводили из эксперимента под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца, производили забор крови, биоптатов десны и выделяли блоки челюстей с зубами для дальнейших биохимических, морфометрических и морфологических исследований.

Для морфологического исследования забирали биоптаты десны и челюстной кости и фиксировали их в 10 % нейтральном формалине. Затем проводили стандартную обработку ткани для заливки в парафин, готовили срезы, окрашивали их гематоксилином и эозином и изучали под микроскопом с увеличением окуляра x10, объектив x10, увеличение x100 [8].

Обработку результатов проводили вариационно-статистическими методами анализа на персональном компьютере IBM PC в SPSS SigmaStat 3.0 и StatSoft Statistica 6.0 (2003 г.) по рекомендациям [9].

Результаты и их обсуждение. Проведенные морфологические исследования показали двухфазность влияния аутоплазмы на ткани пародонта. В I сроке наблюдения,

сразу после введения плазмы, отмечается активизация метаболических процессов и начало процесса регенерации тканей: дифференцировка эпителиоцитов и обновление эпителия, репаративная регенерация соединительной ткани, активный процесс ремоделирования костной ткани – усиленная остеокластическая резорбция старой кости и формирование новой кости. Во II сроке наблюдения, через 3 недели после введения плазмы, получены микропрепараты тканей, указывающие на полную регенерацию тканей пародонта, разрушенных при моделировании пародонтита: нормальный эпителий; богатая сосудами, с восстановленной структурой соединительная ткань; участки вновь образованной костной ткани.

На рисунках представлены фотографии микропрепаратов десны и челюстной кости крыс 4-ой группы, которым после моделирования пародонтита, дважды с интервалом в 7 дней, вводили аутоплазму по переходной складке в области резцов и моляров верхней и нижней челюсти (3-5 инъекций) в дозе 0,3-0,6 мл. Крыс 4а подгруппы выводили из эксперимента сразу или на следующий день после второго введения плазмы (I срок – рис. 1-рис. 4). Крысам 4б подгруппы проводили эвтаназию через 3 недели после второго введения аутоплазмы (II срок – рис. 5- рис. 7).

На рисунке 1, представлен эпителий и соединительная ткань крыс 4а подгруппы. Структура соединительной ткани нарушена, коллагеновые волокна истончены, гомогенизированы. В эпителии определяется наличие митозов, что указывает на процесс восстановления (обновления) эпителия.

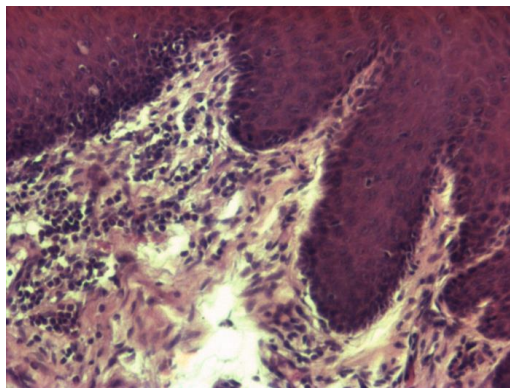


Рис. 1. Микропрепарат десны крыс с пародонтитом после введения аутоплазмы (4а подгруппа – I срок). Окраска гематоксилин-эозин, х 40.

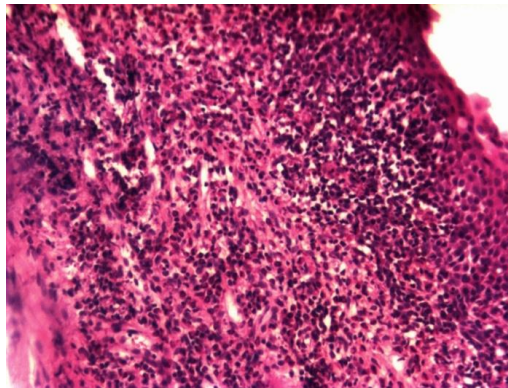


Рис. 2. Микропрепарат десны крыс с пародонтитом после введения аутоплазмы (4а подгруппа – I срок). Окраска гематоксилин-эозин, х 40.

На рис. 2, представлена соединительная ткань десны с очагами гистиоцитарной инфильтрации, которые характеризуются большим количеством гистиоцитов, макрофагов и полибластов, что, в свою очередь, свидетельствует о процессе репаративной регенерации ткани.

На рис. 3 представлена костная ткань верхней челюсти крыс. Структура кости нарушена, отмечается наличие лакун в кости, заполненных клеточно-воспалительным инфильтратом. Изменена структура остеоида. Но при этом в поле зрения видны «активные» остеобласты со светлой цитоплазмой, что указывает на процесс образования новой костной ткани.

На рис. 4, представлен участок костной ткани с остеокластической резорбцией. Хорошо видны многоядерные (трех- и четырехядерные) клетки – остеокласты и «активные» остеобласты, что подтверждает процесс ремоделирования костной ткани – одновременную резорбцию старой кости и формирование новой кости.

На рис. 5, представлен тот же микропрепарат, что и на рис. 4, но в большем увеличении (х 100). В поле зрения отчетливо видны остеокласты.

На рис. 6, представлен эпителий и соединительная ткань крыс 4б подгруппы, которым проводили эвтаназию через 3 недели после второго введения аутоплазмы (II срок наблюдения). Эпителий в норме, структура и слои его сохранены. В соединительной

ткани присутствуют участки клеточной инфильтрации, коллагеновые волокна обеднены. Сосуды микроциркуляторного русла расширены. По центру рисунка видно прорастание сосудов и восстановление структуры соединительной ткани.

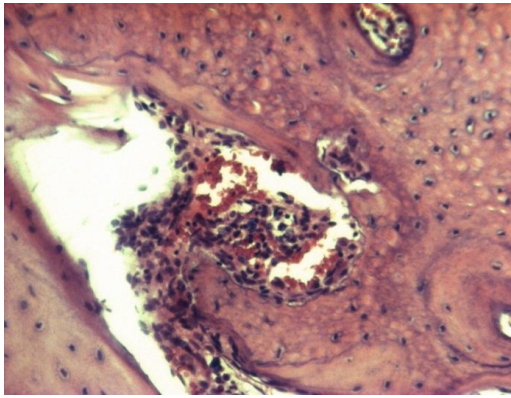


Рис. 3. Микропрепарат челюстной кости крыс с пародонтитом после введения аутоплазмы (4а подгруппа – I срок). Окраска гематоксилин-эозин, х 40.

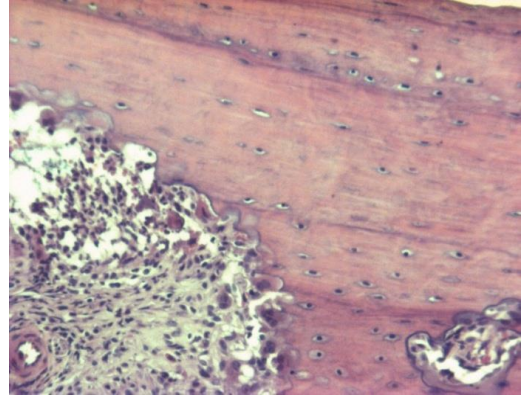


Рис. 4. Микропрепарат челюстной кости крыс с пародонтитом после введения аутоплазмы (4а подгруппа – I срок). Окраска гематоксилин-эозин, х 40.

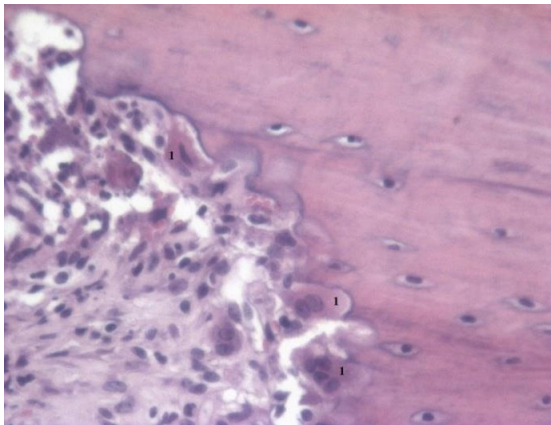


Рис. 5. Микропрепарат челюстной кости крыс с пародонтитом после введения аутоплазмы (4а подгруппа – I срок). Цифрой 1 обозначены остеокласты. Окраска гематоксилин-эозин, х 100.

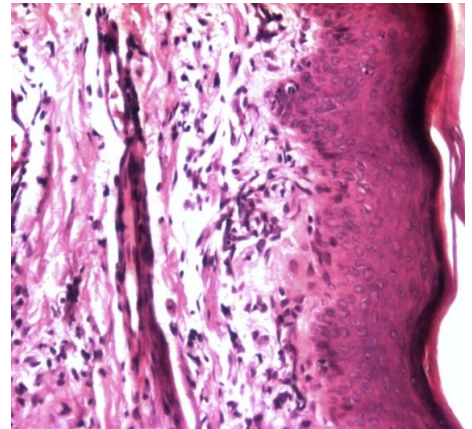


Рис. 6. – Микропрепарат десны крыс с пародонтитом после введения аутоплазмы (4б подгруппа – II срок). Окраска гематоксилин-эозин, х 40.

На рис. 7, представлена костная ткань крыс 4б подгруппы. Происходит активная регенерация костной ткани. В поле зрения виден единичный «отмирающий» остеокласт, ровный край кости по сравнению с рис. 8 и множество «активных» остеобластов, участвующих в формировании новой кости.

На рис. 8, представлены участки вновь образованной костной ткани. Отмечается меньшее количество «активных» остеобластов и видны замурованные в кость остеоциты.

Выводы. Проведенные морфологические исследования наглядно продемонстрировали способность аутоплазмы крови при инъекционном введении вызывать регенерацию тканей пародонта (эпителия, соединительной и костной ткани), активизировать процесс ремоделирования костной ткани челюстей, что открывает перспективы ее широкого использования у больных с заболеваниями пародонта и другими деструктивными поражениями челюстно-лицевой области.

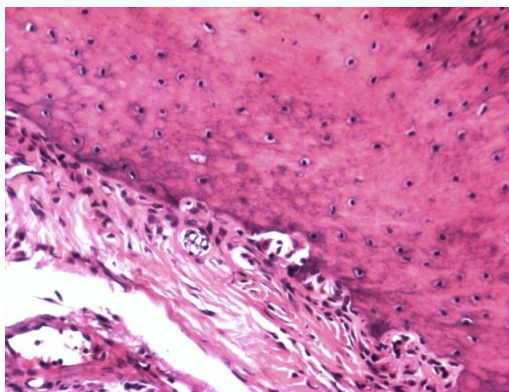


Рис. 7. Микропрепарат челюстной кости крыс с пародонтитом после введения аутоплазмы (46 подгруппа – II срок). Окраска гематоксилин-эозин, х 40.

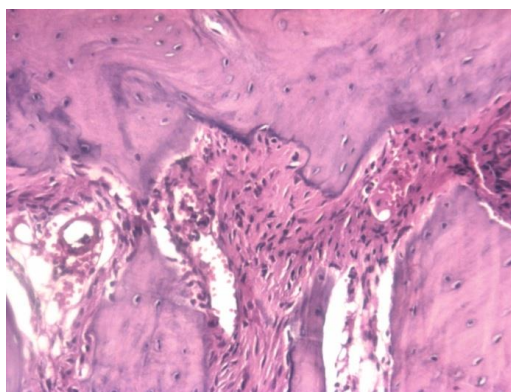


Рис. 8. – Микропрепарат челюстной кости крыс с пародонтитом после введения аутоплазмы (46 подгруппа – II срок). Окраска гематоксилин-эозин, х 40.

Литература:

1. Altered thrombus formation in von Willebrand factor-deficient mice expressing von Willebrand factor variants with defective binding to collagen or GPIIb/IIIa / O. D. Marx, J. Christophep, A. Leating [et al.] // *Blood*. – 2008. – V.112. – № 3. – P. 603–609.
2. Ebtisam Elghblawi. Platelet-rich Plasma, the Ultimate Secret for Youthful Skin Elixir and Hair Growth Triggering / Ebtisam Elghblawi // *J Cosmet Dermatol*. 2018 Jun;17(3):423-430. doi: 10.1111/jocd.12404. Epub 2017 Sep 8.
3. Implementation of more physiological plasma rich in growth factor (PRGF) protocol: Anticoagulant removal and reduction in activator concentration / E. Anitua, R. Prado, M. Troya [et al.] // *J. Platelets*. – 2016. – Vol.27, № 5. – P.459–466.
4. Biloklytska G.F. The use of platelet-rich plasma (PRP) in reparative periodontology / G.F.Biloklytska, O.V. Kopchak // *Stomatol. Współcz.* – 2014. – V.21. – № 3. – P. 8–17.
5. Копчак О. В. Оптимізація методики отримання препаратів для ін'єкційного введення тромбоцитарної аутоплазми хворим на генералізований пародонтит / О. В. Копчак // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика* – 2017. - Вип. 28. – С. 408-415
6. Injectable Platelet Rich Fibrin (i-PRF): Opportunities in Regenerative Dentistry? / Richard J Miron, Masako Fujioka-Kobayashi, Maria Hernandez [et al.] // *Clin Oral Investig.* – 2017. – Nov;21(8). – P. 2619-2627. doi: 10.1007/s00784-017-2063-9. Epub 2017 Feb 2
7. Etulain Julia. Platelets in Wound Healing and Regenerative Medicine / Julia Etulain // *Platelets*. 2018 Sep;29(6):556-568. doi: 10.1080/09537104.2018.1430357.
8. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники / Меркулов Г. А. – Л.: Медицина, 1969. – 423 с.
9. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – С.-Пб.: ВмедА, 2002. – 266 с.

References

1. Marx O.D., Marx O. D., Christophep J., Leating A. et al. Altered thrombus formation in von Willebrand factor-deficient mice expressing von Willebrand factor variants with defective binding to collagen or GPIIb/IIIa. *Blood*. 2008; 3(112):603–609.
2. Ebtisam Elghblawi. Platelet-rich Plasma, the Ultimate Secret for Youthful Skin Elixir and Hair Growth Triggering. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Jun;17(3):423-430. doi: 10.1111/jocd.12404. Epub 2017 Sep 8.
3. Anitua E., Prado R., Troya M. et al. Implementation of more physiological plasma rich in growth factor (PRGF) protocol: Anticoagulant removal and reduction in activator concentration. *J. Platelets*.2016;5(27):459–466.
4. Biloklytska G.F., Kopchak O.V. The use of platelet-rich plasma (PRP) in

reparative periodontology. Stomatol. Wspólcz. 2014;3(21):8–17.

5. Копчак О. В. *Optimizacija metodyky otrymannja preparativ dlja in'jekciynogo vvedennja trombocytarnoi' autoplazmy hvorym na generalizovanyj parodontyt* [Optimization of methods for obtaining preparations for injections of platelet autoplasm patients with generalized periodontitis]. *Zbirnyk naukovykh prac' spivrobotnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka*. 2017;28:408-415

6. Richard J Miron, Masako Fujioka-Kobayashi, Maria Hernandez, Umadevi Kandalam, Yufeng Zhang, Shahram Ghanaati, Joseph Choukroun. Injectable Platelet Rich Fibrin (i-PRF): Opportunities in Regenerative Dentistry?

Clin Oral Investig. 2017 Nov;21(8):2619-2627. doi: 10.1007/s00784-017-2063-9. Epub 2017 Feb 2.

7. Etulain Julia. Platelets in Wound Healing and Regenerative Medicine. *Platelets*. 2018 Sep;29(6):556-568. doi: 10.1080/09537104.2018.1430357.

8. Merkulov G. A. *Kurs patologistologicheskoy tekhniki* [Course of pathohistological techniques] *L.: Meditsina*, 1969:423.

9. Yunkerov V. I., Grigor'ev S. G. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy* [Mathematical and statistical processing of medical research data]. *S.-Pb.: VmedA*, 2002: 266.

Робота надійшла до редакції 25.04.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 612.397:577.16:613.2

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3976560>

А. В. Марков

ВПЛИВ СПОЖИВАННЯ ПАЛЬМОВОЇ ОЛІЇ НА ПОКАЗНИКИ ЖИРОВОГО ОБМІНУ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ДИСБІОЗОМ

Львівський національний медичний університет ім. Данило Галицького

Summary. Markov A. V. **INFLUENCE OF PALM OIL CONSUMPTION ON INDICATORS OF FAT METABOLISM IN RATS WITH EXPERIMENTAL DYSBIOSIS.** - *Danylo Galytskij Lviv National Medical University*. **Aim:** To investigate the effect of a high-fat diet (HFD) containing palm oil on lipid metabolism in rats with experimental dysbiosis. **Materials and methods:** Palm oil containing 48 % palmitic acid was used. The experiments were carried out on white rats in which dysbiosis, was reproduced by introducing lincomycin at a dose of 60 mg / kg for 5 days with drinking water. Rats were divided into 3 groups: 1– control, 2 - with experimental dysbiosis, 3 - with experimental dysbiosis + HFD (16 g/kg of palm oil per day for 21 days). Animal euthanasia was performed on day 22. In the blood serum and in the liver, the content of triglycerides (TG) and total cholesterol (TCH) was determined by enzymatic methods. The content of malondialdehyde (MDA), the activity of catalase, and the antioxidant-prooxidant API index were also determined in blood serum and in the liver. **Results:** A significant increase in the serum content of TG and TCH was established in rats with dysbiosis, which increased with the introduction of HFD against the background of dysbiosis. In the liver, a tendency to an increase in the content of TG and TCH has been established. An increase in the content of both serum and liver MDA, a decrease in the activity of catalase and the API index were revealed.

Conclusion: Dysbiosis causes the development of hyperlipidemia, which is exacerbated by a combination of dysbiosis and HFD. Steatosis develops in the liver with dysbiosis and a

combination of dysbiosis and HFD. In rats with dysbiosis, lipid peroxidation is enhanced and lysozyme activity and the IPA index decrease. Supplementary administration to rats with HFD dysbiosis weakens lipid peroxidation.

Key words: fat metabolism, triglycerides, cholesterol, catalase, malondialdehyde, liver, blood serum.

Реферат. Марков А. В. ВЛИЯНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПАЛЬМОВОГО МАСЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЖИРОВОГО ОБМЕНА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ДИСБИОЗОМ.

Цель: Исследовать влияние высокожирового рациона (ВЖР), содержащего пальмовое масло, на состояние липидного обмена у крыс с экспериментальным дисбиозом. **Материалы и методы:** Использовали пальмовое масло, содержащее 48 % пальмитиновой кислоты. Опыты были проведены на белых крысах, у которых воспроизводили дисбиоз путем введения в течение 5 дней с питьевой водой линкомицина в дозе 60 мг/кг. Крысы были распределены в 3 группы: 1 – контроль, 2 – с экспериментальным дисбиозом, 3 – с экспериментальным дисбиозом + ВЖР (16 г/кг пальмового масла в сутки в течение 21 дня). Эвтаназию животных осуществляли на 22-й день. В сыворотке крови и в печени определяли содержание триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ) ферментативными методами. Определяли также в сыворотке крови и в печени содержание малонового диальдегида (МДА), активность каталазы и антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ. **Результаты:** Установлено достоверное повышение содержания в сыворотке крови ТГ и ОХ у крыс с дисбиозом, которое увеличивалось при введении ВЖР на фоне дисбиоза. В печени установлена тенденция к повышению содержания ТГ и ОХ. Выявлено повышение содержания и в сыворотке крови и в печени МДА, снижение активности каталазы и индекса АПИ.

Заключение: Дисбиоз вызывает развитие гиперлипидемии, которая усиливается при сочетании дисбиоза и ВЖР. В печени при дисбиозе и сочетании дисбиоза и ВЖР развивается стеатоз. У крыс с дисбиозом усиливается перекисное окисление липидов и снижается активность лизоцима и индекса АПИ. Дополнительное введение крысам с дисбиозом ВЖР ослабляет процесс перекиссации липидов.

Ключевые слова: жировой обмен, триглицериды, холестерин, каталаза, малоновый диальдегид, печень, сыворотка крови.

Реферат. Марков А. В. ВПЛИВ СПОЖИВАННЯ ПАЛЬМОВОЇ ОЛІЇ НА ПОКАЗНИКИ ЖИРОВОГО ОБМІНУ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ДИСБІОЗОМ.

Мета. Дослідити вплив високожирового раціону (ВЖР), що містить пальмову олію, на стан ліпідного обміну у щурів з експериментальним дисбіозом. **Матеріали і методи.** Використовували пальмову олію, що містить 48 % пальмітинової кислоти. Досліді було проведено на білих щурах, у яких відтворювали дисбіоз шляхом введення протягом 5 днів з питною водою лінкоміцин в дозі 60 мг/кг. Щурі були розподілені у 3 групи: 1 – контроль, 2 – з експериментальним дисбіозом, 3 – з експериментальним дисбіозом + ВЖР (16 г/кг пальмової олії на добу протягом 21 дня). Евтаназію тварин здійснювали на 22-й день. В сироватці крові і в печінці визначали вміст тригліцеридів (ТГ) і загального холестерину (ЗХ) ферментативними методами. Визначали також в сироватці крові і в печінці вміст малонового діальдегіду (МДА), активність каталази і антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ. **Результати.** Встановлене достовірне підвищення вмісту в сироватці крові ТГ і ЗХ у щурів з дисбіозом, яке збільшувалось при введенні ВЖР на тлі дисбіозу. В печінці встановлена тенденція до підвищення вмісту ТГ і ЗХ. Виявлено підвищення вмісту і в сироватці крові і в печінці МДА, зниження активності каталази та індекса АПІ. **Висновок.** Дисбіоз викликає розвиток гіперліпідемії, яка посилюється при поєднанні дисбіозу та ВЖР. В печінці при дисбіозі та поєднанні дисбіозу та ВЖР розвивається стеатоз. У щурів з дисбіозом посилюється перекисне окислення ліпідів і знижується активність лизоциму та індекс АПІ. Додаткове введення щурам з дисбіозом ВЖР послаблює процес перекисації ліпідів.

Ключові слова: жировий обмін, тригліцериди, холестерин, каталаза, малоновый діальдегід, печінка, сироватка крові.

Вступ. Встановлено, що харчові жири з високим вмістом пальмітинової кислоти (тваринні жири, пальмова олія) здійснюють негативну дію на організм, яка проявляється

гіперліпідемією, гіперхолестеринемією та розвитком атеросклерозу [1-4]. В ряді наукових праць показано, що високопальмітинові жири викликають розвиток дисбіозу, тобто порушення фізіологічної взаємодії макроорганізму з ендogenousною мікробіотою [5, 6].

Враховуючи на суттєве збільшення споживання жирів населенням розвинених країн [7, 8] і на значний ріст чисельності людей з наявністю дисбіозу [9], ми поставили собі за **мету** дослідити вплив високожирового раціону (ВЖР) з вмістом пальмової олії на стан ліпідного обміну у шурів з експериментальним дисбіозом.

Матеріали і методи дослідження. ВЖР відтворювали шляхом введення з комбікормом додатково пальмової олії в кількості 16 г/кг. Досліди було проведено на білих щурах лінії Вістар (самці, 8 місяців, середня жива маса 200 г), яких було поділено на 3 рівні групи: 1-а – контроль (інтактні шурі), 2-а отримувала з питною водою антибіотик лінкоміцин в дозі 60 мг/кг щоденно на протязі перших п'яти днів (модель експериментального дисбіозу [10]) і 3-я з першого дня досліду отримувала лінкоміцин (5 днів) і пальмову олію в дозі 16 г/кг (на протязі 21 дня). Евтаназію тварин здійснювали на 22-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг). Стан жирового обміну оцінювали за наступними показниками: вміст тригліцеридів (ТГ) і загального холестерину (ЗХ) в сироватці крові і в печінці [11] та вміст кінцевого продукту пероксидного окиснення ненасичених жирних кислот – малонового діальдегіду (МДА) [12]. Для визначення стану антиоксидантних систем організму в сироватці крові і в печінці визначали активність антиоксидантного фермента каталази [13] і за співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ за формулою [14]: $АПІ = (A_{кат.} \times 10) / C_{МДА}$, причому активність каталази ($A_{кат.}$) визначається в мкат/л, а вміст МДА ($C_{МДА}$) в ммоль/л.

Результати дослідів піддавали статистичній обробці [15].

Результати та їх обговорення.

В таблиці 1 представлено результати визначення в сироватці крові вмісту ТГ і ЗХ. Як видно з цих даних, у шурів з дисбіозом (2-а група) вміст ТГ зростає на 65 %, а вміст ЗХ лише на 9 % ($p < 0,05$). Споживання пальмової олії на тлі дисбіозу (група 3) ще більше збільшує вміст ТГ (на 71 %) і достовірно вміст ЗХ (на 33 %).

Таблиця 1

Вміст тригліцеридів і холестерину в сироватці крові шурів, які отримували ВЖР на тлі дисбіозу (n=8 в усіх групах)

№№	Групи	Тригліцериди, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л
1	Контроль	0,17±0,02	0,92±0,04
2	Лінкоміциновий дисбіоз (ЛД)	0,28±0,02 $p < 0,001$	1,00±0,04 $p > 0,05$
3	ЛД + ВЖР	0,30±0,03 $p < 0,001; p_1 > 0,3$	1,22±0,13 $p < 0,05; p_1 < 0,05$

Примітки: p – в порівнянні з гр. 1; p_1 – в порівнянні з гр. 2.

Представлені дані свідчать про те, що сам по собі кишковий дисбіоз викликає розвиток гіперліпідемії, що підтверджує результати, отримані іншими авторами [16, 17, 18]. Споживання пальмової олії на тлі дисбіозу ще в більшій мірі збільшує рівень гіпертригліцеридемії і, особливо, гіперхолестеринемії. На підставі цих даних можна стверджувати, що високожирове харчування з використанням пальмової олії на тлі дисбіозу збільшує ризик розвитку атеросклерозу.

В таблиці 2 представлено результати визначення вмісту ТГ і ЗХ в печінці шурів. Видно, що у шурів з дисбіозом виявляється лише тенденція до розвитку гіперліпідемії, про що свідчить збільшення вмісту ТГ на 20 % і ЗХ на 11 % (однак в обох випадках $p > 0,3$).

У шурів, які отримували ВЖР на тлі дисбіозу, вміст ТГ і ЗХ в печінці збільшувався відповідно на 16 % і 26 % (однак і в цьому випадку $p > 0,05$).

Отримані результати можуть свідчити, по-перше, про недостатній термін дослідження, по-друге, про недостатнє накопичення пальмітинової кислоти в печінці (а може, і в інших органах), що в кінці-кінців обумовлює їх довге циркулювання в крові, яке сприяє розвитку ліпоїдозу судин [6].

Таблиця 2

Вміст тригліцеридів і холестерину в печінці щурів, які отримували ВЖР на тлі дисбіозу (n=8 в усіх групах)

№№	Групи	Тригліцериди, ммоль/кг	Холестерин, ммоль/кг
1	Контроль	7,32±0,36	4,96±0,42
2	Лінкоміциновий дисбіоз (ЛД)	8,79±0,44 p>0,3	5,52±0,35 p>0,3
3	ЛД + ВЖР	8,51±0,33 p>0,5; p ₁ >0,5	6,23±0,56 p>0,05; p ₁ >0,3

Примітки: див. табл. 1.

В таблиці 3 представлено результати визначення вмісту МДА, активності каталази та індексу АПІ в сироватці крові щурів. З цих даних видно, що у щурів з дисбіозом (2-а група) достовірно зростає вміст МДА (на 17 %), що свідчить про посилення пероксидного окиснення ліпідів у щурів з дисбіозом. Приблизно в такій же мірі збільшується вміст МДА і у щурів, які отримували ВЖР на тлі дисбіозу.

Таблиця 3

Активність каталази, вміст МДА та індекс АПІ в сироватці крові щурів, які отримували ВЖР на тлі дисбіозу (n=8 в усіх групах)

№№	Групи	Каталаза, мкат/л	МДА, ммоль/л	АПІ
1	Контроль	0,19±0,01	0,46±0,01	4,13±0,05
2	Лінкоміциновий дисбіоз (ЛД)	0,16±0,01 p<0,05	0,54±0,01 p<0,05	2,96±0,07 p<0,001
3	ЛД + ВЖР	0,17±0,01 p>0,05; p ₁ >0,3	0,53±0,01 p<0,05; p ₁ >0,3	3,21±0,05 p<0,01; p ₁ <0,05

Примітки: див. табл. 1.

Активність антиоксидантного фермента каталази достовірно знижується у щурів з дисбіозом і виявляє явну тенденцію до зниження у щурів, які отримували ВЖР на тлі дисбіозу.

Більш чітко визначає стан антиоксидантних і прооксидантних систем організму індекс АПІ, який достовірно знижується у щурів як 2-ої, так і 3-ої груп, що свідчить про порушення балансу антиоксидантних і прооксидантних систем на користь останніх.

В таблиці 4 представлено результати визначення в печінці щурів вмісту МДА, активності каталази та індексу АПІ.

Таблиця 4

Активність каталази, вміст МДА та індекс АПІ в печінці щурів, які отримували ВЖР на тлі дисбіозу (n=8 в усіх групах)

№№	Групи	Каталаза, мкат/кг	МДА, ммоль/кг	АПІ
1	Контроль	7,88±0,08	12,31±1,05	6,40±0,21
2	Лінкоміциновий дисбіоз (ЛД)	7,35±0,04 p<0,05	21,22±2,34 p<0,05	3,35±0,17 p<0,001
3	ЛД + ВЖР	7,76±0,09 p>0,3; p ₁ <0,05	19,09±2,10 p<0,05; p ₁ >0,05	4,06±0,19 p<0,01; p ₁ <0,05

Примітки: див. табл. 1.

Як видно з цих даних, вміст МДА у щурів з дисбіозом збільшився на 78 %, а у щурів, які отримували на тлі дисбіозу ВЖР, він збільшився на 68 %. Ці дані свідчать про значне зростання в печінці пероксидного окиснення ліпідів, причому в більшій мірі у щурів з дисбіозом. Однією з причин активізації пер оксидного окиснення ліпідів може бути і

зниження рівня антиоксидантного фермента каталази. Активність каталази у щурів, які отримували лінкоміцин, знижується на 7 % (однак $p < 0,05$), тоді як у щурів, що отримували пальмову олію на тлі дисбіозу, активність каталази підвищується на майже 6 % порівняно з групою, яка отримувала лише лінкоміцин.

В печінці щурів ще в більшій мірі, ніж в сироватці крові, виявились більш показовими зміни індексу АПІ. Так, у щурів з дисбіозом він знизився на 48 % ($p < 0,001$), а у щурів, які отримували пальмову олію на тлі дисбіозу, на 37 %.

Якщо оцінювати характер змін індексу АПІ в печінці і в сироватці крові щурів, які отримували ВЖР, то чітко видно, що споживання пальмової олії на тлі дисбіозу достовірно підвищує індекс АПІ як в печінці (на 21 %), так і в сироватці крові (на 8,5 %).

Висновки

1. Дисбіоз викликає розвиток гіперліпемії і, в незначній мірі, стеатоз печінки.
2. Дисбіоз суттєво підвищує пероксидне окислення ліпідів в сироватці крові і, в значній мірі, в печінці, можливо, за рахунок зниження активності каталази.
3. Споживання пальмової олії на тлі дисбіозу збільшує вміст холестерину в сироватці крові і в значно меншій мірі в печінці.
4. Споживання пальмової олії підвищує індекс АПІ як в сироватці крові, так і в печінці, можливо, за рахунок стабілізації антиоксидантного фермента каталази.

Література

1. Lipopolysaccharide and palmitic acid synergistically induced MCP-1 production via MAPK-mediated TLR4 signaling pathway in RAW264.7 cells / X. Wang, X. Jiang, B. Deng [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2019. – 18:71. – Р. 1-9.
2. Титов В. Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и атеросклероза интимы артерий / В. Н. Титов // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2013. – № 2. – С. 3-10.
3. Saturated fatty acids in human visceral adipose tissue are associated with increased 11- β -hydroxysteroid-dehydrogenase type 1 expression / P. Petrus, F. Rosqvist, D. Edholm [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2015. – 14:42. – Р. 1-13.
4. Развитие колита у крыс, получавших высокопальмитиновые пищевые жиры / А. П. Левицкий, А. В. Бочаров, И. В. Ходаков [и др.] // *Актуальные проблемы транспортной медицины*. – 2019. – № 3. – С. 120-127.
5. Bocharov A. V. Prevention of colitis in rats receiving palm oil on the background of dysbiosis by using quertulin / A. V. Bocharov, A. P. Levitsky, A. I. Gozhenko // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2017. – v. 7, № 5. – Р. 1096-1102.
6. Роль пальмитиновой жирной кислоты в инициации гипертриглицеридемии, атеросклероза и атероматоза / В. Н. Титов, Т. А. Рожкова, В. А. Амелюшкина [и др.] // *Международный медицинский журнал*. – 2015. – т. 21, № 2(82). – С. 5-14.
7. Левицкий А. П. Патопфизиология высокожирового питания и пути профилактики его осложнений / А. П. Левицкий // *Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого, Одесса*. – 2018. – С. 120-124.
8. Гоженко А. І. Патогенетичні основи розвитку ожиріння як наслідок функціонально-метаболического дисбалансу в організмі (огляд) / А. І. Гоженко, Ю. М. Гришко // *Актуальные проблемы транспортной медицины*. – 2019. – № 1(55). – С. 29-40.
9. Левицкий А. П. Дисбиотический синдром: этиология, патогенез, клиника, профилактика и лечение / А. П. Левицкий // *Вісник стоматології*. – 2019. – № 10. Спецвыпуск. – С. 14-20.
10. Патент на корисну модель № 31012. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу). Левицький А. П., Селіванська І. О., Цісельський Ю. В. [та ін.]. № у 2007 11609 від 22.10.2007. Опубл. 25.03.2008. Бюл. № 6.
11. Тиц Н. У. (ред.). Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Н. У. Тиц (ред.). – М.: Лабинформ, 1997. – С. 128, 459-460.
12. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. – В кн. «Современные методы в биохимии». – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
13. Гири С. В. Модификация метода определения активности каталазы в

биологических субстратах / С. В. Гирин // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45-46.

14. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16с.

15. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М.: ГЭОТАР, 2012. – 379с.

16. Вплив дисбіозу на стан печінки та ліпідного обміну щурів, які отримували високожировий раціон / В. В. Ткачук, В. І. Величко, О. М. Левченко [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 1(142). – С. 27-31.

17. Bocharov A. V., Levitsky A. P., Badiuk N. S. Simulation of colitis with the use of food fat // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – Т. 9. – №. 12. – С. 199-206.

18. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes / O. A. Baothman, M. A. Zamzami, I. Taher[et al.] // Lipids in Health and Disease. – 2016. – 15:108. – P.1-8.

References

1. Wang X., Jiang X., Deng B. [et al.]. Lipopolysaccharide and palmitic acid synergistically induced MCP-1 production via MAPK-mediated TLR4 signaling pathway in RAW264.7 cells. Lipids in Health and Disease. 2019; 18:71.

2. Titov V. N. High content of palmitic acid in food - the basic reason of increased levels of cholesterol lipoproteins of low density and atherosclerosis of the arterial system. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2013; 2: 3-10.

3. Petrus P., Rosqvist F., Edholm D. [et al.]. Saturated fatty acids in human visceral adipose tissue are associated with increased 11- β -hydroxysteroid-dehydrogenase type 1 expression. Lipids in Health and Disease. 2015; 14:42.

4. Levitsky A. P., Bocharov A. V., Khodakov I. V. [et al.]. Colitis in rats fed high palmitic edible fats. Aktualnye problemy transportnoi meditsiny. 2019; 3: 120-127.

5. Bocharov A. V. Prevention of colitis in rats receiving palm oil on the background of dysbiosis by using quertulin / A. V. Bocharov, A. P. Levitsky, A. I. Gozhenko // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – v. 7, № 5. – P. 1096-1102.

6. Titov V. N., Rozhkova T. A., Amelyushkina V. A. [et al.]. Role of palmitic fatty acid in initiation of hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, atherosclerosis and atherosclerosis. Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal. 2015; 21(2(82)): 5-14.

7. Levitsky A. P. The pathophysiology of high-fat diet and ways to prevent its complications. Biulleten XVII chtenii im. V. V. Podvysotskogo. Odessa, 2018: 120-124.

8. Gozhenko A. I., Gryshko Ju. M. Pathogenetic basis of the obesity development as a consequence of functional-metabolic imbalance in the organism (review). Aktual'ni problemy transportnoi' medycyny. 2019; 1(55): 29-40.

9. Levitsky A. P. Dysbiotic syndrome: etiology, pathogenesis, clinic, prevention and treatment. Visnyk stomatologii'. 2019; 10: 14-20.

10. Levitsky A. P., Selivanskaya I. A., Tsiselskiy Yu. V. [etal.]. The method of simulation of dysbiosis (dysbacteriosis). Patent of Ukraine 31012. IPC (2006) A61P 31/00. Application number u 200711609. Date of filling: 22.10.2007. Publ.: 25.03.2008. Bul. № 6.

11. Tets N. U. The encyclopedia of clinical laboratory tests. Moskva, Labinform, 1997: 128, 459-460.

12. Stalnaya I. D., Garishvili T. G. Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty [The method of revelation of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid]. Moskva, Meditsina, 1977:66-68.

13. Girin S. V. The modification of the method of the determination of catalase activity in biological substrates. Laboratornaya diagnostika. 1999; 4: 45-46.

14. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [et al.]. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KPOGT, 2010:16.

15. Truhacheva N. V. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica [Mathematical Statistics in biomedical research using application package Statistica]. Moskva, GJeOTAR-Media, 2012: 379.

16. Tkachuk V. V., Velichko V. I., Levchenko E. M. [et al.]. The influence of dysbiosis upon the contents of lipids in blood serum and in liver of rats, kept on highly fat diet. *Odes'kij medichnij zhurnal*. 2014; 2(142): 27-31.

17. Bocharov A. V., Levitsky A. P., Badiuk N. S. Simulation of colitis with the use of food fat // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2019. – Т. 9. – №. 12. – С. 199-206.

18. Baothman O. A., Zamzami M. A., Taher I. [et al.]. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids in Health and Disease*. 2016; 15:108.

Робота надійшла до редакції 20.04.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 616.36-002.2-06:616.36-003.8]-085.327-092.9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3976563>

Г. М. Іжа, Н. В. Драгомирецька, Б. А. Насібуллін, С. Г. Гуща, І. Б. Заболотна

КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса,
Україна

Summary. Izha A. N., Dragomiretska N. V., Nasibullin B. A., Gushcha S. G., Zabolotna I. B. **CLINICAL AND EXPERIMENTAL FEASIBILITY DEMONSTRATION OF MINERAL WATER USE IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS WITH CONCOMITANT NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.** - *State Institution «Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology, the Ministry of Public Health of Ukraine», Odessa; e-mail: annaizha1@gmail.com.* **Introduction:** The problem of chronic hepatitis C (CHC) treatment is one of the most discussed topics in gastroenterology and hepatology. This is primarily due to the high proportion of CHC in the structure of chronic liver disease both in Ukraine and abroad. The use of modern effective drugs with direct antiviral action allows to achieve a stable virological response (SVR) in patients. At the same time, in a significant number of cases after the elimination of HCV infection, fibrosis continues to progress with the development of its terminal stages and adverse outcomes for patients. On average, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) occurs in 55% of patients with CHC, which is significantly higher than the prevalence of each disease individually. This condition leads to a faster rate of fibrosis progression, as well as to the continued high risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma even after reaching SVR. The above circumstances initiated us to search for new treatment non-drug technologies of this category of patients. The use of mineral waters (MW) is one of the promising and effective methods of the internal digestive organs and metabolic disorders treatment. In this aspect, animal studies are in the first place in modern theoretical medicine. **Purpose.** To evaluate the effectiveness of internal use of packaged silicon low-mineralized sodium bicarbonate MW in rats with the model of NAFLD and justify the feasibility and effectiveness of its use in the complex treatment of patients with CHC and concomitant NAFLD. **Methods:** experimental, morphological, anamnestic, clinical, general clinical, biochemical (lipid metabolism indicators, HOMA index), serological (markers of hepatitis C virus, HCV RNA PCR, qualitative and quantitative determination, genotyping), ultrasonographic methods of digestive organs

examination, statistics. **Results:** In white rats with the model of NAFLD on the background of the development of experimental pathology under the influence of 12 days internal use of MW (daily dose of 2 ml per 200 g of animal weight) a significant reduction in lipid dystrophy of hepatocytes was microscopically found. Activation of reparative processes in the liver and aerobic glycolysis redox enzymes activity restoration were determined. In the blood there was a restoration of glucose and triglycerides ($p > 0.5$), a decrease in the activity of trans-amination enzymes - AST and ALT ($p < 0.05$), an increase in total protein ($p < 0.01$) and the restoration of albumin and γ -globulins. The normalization of total bilirubin ($p > 0.1$) level due to the reduction of its indirect fraction ($p > 0.5$) was found. The decrease in the activity of Mg^{2+} / Ca^{2+} dependent ATPase in the liver homogenate to the level of the control group ($p > 0.5$), against a significant increase in the activity of $Na + / K +$ - dependent ATPase ($p < 0.05$), resulting in their ratio approaching the norm. There was a significant decrease of lipid peroxidation content in the form of MDA ($p < 0.05$) against the background of a tendency to increase the activity of catalase ($p < 0.05$). Upon that, the content of creatinine ($p > 0.5$) and urea is restored. That is, the experimental data obtained indicate a significant complex corrective effect of MW on the state of the rats with the model of NAFLD in the form of restoration of carbohydrate metabolism, morphological data regarding the disappearance of pathological accumulation of lipids, restoration of detoxification, bile-forming, bile-secreting and protein-synthesizing functions of the liver and restoration of energy supply of transmembrane transport, and as a consequence - vital processes have improved. Experimental data are confirmed by the favorable dynamics of the clinical course of the disease. We examined 52 patients with CHC (genotype 1b in the phase of replication, minimal and moderate activity) with concomitant NAFLD, who were divided into 2 groups. Group I patients (22 humans, control group) received a standard set of treatment (diet therapy, which corresponded to the Mediterranean diet, dosed exercise regime, antiviral therapy - *sofosbuvir* (400 mg) and *ledipasvir* (90 mg) - 3 months). Patients of group II (30 people, the main group) additionally received an internal course of MW according to the method developed: calculation of water dose - 3 ml per kg of a patient's body weight, 30-40-60 minutes before meals depending on the acid-forming function of the stomach and the same dose after meals three times a day (course - 2 months, break - 2 months, repeat course - 2 months). Evaluation of the treatment effectiveness was performed 6 months after the beginning of treatment. **Conclusions.** The results obtained prove the expediency and effectiveness of the internal administration of MW in a double dosing regimen in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant NAFLD. Restoration of lipid metabolism, reduction of insulin resistance, improvement of ultrasonographic signs, i. e. corrective effect on the main pathogenetic links of NAFLD formation and progression, and as a consequence - prevention of fibrotic changes in the liver was determined.

Key words: chronic hepatitis C, non-alcoholic fatty liver disease, antiviral therapy, mineral water, white rat.

Реферат. Ижа А. Н., Драгомирецкая Н. В., Насибуллин Б. А., Гуша С. Г., Заболотная И. Б. **КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С С СОПУТСТВУЮЩЕЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЮ ПЕЧЕНИ.** Проведенными экспериментальными исследованиями с использованием кремниевой маломинерализованной гидрокарбонатной воды у крыс с моделью неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) установлено выраженное корректирующее действие МВ, о чем свидетельствует снижение уровня глюкозы и триглицеридов в крови, значительное уменьшение стеатоза печени по данным морфологического исследования биоптатов, восстановление процессов желчеобразования, желчевыведения и детоксикации, восстановление белоксинтезирующей функции печени, позитивные изменения энергозависимого трансмембранного транспорта ионов и показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Экспериментальные данные подтверждены благоприятной динамикой клинического течения заболевания. Комплексное лечение пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) и сопутствующей НАЖБП, которое включало: диетотерапию, физические нагрузки, противовирусную терапию (софосбувир (400 мг) и ледипасвир (90 мг), МВ в удвоенном режиме дозирования способствовало достоверному ($p < 0,001$) уменьшению клинических признаков астенического, диспепсического и болевого

абдоминального синдрому, нормалізації функціонального стану печінки за рахунок ліквідації ознак холестази і мезенхімально-воспалительного синдрому ($p < 0,001$), особливо показателів ліпидограми та інсулінорезистентності – як основних біохімічних маркерів НАЖБП, сприяло достовірному ($p < 0,05$) відновленню ультразвукової картини гепатобіліарної системи, сприяло отриманню вірусологічного результату у всіх хворих. Отримані дані цілеспрямовано застосовують у комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним гепатитом С і супутньою НАЖБП.

Ключові слова: хронічний гепатит С, неалкогольна жирова хвороба печінки, протівірусна терапія, мінеральна вода, білі щури.

Реферат. Іжа Г. М., Драгомирецька Н. В., Насібуллін Б. А., Гуца С. Г., Заболотна І. Б. **КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБґРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ.** Проведеними експериментальними дослідженнями з використанням кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної води у щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖБП) встановлено виражену коригуючу дію МВ, про що свідчать зниження рівня глюкози і тригліцеридів в крові, значне зменшення стеатозу печінки за даними морфологічного дослідження біопатів, відновлення процесів жовчоутворення, жовчовиведення та детоксикації, відновлення білоксинтезуючої функції печінки, позитивні зміни енергозалежного трансмембранного транспорту іонів і показників системи перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи. Експериментальні дані підтверджені сприятливою динамікою клінічного перебігу захворювання. Комплексне лікування із застосуванням дієтології, фізичних навантажень, протівірусної терапії (софосбувір (400 мг) та ледіпасвір (90 мг)), МВ у подвоєному режимі дозування сприяло вірогідному ($p < 0,001$) зменшенню клінічних ознак астеничного, диспепсичного та болювого абдоминального синдрому, нормалізації функціонального стану печінки за рахунок ліквідації ознак цитолітичного, холестазичного та мезенхімально-запального синдромів ($p < 0,001$), особливо показників ліпидограми та інсулінорезистентності – як основних біохімічних маркерів НАЖБП, сприяло вірогідному ($p < 0,05$) відновленню ультразвукової картини гепатобіліарної системи, призвело до вірусологічної відповіді у всіх хворих. Отримані дані обґрунтовують доцільність використання кремнієвої мало мінералізованої гідрокарбонатної води у комплексному лікуванні хворих на ХГС із супутньою НАЖБП.

Ключові слова: хронічний гепатит С, неалкогольна жирова хвороба печінки, протівірусна терапія, мінеральна вода, білі щури.

Вступ. Захворювання печінки у всьому світі займають істотне місце серед причин непрацездатності та смертності. Вірус гепатиту С відноситься до гепатотропних вірусів, здатних ініціювати тяжке ушкодження печінкової тканини, активувати процеси фіброгенезу та призводити до формування цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Вірогідність елімінації HCV інфекції становить не більш ніж 20 %, у інших осіб розвивається хронічний гепатит. За даними експертних оцінок ВОЗ, розповсюдженість HCV-інфекції у загальній популяції становить 3 %, щорічно 3-4 млн. осіб інфікуються вірусом гепатиту С [1, 2, 3]. Тому соціальна і медична значимість цієї патології обумовлює її інтенсивне вивчення.

За даними різноманітних досліджень, стеатоз печінки спостерігається майже у 50 % пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С. Наявність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖБП) у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) прискорює швидкість прогресування HCV – інфекції та знижує ефективність та переносимість протівірусної терапії (ПВТ) [4, 5].

Труднощі, що виникають при лікуванні хворих на ХГС, представляють собою одну з важливіших проблем гепатології. З одного боку, вони пов'язані із низкою побічних реакцій внаслідок ПВТ, з іншого боку із наявністю супутньої жирової дистрофії печінки. Усе перелічене впливає на якість життя хворих, значно підвищує вартість лікування та знижує ефективність ПВТ.

Між тим, майже не розглядалися можливості застосування мінеральних вод у

комплексному лікуванні таких хворих, незважаючи на великий досвід українських вчених щодо застосування їх у лікуванні захворювань травної системи та порушень обміну речовин [6, 7]. Адже відомо, що для мінеральних вод (МВ) характерна саногенетична та превентивна спрямованість впливу, спроможність модифікуючої дії на процеси гормональної регуляції обміну вуглеводів та ліпідів [8 — 12]. Крім того, при потрапленні макро- та мікроелементів до організму у складі МВ, їх терапевтична доза може бути у декілька разів менша (тобто більш ефективна), ніж у складі фармацевтичних препаратів, що визначає різноманіття ефективності медико-біологічної дії МВ [13].

Саме тому залучення природних чинників, а саме МВ до комплексного лікування даної категорії хворих може бути одним зі шляхів підвищення ефективності терапії, уникаючи при цьому небажаних ефектів медикаментозного лікування.

Сучасний стан розвитку медичної науки та практики, потребує розробку нових методичних підходів до використання лікарських засобів. Однак, перш ніж рекомендувати їх до впровадження в практику, необхідно знайти відповіді на два запитання:

1. Запропонований метод не пошкоджує органи та системи організму.

2. Запропонований засіб володіє коригуючою та лікувальною дією на різні боки патологічного процесу.

Відповіді на ці запитання неможливо знайти, не дослідивши вплив цих чинників на живий організм. Одним з етичних аспектів є неможливість здійснювати такий вплив на організм людини, тому в сучасній теоретичній медицині на перше місце виходять дослідження на тваринах [14, 15, 16].

Все вищевказане визначило мету нашої роботи, а саме — оцінити ефективність внутрішнього застосування фасованої кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води у щурів з моделлю НАЖХП та обґрунтувати доцільність та ефективність її використання в комплексному лікуванні хворих на ХГС із супутньою НАЖХП.

Матеріали та методи дослідження. В експерименті було застосовано 50 білих щурів-самців лінії Вістар аутбредного розведення з масою тіла від 190,0 г до 210,0 г. Дослідження проводились згідно існуючих методичних рекомендацій та правових документів [17, 18]. Щурів було ранжовано на 3 групи. Першу групу склали інтактні тварини — група контролю (20 щурів), які отримували звичайний раціон та мали вільний доступ до поїлок з водопровідною відстояною водою віварію. Другу групу (15 щурів) склали тварини з моделлю НАЖХП, які отримували звичайний раціон та у якості пиття у режимі вільного доступу до поїлок, отримували водопровідну відстояну воду віварію. Третю групу (15 щурів) склали тварини з моделлю НАЖХП, які мали вільний доступ до поїлок з водопровідною відстояною водою віварію, і при цьому отримували МВ у режимі внутрішнього курсового водного навантаження. МВ шурам з моделлю НАЖХП вводили у стравохід м'яким зондом з оливкою, один раз на добу, у дозі 1 % від маси тіла тварини, один раз на добу, курсом 12 дб.

Модель НАЖХП у тварин відтворювали впродовж 42 дб. Щури отримували додатково до стандартного раціону 30 г білих сухарів на 1 тварину та у якості пиття споживали тільки 10 % розчин фруктози на дистильованій воді у режимі вільного доступу до поїлок. На 20-у добу тваринам другої та третьої груп підшкірно вводили CCl_4 у розрахунку 0,1 мл на 200 г тварини. Тварини третьої групи з 30-ї по 42 добу отримували МВ у режимі внутрішнього застосування на тлі розвитку моделі НАЖХП. Отримані дані порівнювали з відповідними показниками інтактних щурів (контрольна група) та щурів з відповідною патологією (група порівняння). По завершенню дослідження тварин виводили з експерименту під ефірним наркозом.

Морфологічними дослідженнями визначали структурно-функціональну організацію тканин органів. У щурів вилучали по 2 шматочки органів: серця, шлунку, печінки, нирок, колінних суглобів об'ємом 1 $см^3$. Перший шматочок проводили крізь спирти зростаючої концентрації і заливали в целоїдин. Виготовляли гістологічні зрізи, які фарбували гематоксилін-еозіном. На отриманих зрізах проводили мікроскопічні дослідження структурних змін нирок. Другий шматочок заморожували сухою вуглекислою ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$), на виготовлених кріостатних зрізах проводили гістохімічні реакції по визначенню активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) за прописом Лойди, активність ферментів оцінювали в умовних одиницях оптичної щільності (ум. од. опт. щільн.).

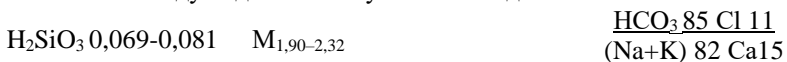
Біохімічними методами в сироватці крові визначали вміст загального білку та його фракції (альбумінів, α_1 -, α_2 -, β -, γ -глобулінів), оцінювали активність ферментів переамінування — аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ); показники пігментного обміну — загальний білірубін та його фракції; вміст сечовини, креатиніну. Стан антиоксидантної системи досліджували за активністю каталази, стан прооксидантної системи — за вміст МДА. Також визначали у сироватці крові рівень глюкози та тригліцеридів. Методичні приййоми та методики, що було задіяно у дослідженнях, опубліковано у «Посібнику» та методичних рекомендаціях і затверджено наказом МОЗ України від 28.09.2009 № 692 [19, 20, 21].

Статистичну обробку отриманих даних у серіях дослідів проводили з залучанням програм для медико-біологічних досліджень Statistica та Exel. При всіх засобах обробки статистичного матеріалу достовірними зрушеннями вважались ті, що знаходились в межах вірогідності за таблицями Ст'юдента $p < 0,05$.

У клінічному дослідженні використовувалися такі методи, як анамнестичний та клінічний (гастроентерологічний огляд при якому оцінювався ступінь виразності больового, диспепсичного, астеничного синдромів на основі вивчення суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання), здійснювалося дослідження загальноклінічних, біохімічних показників крові, в тому числі й показників ліпідного обміну, оцінювалася ІР за даними індекса НОМА, проводилося ультрасонографічне дослідження (УЗД) органів травлення. Отримані результати оброблялися загальноприйнятими методами варіаційної статистики, розраховували середні величини, їхні помилки, критерій вірогідності за Фішером-Ст'юdentом.

До клінічного дослідження увійшло 52 хворих на ХГС (генотип 1b) із супутньою НАЖХП. Було сформовано 2 групи хворих, хворі І групи (22 осіб, контрольна група) отримували стандартний комплекс лікування (дієтотерапія, яка відповідала середньоземноморській дієті, режим дозованих фізичних навантажень, протівірусну терапію - софосбувір (400 мг) та ледіпасвір (90 мг) – 3 міс), хворі ІІ групи (30 осіб, основна група) додатково отримували внутрішній курсовий прийом МВ за розробленою нами методикою: розрахунок дози води – 3 мл на кг маси тіла пацієнта за 30—40—60 хв до їжі в залежності від кислотоутворюючої функції шлунку та таж сама доза після їжі три рази на день, (курс — 2 міс, перерва — 2 міс, повторний курс — 2 міс). Оцінка ефективності лікування проводилася через 6 місяців від початку лікування.

Застосовували фасовану кремнієву маломінералізовану гідрокарбонатну натрієву воду свердловини № 242, села Шаян, Хустського району Закарпатської області (Україна). Формула хімічного складу води має наступний вигляд :



В МВ присутні біологічно активні компоненти та сполуки, що нормуються в бальнеології за законодавством України, і додають водам специфічні властивості [21]. Це H_2SiO_3 (метакремнієва кислота), вміст якої складає 69,42 мг/л (кремнієвими вважаються МВ з умістом H_2SiO_3 від 50 мг/л) та H_3BO_3 (ортоборна кислота), вміст якої складає від 15,83 мг/л (борними вважаються МВ з умістом H_3BO_3 від 35 мг/л).

Результати дослідження та їх обговорення. На 30 добу моделювання НЖХП у щурів візуально печінка не збільшена, поверхня гладенька, блискуча, передній край гострий, тканина печінки коричнево-жовтого кольору. При гістологічному дослідженні частоткова організація печінкової тканини збережена. Міжчасточкові прошарки тонкі, щільні. Судини поширені зі плазмостазом. Гепатоцити різних розмірів, ядра частково збільшені та соковито забарвлені, частково зменшені, темні. Цитоплазма темно еозинофільна, у частині гепатоцитів з вакуолями різних розмірів. Гепатоцити розташовано неупорядковано на більшій частині часточки, балки формуються тільки навкруг центральної вени. Активність СДГ в гепатоцитах центру часточки — $(5,00 \pm 0,35)$ ум. од. опт. щільн., в гепатоцитах по периферії — $(6,00 \pm 0,21)$ ум. од. опт. щільн.; активність ЛДГ по всій часточці — $(4,00 \pm 0,09)$ ум. од. опт. щільн.

Вищенаведене свідчить про ліпідну дистрофію печінкових клітин, вочевидь за рахунок пригнічення активності окислювально-відновлювальних процесів енергетичних циклів і послаблення, у зв'язку з цим, інших сторін метаболізму, в тому числу — обміну ліпідів.

У щурів 3 групи, що вживали МВ при макроскопічному дослідженні встановлено, що поверхня печінки блискуча, гладенька, волога, її передній край загострен, колір тканини коричневий. При мікроскопічному дослідженні встановлено, що часточкова організація паренхіми збережена. Гепатоцити розташовані неупорядковано. В гепатоцитах вакуолі не зустрічаються, цитоплазма базофільна, ядра темні середніх розмірів. Між клітинами зустрічаються гомогенні включення еозинофільного або сіруватого забарвлення. Активність СДГ в гепатоцитах — $(6,00 \pm 0,10)$ ум. од. опт. щільн.; активність ЛДГ — $(4,00 \pm 0,20)$ ум. од. опт. щільн.

Отже, у щурів з моделлю НАЖХП, які отримували курс навантажень з МВ свр. № 242, встановлено значне зменшення проявів ліпідної дистрофії гепатоцитів та ознак наявності елементів запальної реакції. Має місце активація репаративних процесів в печінці та відновлення активності окислювально-відновлювальних ферментів аеробного гліколізу (СДГ). Зберігаються ознаки змін білкового синтезу в гепатоцитах.

На тлі розвитку моделі НАЖБП у щурів встановлено ознаки порушень вуглеводного обміну (табл. 1). Це достовірне ($p < 0,01$) підвищення рівня глюкози та тригліцеридів у крові лабораторних тварин.

Таблиця 1

Вплив МВ на метаболічні показники щурів з моделлю НАЖХП, ($M \pm m$)

Показники крові	I група	II група	III група
	($M_1 \pm m_1$)	($M_2 \pm m_2$)	($M_3 \pm m_3$)
Глюкоза, ммол/л	$5,11 \pm 0,22$	$6,32 \pm 0,33$	$5,55 \pm 0,34$
Тригліцериди, ммол/л	$1,10 \pm 0,06$	$1,72 \pm 0,05$	$0,97 \pm 0,04$
АЛТ, Од/л	$81,40 \pm 1,83$	$107,00 \pm 3,47^*$	$98,41 \pm 2,76^*$
АСТ, Од/л	$193,62 \pm 5,10$	$256,27 \pm 8,04^*$	$207,16 \pm 4,25$
Індекс Рітиса	$2,38 \pm 0,06$	$1,48 \pm 0,09^*$	$2,07 \pm 0,07^{**}$
Білірубін загальний, мкмол/л	$4,04 \pm 0,14$	$5,85 \pm 0,24^*$	$4,38 \pm 0,33$
Білірубін прямий, мкмол/л	$1,31 \pm 0,03$	$2,17 \pm 0,42^*$	$1,79 \pm 0,18^{**}$
Білірубін непрямий, мкмол/л	$2,74 \pm 0,13$	$3,68 \pm 0,45^*$	$3,02 \pm 0,25$
Креатинін, мкмол/л	$47,80 \pm 0,63$	$57,48 \pm 1,26^*$	$49,96 \pm 3,05$
Сечовина, ммол/л	$2,80 \pm 0,27$	$4,02 \pm 0,47^*$	$3,26 \pm 0,40$
Загальний білок, г/л	$68,70 \pm 2,74$	$45,33 \pm 1,35^*$	$54,68 \pm 1,25^{**}$
Альбумін, г/л	$25,80 \pm 1,18$	$22,01 \pm 0,59^*$	$25,29 \pm 0,32$
α -1 Глобулін, г/л	$8,28 \pm 0,86$	$7,19 \pm 1,64$	$7,37 \pm 1,24$
α -2 Глобулін, г/л	$10,70 \pm 2,20$	$4,20 \pm 0,19^*$	$10,06 \pm 3,48$
β - Глобулін, г/л	$11,82 \pm 1,79$	$6,19 \pm 0,23^*$	$5,71 \pm 1,09^{**}$
γ - Глобулін, г/л	$11,10 \pm 0,73$	$6,19 \pm 0,23^*$	$6,56 \pm 0,30^{**}$
Mg^{2+}/Ca^{2+} -АТФаза, мг Р/г тканини	$9,11 \pm 0,93$	$11,75 \pm 0,67$	$8,75 \pm 0,59$
$Mg^{2+}/Na^+/K^+$ -АТФаза, мг Р/г тканини	$6,40 \pm 0,62$	$3,72 \pm 0,24$	$4,77 \pm 0,25$
Каталаза, %	$76,70 \pm 1,02$	$72,42 \pm 1,17^*$	$73,94 \pm 0,33^{**}$
МДА, нмоль/(хв·мг)	$5,94 \pm 0,21$	$7,79 \pm 0,31^*$	$6,56 \pm 0,22^{**}$

Примітка: * — достовірні зміни відносно контролю ($p < 0,05$) між I та II групами;

** — достовірні зміни відносно контролю ($p < 0,05$) між I та III групами.

Виявлено значне зниження активності АСТ ($p < 0,01$) при збільшенні активності АЛТ. Тобто, детоксикаційна функція печінки у тварин не тільки знижена, а ще й розбалансована, про що свідчить достовірне зниження індексу Рітиса ($p < 0,01$). Визначено підвищення вмісту загального білірубину та його фракцій ($p < 0,01$). Отже, послаблення детоксикаційної функції не компенсується збільшенням виведення токсикантів за рахунок стимуляції жовчовиведення. Про накопичення токсичних метаболітів в організмі тварин також свідчить достовірне підвищення вмісту креатиніну та сечовини ($p < 0,01$). При

цьому, спостерігалось зниження білоксинтезуючої функції печінки, на що вказує достовірне ($p < 0,01$) зменшення вмісту загального білку, альбуміну α -2, β - та γ - глобулінів. Слід зазначити, що дисбаланс виникає не тільки детоксикаційної функції печінки, але й у процесах енергозалежного трансмембранного транспорту, про що свідчить різноспрямована зміна активності АТФ-аз. Якщо активність Mg^{2+}/Ca^{2+} залежної АТФ-ази достовірно зростає ($p < 0,01$), то активність Na^+/K^+ залежної АТФ-ази достовірно та значно знижується ($p < 0,01$).

Оскільки активність Na^+/K^+ залежної АТФ-ази пов'язана з транспортом іонів, що забезпечують трансмембранний потенціал – головну складову енергозабезпечення клітин, можна вважати, що встановлені зсуви в обміні речовин (у тому числі накопичення ліпідів) у тварин з моделлю НАЖХП, обумовлені і іонозалежними порушеннями енергозабезпечення. В результаті розвитку моделі НАЖХП істотних змін зазнають показники прооксидантної активності. Відповідно до наведених в таблиці 1 даних, вміст МДА значно ($p < 0,01$) зростає, а показники АОС — активність каталази достовірно знижувалась ($p < 0,01$), що свідчить про активацію процесів деструкції клітинних мембран.

У шурів III групи, які на тлі розвитку НАЖХП отримували МВ, визначено відновлення вмісту глюкози та тригліцеридів ($p > 0,5$), у крові (табл. 1). Встановлено зниження активності АСТ та АЛТ майже до рівня групи контролю ($p < 0,05$). Можна вважати, що під впливом МВ відновлюються процеси трансамінування в гепатоцитах, тобто поліпшується функція детоксикації, що підтверджується нормалізацією індексу Рітіса ($p < 0,05$). Встановлено позитивні зміни у білоксинтезуючої функції печінки, про що свідчить достовірне збільшення вмісту загального білку ($p < 0,01$) та відновлення альбуміну і γ - глобулінів. Визначено нормалізацію рівня загального білірубіну ($p > 0,1$), за рахунок зниження його непрямой фракції ($p > 0,5$), що вказує на відновлення процесів жовчоутворення та жовчовиведення та підтверджує відновлення процесів детоксикації на рівні гепатоцитів. Поліпшення функціонування гепатоцитів і позбавлення їх від патологічного накопичення ліпідів може бути обумовлено і позитивними змінами в енергозабезпеченні трансмембранного транспорту. Підтвердженням цього є зниження активності Mg^{2+}/Ca^{2+} залежної АТФ-ази до рівня групи контролю ($p > 0,5$), на тлі достовірного збільшення активності Na^+/K^+ - залежної АТФ-ази ($p < 0,05$), внаслідок чого їх співвідношення наближається до норми. Встановлено достовірне зниження продуктів вмісту ПОЛ у вигляді МДА ($p < 0,05$) на тлі тенденції до збільшення активності каталази ($p < 0,05$). Оскільки при цьому відбувається відновлення вмісту креатиніну ($p > 0,5$) і сечовини ($p > 0,5$) та показників, що характеризують стан вуглеводного обміну (у вигляді глюкози та тригліцеридів), можна вважати, що інтенсивність накопичення токсичних метаболітів в організмі тварин знизилась, і процеси життєдіяльності поліпшилися.

Отримані результати експериментальних досліджень лягли за основу проведення клінічних досліджень. Було обстежено 52 хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП. При опитуванні хворих до початку лікування частіше за все 84,6 % випадків зустрічалися скарги, що характеризують астеничний синдром. Больовий абдомінальний синдром зустрічався в 55,7 % випадків. Прояви диспепсичного синдрому турбували 48,0 % хворих. При об'єктивному обстеженні найчастіше визначалась болісність при пальпації правого підребер'я — 61,5% випадків, дещо рідше визначалась болісність у лівому підребер'ї – 42,3 % випадків. Гепатомегалія була визначена у 65,3% хворих. У переважній більшості хворих визначені надлишкова маса тіла чи ожиріння I-II ст, (ІМТ дорівнював у середньому – $31,62 \pm 1,24$ кг/м²).

Дослідження загального аналізу крові визначило підвищення рівня лімфоцитів, моноцитів та ШОЕ у 46,1%, 36,5% та 21,1 % осіб відповідно. Всі інші показники гемограми по всій групі хворих знаходились в межах нормальних величин. З боку біохімічного дослідження найчастіше спостерігався синдром цитолізу: підвищення рівня трансаміназ до 2-3 N (63,4% хворих); декілька рідше реєструвався синдром холестазу — у 46,1 % обстежених. Підвищення показника тимолового помутніння спостерігалось у 40,3 % хворих. Ознаки дисліпідемії спостерігалися у всіх пацієнтів та характеризувалися підвищенням рівня загального холестерину (ЗХ) у середньому до $(6,83 \pm 0,19)$ ммоль/л, рівня тригліцеридів - $(2,14 \pm 0,14)$ ммоль/л, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у середньому до $(4,05 \pm 0,28)$ ммоль/л, зниженням рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у середньому по групі до $(1,52 \pm 0,16)$ ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності складав у середньому

(4,58±0,32) од. Рівень глюкози плазми крові у середньому становив (6,51±0,39) ммоль/л, концентрація інсуліну була декілька підвищеною та складала у середньому (18,64±0,97) мк Од/мл. При цьому індекс НОМА дорівнював (5,38±0,43) од., що свідчить про виразну ІР у обстежених хворих.

Під час проведення УЗД органів черевної порожнини у всіх обстежених було визначено сонографічні ознаки стеатозу печінки (дистальне затухання ехосигналу, нечіткість судинного малюнку, дифузне збільшення «яскравості» печінкової паренхіми. Гепатомегалія була визначена у 67,3 % обстежених. Ультрасонографічні ознаки патології жовчного міхура відмічено у 63,4 % пацієнтів, підшлункової залози - в 42,3 % випадків.

Протягом лікування у хворих обох груп відмічалось поліпшення клінічного перебігу захворювання, що було підтверджено нівеляцією ознак астеничного ($p<0,001$) та больового абдомінального синдромів ($p<0,001$). Стосовно ліквідації проявів диспепсичного синдрому (гіркоти у роті, нудоти, метеоризму) вірогідна динаміка ($p<0,001$) була визначена у пацієнтів II групи, на відміну від хворих групи контролю ($p>0,5$), (рис. 1).

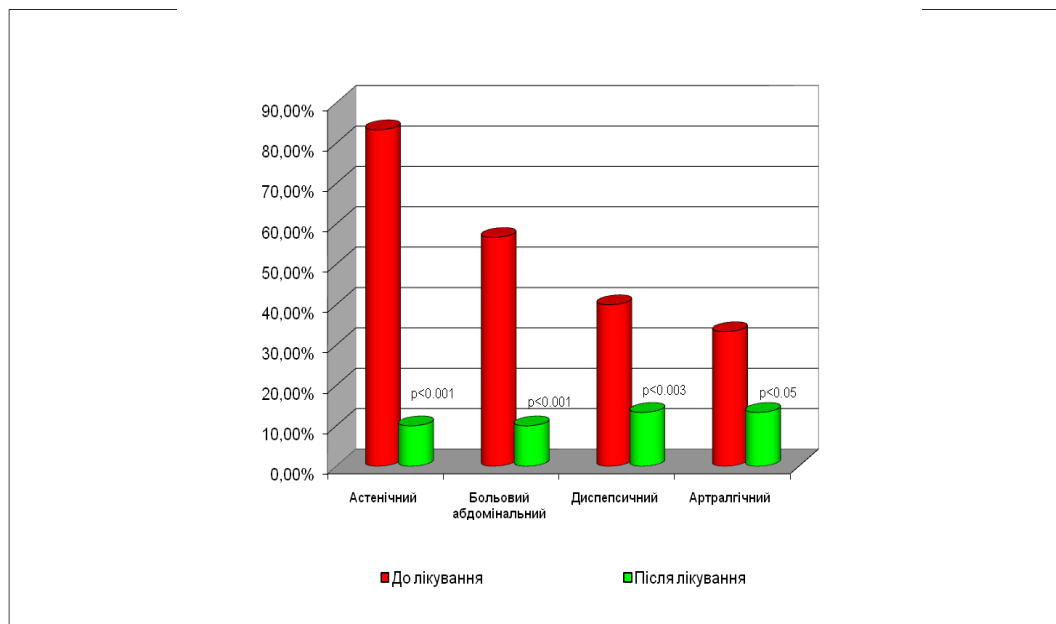


Рис. 1. Динаміка клінічних синдромів захворювання у хворих основної групи, n = 30

У всіх обстежених при антропометричному дослідженні було визначено вірогідне ($p<0,001$) зменшення маси тіла, наприкінці лікування середній показник ІМТ по двом групам становив — (25,39±1,18) кг/м².

Вивчення показників загального аналізу крові через 6 місяців від початку лікування визначило вірогідну ($p<0,001$) нормалізацію рівня ШОЕ та лімфоцитів у хворих із початково підвищеним рівнем цих показників. Також спостерігалось вірогідне ($p<0,001$) зниження кількості хворих із моноцитозом — наприкінці лікування їх відсоток складав 13,4 % осіб проти 36,5 % осіб на початку лікування.

Аналіз біохімічних показників визначив вірогідну ($p<0,001$) ліквідацію ознак цитолітичного та холестатичного синдромів, нормалізацію рівня тимолової проби у хворих I та II груп, однак слід зауважити на тому, що нормалізація вищезазначених показників відбувалася на 3 місяці лікування у хворих II групи, на відміну від хворих I групи, в яких динаміка була повільнішою і спостерігалася в середньому на 5 місяці від початку лікування. Протягом лікування було досягнуто поліпшення ліпідного спектру крові та показників вуглеводного обміну у хворих основної групи, на відміну від хворих контрольної групи. Так у хворих II групи була визначена позитивна динаміка щодо зменшення концентрації ЗХ ((6,69±0,14) ммоль/л – до лікування та після лікування (5,96±0,22) ммоль/л, $p<0,01$), В-ліпопротеїдів ((65,14±2,09) од. – до лікування та після лікування (54,27±2,15) од., $p<0,001$), тригліцеридів ((2,18±0,17) ммоль/л – до лікування та після лікування (1,69±0,13) ммоль/л, $p<0,02$) та тенденція до зниження ЛПНЩ ((4,54±0,23) ммоль/л – до лікування

та після лікування ($3,88 \pm 0,27$) ммоль/л, $p > 0,05$). Щодо рівня ЛПВЩ вірогідного впливу досягнуто не було ($1,54 \pm 0,13$) ммоль/л – до лікування та після лікування ($1,63 \pm 0,12$) ммоль/л, $p > 0,5$). Вивчення динаміки ознак ІР у пацієнтів основної групи продемонструвало виразну динаміку індексу НОМА-ІР, що більшою мірою було обумовлено зменшенням концентрації інсуліну, особливо у хворих із вихідною базальною гіперінсулінемією.

Аналіз результатів дослідження динаміки якісного визначення РНК HCV ПЛР, проведений через 1, 3 та 6 місяців від початку лікування, визначив наявність вірусологічної відповіді у всіх обстежених.

Вивчення даних УЗД органів черевної порожнини визначило переважну динаміку поліпшення стану гепатопанкреатобілярної зони у хворих основної групи. Так у хворих ІІ групи через 6 місяців від початку лікування було виявлено тенденцію до зниження акустичної щільності паренхіми печінки та зменшення розмірів запальних осередків, поліпшення проходження ехосигналу у глибокі шари печінки, поліпшення візуалізації судин органу. У хворих із супутнім ураженням жовчного міхура спостерігалася поява гомогенного вмісту чи суттєве зменшення осаду у жовчному міхурі на тлі вірогідного зменшення об'єму жовчного міхура за умов його початкового збільшення - ($7,81 \pm 0,52$) см³ наприкінці лікування проти ($9,46 \pm 0,61$) см³ на початку лікування, ($p < 0,05$). На відміну від цього, у хворих контрольної групи вірогідних змін ультразвукової картини не відбувалось ($p > 0,05$).

Висновки:

1. Морфологічними дослідженнями у щурів з моделлю (НАЖХП) під впливом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної води встановлено значне зменшення проявів ліпідної дистрофії гепатоцитів. Визначено активацію репаративних процесів в печінці та відновлення активності окислювально-відновлювальних ферментів аеробного гліколізу. При цьому у крові відновлюється вміст глюкози та тригліцеридів, знижується активність АЛТ, АСТ, вміст загального білірубіну та його фракцій. Встановлено ознаки нормалізації білоксинтезуючої функції печінки, відновлення порушеного балансу у системі ПОЛ/АОЗ (зниження вмісту МДА та підвищення активності каталази) на тлі позитивних змін активності ферментів енергозабезпечення трансмембранного транспорту, що у цілому свідчить про системний коригуючий вплив МВ на стан організму щурів з моделлю НАЖХП та можливість її застосування у клінічній практиці.

2. Комплексне застосування дієтотерапії, фізичних навантажень, ПВТ у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП сприяє вірогідному ($p < 0,001$) зменшенню клінічних ознак астеничного та больового абдомінального синдромів, нормалізації функціонального стану печінки за рахунок ліквідації ознак цитолітичного, холестатичного та мезенхімально-запального синдромів ($p < 0,001$), призводить до вірусологічної відповіді у всіх хворих даної групи.

3. Комплексне застосування дієтотерапії, фізичних навантажень, ПВТ, МВ у подвоєному режимі дозування сприяє вірогідної ($p < 0,001$) ліквідації клінічних ознак основного та супутнього захворювань, нормалізації функціонального стану печінки, особливо показників ліпідограми та ІР – як основних біохімічних маркерів НАЖХП, вірогідному ($p < 0,05$) відновленню ультразвукової картини гепатобілярної системи, призводить до вірусологічної відповіді у всіх хворих даної групи .

Література:

1. Bedogni G., Nobili V., Tiribelli C. Epidemiology of fatty liver: an update. *World J. Gastroenterol.* 2014 Jul 21; 20(27): 9050–9054. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9050.
2. Stanaway J. D., Flaxman A. D., Naghavi M., et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* 2016 Sep 10;388(10049):1081–1088. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30579-7.
3. Ringehan M., Mc Keating J. A., Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017. Oct.19;372(1732):20160274. doi: 10.1098/rstb.2016.0274.
4. Kralj D., Jukić L. V., Ijević S. S., Duvnjak M., Smolić M., Čurčić I. B. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4(1):66–75. doi: 10.14218/JCTH.2015.00051.
5. Голубовська О. А., Пронюк Х. О. Стеатоз, інсулінорезистентність і хронічний гепатит С: патогенетичні механізми та клінічне значення. *Сучасна гастроентерологія.*

2012;1(63):102–109. Режим ел. доступу:

http://www.sgastro.vitapol.com.ua/svizhij_nomer.php?nid=63.

6. Польщакова Т. В., Гуца С. Г., Андрієнко О. І., Калюжна В. В., Василькова О. В., Мерцел Д. І., Кулібчук Л.А. Перспективи застосування мінеральних вод Східного регіону України в реабілітації пацієнтів з розповсюдженими хронічними соматичними захворюваннями. Вода: гігієна та екологія. 2018;6(1-4):51–56. Режим ел. доступу: <https://scholar.google.com.ua/citations?user=YMr7UBIAAAAJ&hl=ru>

7. Dragomiretska NV, Babov KD, Gushcha SG, Zabolotna IB, Plakida AL, Izha AN, Babova IK, Nasibullin BA, Trubka IA. Application of mineral waters in the complex treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2020 Mar 24. doi: 10.23736/S1121-421X.20.02601-X.

8. Ефименко Н. В. Механизмы действия питьевых минеральных вод и их роль в курортной гастроэнтерологии. *Курортная медицина*. 2015;3:2–7. Режим ел. доступу: http://www.gniik.ru/files/kur_medicina3_2015.pdf.

9. Murakami S., Goto Y., Ito K., Hayasaka S., Kurihara S., Soga T., Tomita M., Fukuda S. The Consumption of Bicarbonate-Rich Mineral Water Improves Glycemic Control. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015:ID 824395. URL: <https://doi.org/10.1155/2015/824395>.

10. Dragomiretska NV, Shevchenko NA, Izha AN, Zabolotnaya IB, Kalinichenko NV, Zukow W. Application of natural and physical factors is in treatment of patients with chronic viral hepatitis of C - ground of the use. *Journal of Health Sciences*. 2013;3(4):153–163. URL: <https://odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/5981/Dragomiretska.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

11. Zabolotna I. B., Gushcha S. G., Mikhailenko V. L. Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). *Balneo Research Journal*. 2018;9(3):270–276. DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2018.194>.

12. Dragomiretskaya N.V., Zabolotnaya I.B., Migovich I.I. The therapeutic efficacy of natural medicinal resources in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Balneologica*. 2015; L VII, 4 (142): 253–256. URL: <http://actabalneologica.pl/wp-content/uploads/2018/05/AB2015-4.pdf>.

13. Everitt J. I. The future of preclinical animal models in pharmaceutical discovery and development: a need to bring in cerebro to the in vivo discussions. *Toxicol Pathol*. 2015 Jan;43(1):70–7. doi: 10.1177/0192623314555162.

14. Gushcha SG, Nasibullin BA, Plakida AL, Volyanska VS, Gladkiy TV, Balashova IV. Hepatoprotective Action of Boric Mineral Waters in Toxic Hepatosis: Experimental Study / *Open Science Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2018;6(5):55–60. URL: <http://www.openscienceonline.com/journal/osjpp>.

15. Babov K. D., Gushcha S. G., Voloshenyuk I. O., Nasibullin B. A., Badiuk N. S., Zabolotna I. B. Assessment of biological activity of natural iron - containing mineral waters at their internal application. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(6):364 - 372. <https://zenodo.org/record/3936063>

16. Моисеев А. Ю. Особенности химического состава и бальнеологического применения минеральных вод / Под ред. В.М. Шестопалова, Н.П. Моисеевой. — К.: КИМ, 2017, — 464 с.

17. European Council. Directive 2009/54/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2009 on the Exploitation and Marketing of Natural Mineral Waters; European Council: Brussels, Belgium, 2009.

18. Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. — Офіційний вісник України від 06.04.2012 — 2012 р., № 24, стор. 82, стаття 942, код акту 60909/2012.

19. Насібуллін Б. А., Гуца С. Г., Бабов К. Д., Трубка І. О., Олешко О. Я., Бахолдіна О. І. Посібник по відтворенню експериментальних моделей розповсюджених нозологічних форм та їх верифікація. — Одеса: «ПОЛІГРАФ», 2018. — 82 с.

20. Lojda Z, Grossrau R, Schiebler TN. *Enzyme Histochemistry. A Laboratory Manual*. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg New York 1979.

21. Наказ МОЗ України від 28.09.2009 р. № 692 «Про затвердження методичних рекомендацій з методів досліджень біологічної дії природних лікувальних ресурсів та

преформованих лікувальних засобів».

22. Води мінеральні фасовані. Технічні умови: ДСТУ 878-93. — [Чинний від 1995-01-01]. Київ: Держстандарт України, 1994. — 88 с. — (Державний стандарт України).

References:

1. Bedogni G., Nobili V., Tiribelli C. Epidemiology of fatty liver: an update. *World J. Gastroenterol.* 2014 Jul 21; 20(27): 9050–9054. doi: [10.3748/wjg.v20.i27.9050](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.9050)
2. Stanaway J. D., Flaxman A. D., Naghavi M., et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* 2016 Sep 10;388(10049):1081–1088. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30579-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30579-7).
3. Ringehan M., Mc Keating J. A., Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017. Oct.19;372(1732):20160274. doi: [10.1098/rstb.2016.0274](https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0274).
4. Kralj D., Jukić L. V., Ijević S. S., Duvnjak M., Smolić M., Čurčić I. B. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4(1):66–75. doi: [10.14218/JCTH.2015.00051](https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00051).
5. Holubovska O. A., Proniuk Kh. O. Steatoz, insulinorezystentnist i khronichnyi hepatyt S: patohenetychni mekhanizmy ta klinichne znachennia. *Suchasna hastroenterolohiia.* 2012;1(63):102–109. URL: http://www.sgastro.vitapol.com.ua/svzhij_nomer.php?nid=63.
6. Polishchakova T. V., Gushcha S. G., Andriienko O. I., Kaliuzhna V. V., Vasylykova O. V., Mertsel D. I., Kulibchuk L. A. Perspektyvy zastosuvannia mineralnykh vod Skhidnoho rehionu Ukrainy v reabilitatsii patsientiv z rozpovsiudzhenyi khronichnyimi somatychnymi zakhvoriuvanniamy. *Voda: hihiena ta ekolohiia.* — 2018.;6(1-4):51–56. URL: <https://scholar.google.com.ua/citations?user=YMp7UBIAAAA&hl=ru>
7. Dragomiretska N. V., Babov K. D., Gushcha S. G., Zabolotna I. B., Plakida A. L., Izha A. N., Babova I. K., Nasibullin B. A., Trubka I. A. Application of mineral waters in the complex treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2020 Mar 24. doi: [10.23736/S1121-421X.20.02601-X](https://doi.org/10.23736/S1121-421X.20.02601-X).
8. Efimenko N. V. Mehanizmy deystviya pitevykh mineralnykh vod i ih rol v kurortnoy gastroenterologii. *Kurortnaya meditsina.* 2015;3:2–7. URL: http://www.gniik.ru/files/kur_medicina3_2015.pdf.
9. Murakami S., Goto Y., Ito K., Hayasaka S., Kurihara S., Soga T., Tomita M., Fukuda S. The Consumption of Bicarbonate-Rich Mineral Water Improves Glycemic Control. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2015;2015:ID 824395. URL: <https://doi.org/10.1155/2015/824395>.
10. Dragomiretska NV, Shevchenko NA, Izha AN, Zabolotnaya IB, Kalinichenko NV, Zukow W. Application of natural and physical factors in treatment of patients with chronic viral hepatitis of C - ground of the use. *Journal of Health Sciences.* 2013;3(4):153–163. URL: <https://odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/5981/Dragomiretska.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
11. Zabolotna I. B., Gushcha S. G., Mikhailenko V. L. Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). *Balneo Research Journal.* 2018;9(3):270–276. DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2018.194>.
12. Dragomiretskaya N.V., Zabolotnaya I.B., Migovich I.I. The therapeutic efficacy of natural medicinal resources in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Balneologica.* 2015; L VII, 4 (142): 253–256. URL: <http://actabalneologica.pl/wp-content/uploads/2018/05/AB2015-4.pdf>.
13. Everitt J. I. The future of preclinical animal models in pharmaceutical discovery and development: a need to bring in cerebro to the in vivo discussions. *Toxicol Pathol.* 2015 Jan;43(1):70-7. doi: [10.1177/0192623314555162](https://doi.org/10.1177/0192623314555162).
14. Gushcha S. G., Nasibullin B. A., Plakida A. L., Volyanska V. S., Gladkiy T. V., Balashova I. V. Hepatoprotective Action of Boric Mineral Waters in Toxic Hepatosis: Experimental Study / *Open Science Journal of Bioscience and Bioengineering.* 2018;6(5):55-60. URL: <http://www.openscienceonline.com/journal/osjpp>.
15. Babov K. D., Gushcha S. G., Voloshenyuk I. O., Nasibullin B. A., Badiuk N. S., Zabolotna I. B. Assessment of biological activity of natural iron - containing mineral waters at their internal application. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020;10(6):364 - 372. <https://zenodo.org/record/3936063>

16. Moiseyev A. Yu. Osobennosti khimicheskogo sostava i balneologicheskogo primeneniya mineralnykh. Vod \ Pod red. V.M. Shestopalova. N.P. Moiseyevoy. — Kiyev: KIM. 2017. — 464 s.

17. European Council. Directive 2009/54/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2009 on the Exploitation and Marketing of Natural Mineral Waters; European Council: Brussels, Belgium, 2009.

18. Nakaz Ministerstva osviti i nauki, molodi ta sportu Ukraïni vid 01.03.2012 № 249 «Pro zatverdzhennja Porjadku provedennja naukovimi ustanovami doslidiv, eksperimentiv na tvarinah». [in Ukrainian].

19. Nasibullin B. A., Gushcha S. G., Babov K. D., Trubka I. O., Oleshko O. Y., Baholdina O. I. Posibnik po vidtvorennyu eksperimental'nih modelej rozpovsjudzhzenih nozologichnih form ta ih verifikacija. Odessa. 2018:82.

20. Lojda Z, Grossrau R, Schiebler TN. Enzyme Histochemistry. A Laboratory Manual. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg New York 1979.

21. Nakaz MOZ Ukrayiny No. 692 vid 28.09.2009 r. «Pro zatverdzhennja metodychnykh rekomendatsiy z metodiv doslidzhen' biolohichnoyi diyi pryrodnykh likuval'nykh resursiv ta preformovanykh likuval'nykh zasobiv».

22. Vody mineralni fasovani. Tekhnichni umovy: DSTU 878-93. — [Chynnyi vid 1995-01-01]. Kyiv: Derzhstandart Ukrainy, 1994. — 88 s. — (Derzhavnyi standart Ukrainy).

Робота надійшла до редакції 30.04.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 611.018.4+(617.528+616.31):616.314-089.23(048)+611.08
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3976565>

I. B. Kovach, H. B. Gutarova

**ВПЛИВ ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ НА СТАН
ЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО
ВІДРОСТКУ ТА ЕПТЕЛІЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ
НЕЗМІННОЇ ОРТОДОНТИЧНОЇ ТЕХНІКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ**

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ
України»

Summary. Kovach I. V., Gutarova N. V. **THE EFFECT OF PLATELET RICH PLASMA ON THE STATE OF THE CIRCULATORY BED OF BONE TISSUE ALVEOLAR PROCESS AND EPITHELIUM OF THE MUCOUS MEMBRANE AGAINST THE BACKGROUND OF THE USE OF CONSTANT ORTHODONTIC TECHNIQUES IN EXPERIMENTAL CONDITIONS.** - *State institution " Dnepropetrovsk medical Academy of the Ministry of health of Ukraine»; e-mail: vesnik@ukr.net.* The epithelium of the oral mucosa and the bone tissue of the alveolar process are more susceptible to changes under the influence of long-term external factors. The use of non-removable orthodontic technique (NOT) has become the "gold standard" in the treatment of a whole complex of orthodontic pathology of the dental and maxillofacial system. The use of platelet-rich plasma (PRP-therapy) is the latest, effective, and one of the most promising treatment methods that is used in almost all branches of medicine, including dentistry. The aim of the work was to determine the effect of platelet-rich plasma on the state of the bone tissue of the alveolar process and the epithelium of the mucous membrane when

using fixed orthodontic techniques. **Materials and methods.** The study included 32 rabbits. All animals were divided into four groups depending on the use of braces and the method of further treatment (using Metrogil gel or PRP therapy). **Results.** The diameter of arterioles in the group of animals using PRP therapy is 19.38 ± 0.43 and 23.11 ± 0.82 , the diameter of pre-capillaries is 12.03 ± 0.14 and 12.72 ± 0.17 , capillaries – 6.09 ± 0.07 and 7.92 ± 0.21 , post-capillary venules – 27.78 ± 0.26 and 26.83 ± 0.23 , venules – 43.36 ± 1.14 and 40.56 ± 1.03 , respectively, on the 5th and 20th days of treatment. The severity of changes in the vessels of the microcirculatory bed (MCB) depended on the type of treatment after the establishment of NOT. These changes were minimal when using platelet-rich plasma. **Conclusions.** The use of NOT leads to a deterioration of the MCB vessels, the development of ischemia and necrosis of the oral mucosa. The most effective method of treatment using platelet-rich plasma is pronounced from the first days, strong and long-lasting effect with a minimum of contraindications to the procedure.

Key word: microcirculatory bed, fixed orthodontic technique.

Реферат. Ковач И. В., Гутарова Н. В. **ВЛИЯНИЕ БОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ НА СОСТОЯНИЕ ЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОСТНОЙ ТКАНИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ОТРОСТКА И ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСЪЕМНОЙ ОРТОДОНТИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА.** Эпителий слизистой оболочки полости рта и костная ткань альвеолярного отростка больше других тканей подвержены изменениям под влиянием длительного действия внешних факторов. Использование несъемной ортодонтической техники (НОТ) стало «золотым стандартом» в лечении целого комплекса ортодонтической патологии зубо-челюстной системы. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP-терапия) – новейший, эффективный, один из наиболее перспективных методов лечения, который используется практически во всех отраслях медицины, в том числе в стоматологии. Цель работы: определить влияние обогащенной тромбоцитами плазмы на состояние костной ткани альвеолярного отростка и эпителия слизистой оболочки при использовании несъемной ортодонтической техники. **Материалы и методы.** Под исследование попали 32 кролика. Всех животных разделили на четыре группы в зависимости от использования брекет-систем и способа дальнейшего лечения (использования геля «Метрогил» или PRP-терапии). **Результаты.** Диаметр артериол в группе животных с использованием PRP-терапии составляет $19,38 \pm 0,43$ и $23,11 \pm 0,82$, диаметр пре капилляров – $12,03 \pm 0,14$ и $12,72 \pm 0,17$, капилляров – $6,09 \pm 0,07$ и $7,92 \pm 0,21$, посткапиллярных венул – $27,78 \pm 0,26$ и $26,83 \pm 0,23$, венул – $43,36 \pm 1,14$ и $40,56 \pm 1,03$ соответственно на 5 и 20 сутки лечения. Выраженность изменений сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) зависела от вида лечения после установления НОТ. Эти изменения были минимальными при использовании обогащенной тромбоцитами плазмы. **Выводы:** Использование НОТ приводит к ухудшению состояния сосудов МЦР, развитию ишемии и некроза слизистой оболочки полости рта. Наиболее эффективным методом лечения с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы является выраженным уже с первых дней, сильным и длительным эффектом при минимуме противопоказаний к процедуре.

Ключевые слова: микроциркуляторное русло, несъемная ортодонтическая техника.

Реферат. Ковач І. В., Гутарова Н. В. **ВПЛИВ ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ НА СТАН ЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВІДРОСТКУ ТА ЕПІТЕЛІЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОЧКИ НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ НЕЗМІННОЇ ОРТОДОНТИЧНОЇ ТЕХНІКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ.** Епітелій слизової оболонки порожнини рота та кісткова тканина альвеолярного відростку більше за інші тканини схильні до змін під впливом довготривалої дії зовнішніх чинників. Використання незмінної ортодонтичної техніки (НОТ) стало «золотим стандартом» у лікуванні цілого комплексу ортодонтичної патології зубо-щелепної системи. Застосування збагаченої тромбоцитами плазми (PRP-терапія) – новітній, ефективний, один із найбільш перспективних методів лікування, який використовується практично у всіх галузях медицини, у тому числі в стоматології. **Мета роботи:** визначити вплив збагаченої тромбоцитами плазми на стан кісткової тканини альвеолярного відростку та епітелію слизової оболонки при використанні незмінної ортодонтичної техніки.

Матеріали та методи: Під дослідження потрапили 32 кролі. Всіх тварин було розподілено на чотири групи залежно до використання брекет-систем та способу подальшого лікування (використання гелю «Метрогіл» чи PRP-терапії). **Результати:** Діаметр артеріол у групі тварин з використанням PRP-терапії складає $19,38 \pm 0,43$ та $23,11 \pm 0,82$, діаметр пре капілярів – $12,03 \pm 0,14$ та $12,72 \pm 0,17$, капілярів – $6,09 \pm 0,07$ та $7,92 \pm 0,21$, посткапілярних венул – $27,78 \pm 0,26$ та $26,83 \pm 0,23$, венул – $43,36 \pm 1,14$ та $40,56 \pm 1,03$ відповідно на 5 та 20 добу лікування. Виразність змін судин мікроциркуляторного русла (МЦР) залежала від виду лікування після встановлення HOT. Ці зміни були мінімальними при використанні збагаченої тромбоцитами плазми. **Висновки:** Використання HOT призводить до погіршення стану судин МЦР, розвитку ішемії та некрозу слизової оболонки порожнини рота. Найбільш ефективним методом лікування з використанням збагаченої тромбоцитами плазми є вираженням вже з перших днів, сильним та довготривалим ефектом при мінімумі протипоказань до процедури.

Ключові слова: мікроциркуляторне русло, незнімна ортодонтична техніка.

Сучасна стоматологія багато в чому здійснила вирішення проблемних питань щодо вивчення природи виникнення, розвитку та лікування запальних захворювань в тканинах пародонту. Однак існують додаткові причини, які потребують вирішення даної проблеми. І в першу чергу до них відноситься ортодонтична патологія щелепно-лицевої ділянки. На теперішній час при лікуванні дітей з дефектами зубних рядів впроваджуються новітні технології та матеріали для ортодонтичного лікування, але частота та інтенсивність ускладнень залишаються значними. Так, висока поширеність захворювань пародонту при ортодонтичній патології диктує необхідність пошуку оптимальних засобів, методів профілактики і лікування з урахуванням патогенетичних механізмів. Епітелій слизової оболонки ротової порожнини більше за інші тканини ротової порожнини схильний до трансформації під дією зовнішніх чинників. Довготривала ішемія здатна призводити до гіпоксичних змін, іноді навіть із виникненням зон некрозу слизової оболонки [1]. Досить чутливою до гіпоксично-ішемічних впливів є також кісткова тканина [2]. Ці процеси призводять до активації остеокластів, стимулюють процеси резорбції кістки, пригнічують синтетичну активність остеобластів та регенеративні процеси.

Використання незмінної ортодонтичної техніки (HOT) на сьогоднішній день стало «золотим стандартом» у лікуванні цілого комплексу захворювань зубо-щелепної системи [3]. Незважаючи на значущий позитивний ефект, використання HOT зменшує ефективність щоденного гігієнічного догляду за порожниною рота, що призводить до росту патогенної мікрофлори, виникнення запальних змін з їхнім розповсюдженням на тканини зубу та сусідні ділянки слизової оболонки [4-8].

Ще однією патогенетичною ланкою виникнення патологічних змін у ротовій порожнині є ішемія тканин [9-12]. Довготривале порушення мікроциркуляції, що і призводить до виникнення ішемічних змін у ротовій порожнині, викликає дистрофічні зміни в слизовій оболонці ротової порожнини, порушує трофіку тканин зуба [13-15]. Таким чином, пролонгований у часі запальний процес залучає як тканини зубів, періодонт, та маргінальну частину ясна. Велика кількість побічних дій використання HOT потребує безпечних ефективних методів та схем лікування. Одним із таких стало використання PRP-терапії [16-17].

Мета роботи. Визначення впливу збагаченої тромбоцитами плазми на стан кісткової тканини та епітелію слизової оболонки ротової порожнини при використанні HOT.

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети та вивчення дії збагаченої тромбоцитами плазми нами було проведено дослідження на 32 кролях-самцях голландської породи віком 9 місяців (по 8 тварин у 4 групах). Всі досліджувані тварини були розподілені на чотири групи: трьом досліджуваним групам на верхню щелепу встановлювалися брекет-системи (рис.1). Крім того, після встановлення брекет-систем та виникнення хронічного катарального гінгівіту в першій групі кролів на область ясен за допомогою ватного тампону наносився гель «Метрогіл» двічі на добу. Тваринам другої – після встановлення брекет-системи та проведення гігієнічних міроприємств проводилось введення плазми, збагаченої тромбоцитами (рис. 2).



Рис. 1. Встановлення незнімної ортодонтичної техніки експериментальним тваринам



Рис. 2. Введення збагаченої тромбоцитами плазми на тлі незнімної ортодонтичної техніки експериментальним тваринам

У третій групі кролів встановлювались брекет-системи та не проводилось жодних інших маніпуляцій (рис. 3).



Рис. 3. Встановлення незнімної ортодонтичної техніки експериментальним тваринам без жодних втручань

Контрольна група тварин представлена інтактними тваринами, яким не встановлювалася НОТ та не проводилось жодних маніпуляцій.

Кролі виводились з експерименту на 5-ту та 20-ту добу відповідно до загальноприйнятих міжнародних біоетичних стандартів проведення

досліджень на тваринах.

Після виведення тварин з експерименту тканини пародонту фіксували в 10% розчині формаліну і після рутинної проводки виготовляли зрізи, які на наступних етапах фарбували гематоксиліном та созином, за ванн Гізоном, за Рего.

Мікропрепарати вивчали за допомогою мікроскопу «Olympus BX-41» з наступною обробкою зображень програмою «Olympus DP-soft version 3.2», за допомогою якої і проводилось морфометричне дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення. При огляді ротової порожнини тварин, яким лише встановлювалася НОТ та не призначалось жодного наступного лікування привертала увагу виражена блідість слизової оболонки, часто вона потоншена, подекуди з ділянками ерозивних змін та виразковими дефектами. При доторкуванні шпателем слизова оболонка кровоточить.

Найгіршим є стан кісткової тканини та епітелію у даній групі тварин, як на 5-ту, так і на 20-ту добу. Як маргінальна, так і альвеолярна частина ясен вислані багат шаровим плоским зроговілим епітелієм з вираженими процесами кератинізації. Межа між усіма шарами епітелію згладжена, спостерігається тенденція до витончення як базального так і шипуватого і зернистого шарів. Клітини зернистого шару мають веретеноподібну форму, орієнтовані паралельно, в своїй цитоплазмі містять велику кількість включень кератогіаліну, які заповнюють практично всю клітку.

Клітини шипуватого шару великі за розмірами за рахунок збільшення як ядра, так і цитоплазми. Вони відрізняються варіабельністю форми, яка змінюється в залежності від місця локації клітини: в поверхневих шарах вони веретеноподібні, потім стають ромбовидними і у базальних шарів - поліедрічних. Ядра їх гіперхромні, цитоплазма базофільна. Разом з формою змінюється і просторова орієнтація клітин від горизонтальної у поверхнево розташованих до вертикальної в області базальної мембрани. Базальна мембрана різко потовщена.

Визначаються активні процеси резорбції кістки при вивченні матеріалу альвеолярного відростку. Трабекулярна сітка розріджена, деякі трабекули сліпо закінчуються. На поверхні визначаються клітини з гіперхромним ядром та «гофрованою» поверхнею – остеобласти у великій кількості. Остеобласти знаходяться в лакунах, проте часто спостерігаються порожні, дилатовані лакуни. Компактна кісткова тканина має остеонну будову. Спостерігаються також процеси резорбції, добре виражені в пластинках остеому. Кровоносні судини в Гаверсових каналах із слідами мікротромбів.

Цікавим є факт, що описані зміни спостерігалися як на 5-ту, так і на 20-ту добу дослідження.

Морфометричні дані дослідження мікроциркуляторного русла наведені у таблиці.

Таблиця

Зміни середніх показників діаметру основних судин МЦР на фоні встановлення НОТ в інтактній групі тварин ($M \pm m$)

Терміни	Діаметр елементів МЦР, $\times 10^{-6}$ м				
	артеріоли	прекапілярні артеріоли	капіляри	посткапілярні венули	венули
Інтактні тварини	23,54±0,47	13,11±0,23	7,88±0,12	25,86±0,33	37,5±1,67
Тварини з НОТ без лікування 5 доба	18,25±0,40*	11,72±0,22*	5,69±0,10*	27,63±0,45	43,43±1,36*
Тварини з НОТ без лікування 20 доба	13,29±0,66*	9,36±0,26*	4,85±0,11*	29,88±0,33	46,52±1,46
PRP-терапія 5 доба	19,38±0,43*	12,03±0,14	6,09±0,07*	27,78±0,26	43,36±1,14*
PRP-терапія 20 доба	23,11±0,82	12,72±0,17	7,92±0,21	26,83±0,23	40,56±1,03
Метрогіл 5 доба	17,33±0,29*	11,47±0,16*	5,98±0,07*	27,71±0,26	43,53±1,20*
Метрогіл 20 доба	22,48±0,28	11,81±0,21*	6,84±0,21*	27,52±0,36	42,32±1,23*

Примітка: * $p < 0,05$ різниця статистично достовірна в порівнянні з інтактною групою.

У групі тварин, яким призначався «Метрогіл» визначаються незначні позитивні зміни у структурі як епітелію, так і кісткової тканини. Проте дані зміни більш виражені

при дослідженні на 20-ту добу. При вивченні ж зразків матеріалів на 5 добу так само, як і в попередній групі в слизовій оболонці спостерігаються зміни, що пов'язані із стимулюваннями процесів кератинізації. У кістковій тканині превалюють резорбтивні зміни, пов'язані з активацією остеобластів та пригніченням остеобластної активності.

Максимально наближеною до групи тварин, яким не проводилося будь-яких маніпуляцій, були тварини, яким встановлювалась НОТ та проводилась PRP-терапія. У цьому випадку навіть при зовнішньому огляді порожнина роту виглядала блідо-рожевою, вологою, чистою. При доторкуванні шпательом майже не кровоточила.

Слизова оболонка ясен представлена багатошаровим плоским неороговеваючим епітелієм з добре вираженими зернистим, шипуватим і базальним шаром. Зернистий шар утворений 3-4 рядами клітин, що мають веретеноподібну форму та однаковий паралельний напрямок.

В цитоплазмі виявляється мізерна кількість зерен кератогіаліну. Ядра добре виражені, мають овальну форму, помірно гіперхромні. Клітини шиповатого шару досить великих розмірів, цитоплазма світлого кольору, плазматична мембрана добре виражена. Клітини базального шару також великі за розміром, з гіперхромними великими округлими ядрами,

Процеси резорбції кісткової тканини не виражені. По периферії трабекул спостерігаються поодинокі остеокласти. Трабекулярна сітка добре виражена, розгалужена. Сусідні трабекули часто анастомозують між собою. Остеобласти знаходяться в лакунах, повністю повторюючи форму клітин, мають добре розвинуті цитоплазматичні відростки, гіперхромні ядра та базофільну цитоплазму.

Таким чином, в ході даного дослідження виявлено, що лікування за допомогою НОТ неминуче призводить до ішемічних змін слизової оболонки порожнини роту з розвитком процесів кератинізації епітелію, резорбції кісткової тканини. Інтенсивність цих процесів однакова протягом всього періоду носіння НОТ, як на 5-ту, так і на 20-ту добу. Спостерігається навіть посилення до 20-ї доби. Малоєфективним методом лікування змін обумовлених використанням брекет-систем є використання антибактеріальних препаратів. При цьому ефект від даної групи препаратів залежить від часу використання і сягає максимуму лише на 20-ту добу. До того ж антибактеріальні препарати є менш ефективними так як лише пригнічують розвиток патогенної мікрофлори та не впливають на етіологію вказаних змін – ішемію. В той час як PRP-терапія у досліджуваній групі тварин вже з перших днів показала свою ефективність.

У групі тварин на фоні використання плазмоліфтингу вже на 5-ту добу не спостерігалось виражених ознак ішемії як при візуальному огляді, так і при мікроскопічному дослідженні епітелію та кісткової тканини.

Таким чином, ін'єкції плазми, збагаченої тромбоцитами завдяки вмісту факторів росту посилює, нормалізує кровопостачання ділянки, що зазнала ішемічних змін. Компоненти, що містяться в плазмі є абсолютно природними, не можуть викликати розвитку пухлин, алергічних реакцій чи будь-яких значущих побічних дій. Слід відмітити універсальність лікувального препарату, адже плазма містить цілий спектр факторів росту, різнонаправлених за механізмом дії.

Фактори росту після центрифугування потрапляють в тканини в концентрованому стані, що і обумовлює силу, швидкість та тривалість ефекту. PRP-терапія стимулює процеси регенерації та репарації тканин в значній мірі, що сприяє скороченню тривалості періоду реабілітації.

До того ж дана процедура має лімітований список протипоказань, до яких відносяться злоякісні новоутворення, системні хвороби, алергічна реакція на антикоагулянт (натрій-гепарин) у анамнезі. У ході дослідження вже на 5-ту добу спостерігався перший терапевтичний ефект у вигляді зниження інтенсивності запальних процесів ясен, зменшення кровоточивості слизової оболонки, підвищення швидкості репарації тканин на фоні лікування НОТ.

Висновки: Таким чином, використання НОТ призводить до погіршення стану епітелію слизової оболонки порожнини роту, резорбтивних змін кісткової тканини альвеолярного відростку. Використання антибактеріальних препаратів на фоні НОТ призводить до мало вираженого ефекту, який розвивається досить пізно (на 20-ту добу у досліджуваній групі кролів). Найбільш ефективним методом лікування є використання PRP-

терапія з вираженням вже з перших днів, сильним та довготривалим ефектом при мінімумі протипоказань до процедури.

References

1. Fesenko D, Glazunov O, Nakonechna O, Nazaryan R, Gargin V. Consequences of microsequences of microcirculatory disturbances of oral mucosa in modeling of rheumatoid arthritis. *Georgian Med News*. 2019;(295):137-140.
2. de Molon RS, Park CH, Jin Q, Sugai J, Cirelli JA. Characterization of ligature-induced experimental periodontitis. *Microsc Res Tech*. 2018;81(12):1412-1421. doi:10.1002/jemt.23101
3. Reichert I, Figel P., Winchester. Orthodontic treatment of anterior open bite: a review article-is surgery always necessary? *L.Oral Maxillofac Surg*, 2014;18(3):271-7. doi: 10.1007/s10006-013-0430-5. Epub 2013 Aug 16.
4. Qian Jiang, Jialing Li, Li Mei, Jing Du, Luca Levrini, Gian Marco, Abbate, Huang Li. Periodontal Health During Orthodontic Treatment With Clear Aligners and Fixed Appliances: A Meta-Analysis. *J Am Dent Assoc*, 2018;149(8):712-720.e12.
5. Pisani L., Bonaccorso L., Fastuca R., Spina R., Lombardo L., Caprioglio A. Systematic review for orthodontic and orthopedic treatments for anterior open bite in the mixed dentition. *Prog Orthod*, 2016;17(1):28. doi: 10.1186/s40510-016-0142-0. Epub 2016 Sep 19.
6. Batista K.B., Thiruvengkatachari B., Harrison J.E., O'Brien K.D. Orthodontic treatment for prominent upper front teeth (Class II malocclusion) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018;13:3(3):CD003452. doi: 10.1002/14651858.CD003452.pub4.
7. Kirschneck C., Christl J.J., Reicheneder C., Proff P. Efficacy of fluoride varnish for preventing white spot lesions and gingivitis during orthodontic treatment with fixed appliances-a prospective randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*, 2016;20(9):2371-2378.
8. Manuelli M., Marcolina M., Nardi N., Bertossi D., De Santis D., Ricciardi G., Luciano U., Nocini R., Mainardi A., Lissoni A., Abati S., Lucchese A. Oral mucosal complications in orthodontic treatment. *Minerva Stomatol*, 2019;68(2):84-88.
9. Buckley J.G., Jones M.L., Hill M., Sugar A.W.Br. An evaluation of the changes in maxillary pulpal blood flow associated with orthognathic surgery. *J Orthod*, 1999;26(1):39-45.
10. Lang S., Loibl M., Herrmann M. Platelet-Rich Plasma in Tissue Engineering: Hype and Hope. *Eur Surg Res*, 2018;59(3-4):265-275.
11. Miron R.J., Zucchelli G., Pikos M.A., Salama M., Lee S., Guillemette V., Fujioka-Kobayashi M., Bishara M, Zhang Y., Wang H.L., Chandad F., Nacopoulos C., Simonpieri A., Aalam A.A., Felice P., Sammartino G., Ghanaati S., Hernandez M.A., Choukroun J. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2017;21(6):1913-1927.
12. Shah R., M. G. T., Thomas R., Mehta D.S. An Update on the Protocols and Biologic Actions of Platelet Rich Fibrin in Dentistry. *Eur J Prosthodont Restor Dent*, 2017;25(2):64-72. doi: 10.1922/EJPRD_01690Shah09.
13. Simonpieri A., Del Corso M., Vervelle A., Jimbo R., Inchingolo F., Sammartino G., Dohan Ehrenfest D.M. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1231-56.
14. Ulusoy A.T., Turedi I., Cimen M., Cehrelci Z.C. Evaluation of Blood Clot, Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Platelet Pellet as Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment. A Prospective Randomized Trial. *J Endod*, 2019;45(5):560-566.
15. Miron R.J., Fujioka-Kobayashi M., Hernandez M., Kandam U., Zhang Y., Ghanaati S., Choukroun J. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig*. 2017;21(8):2619-2627. doi: 10.1007/s00784-017-2063-9. Epub 2017 Feb 2.
16. Pachito D.V., Latorraca C.O.C., Riera R. Efficacy of platelet-rich plasma for non-transfusion use: Overview of systematic reviews. *Int J Clin Pract*. 2019;73(11):e13402. doi: 10.1111/ijcp.13402. Epub 2019 Oct 14.
17. Elghblawi E. Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):423-430.

Робота надійшла до редакції 10.04.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

А. С. Анчев

**ОСОБЕННОСТИ ТИОЛСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА
КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ТОТАЛЬНОМУ
ГАММА - ОБЛУЧЕНИЮ В МАЛЫХ ДОЗАХ**

ГП «Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины», г. Одеса

Summary. Anchev A. S. **PECULIARITIES OF THE THIOL-DISULFIDE SYSTEM OF THE SMALL INTESTINE OF RATS EXPOSED TO CHRONIC TOTAL GAMMA IRRADIATION IN LOW DOSES.** - *State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health of Ukraine", Odessa; e-mail: doctorjiraha@gmail.com.* Thiol-disulfide system is recognized as an integral marker of the adaptive capabilities and nonspecific resistance of the organism, and the level of plasma or serum thiols is considered as an indicator of the organism's immunocompetence. The optimal functioning of all components of the thiol-disulfide system ensures the maintenance of homeostasis of the body as a whole. Objective: to study the features of thiol-disulfide metabolism and the activity of acetylcholinesterase in the tissues of the small intestine of the offspring of rats irradiated in low doses. The participation of the thiol-dependent link of the antioxidant system in the provision of nonspecific resistance of the organism was confirmed. Sexual differences in the content of SH- and SS-groups of high- and low-molecular origin in the tissues of the small intestine of experimental animals were established in the dynamics of their changes with age. The existence of various mechanisms of functioning of thiol-dependent systems under conditions of physiological ontogenesis and under the influence of unfavorable environmental factors has been established.

Key words: thiol - disulfide system, reduced glutathione, glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, acetylcholinesterase, late embryogenesis, early postnatal period, small intestine, intact rats.

Реферат. Анчев А. С. **ОСОБЕННОСТИ ТИОЛСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ТОТАЛЬНОМУ ГАММА - ОБЛУЧЕНИЮ В МАЛЫХ ДОЗАХ.** Тиол-дисульфидная система признана интегральным маркером адаптивных возможностей и неспецифической резистентности организма, а уровень плазменных или сывороточных тиолов рассматривается как показатель иммунокомпетентности организма. Оптимальное функционирование всех компонентов тиол-дисульфидной системы обеспечивает поддержание гомеостаза организма в целом. Цель: изучить особенности тиол-дисульфидного обмена и активность ацетилхолинэстеразы в тканях тонкого кишечника потомков облученных в малых дозах крыс. Подтверждено участие тиолзависимого звена антиоксидантной системы в обеспечении неспецифической резистентности организма. Установлены половые отличия содержания SH- и SS-групп высоко- и низкомолекулярного происхождения в тканях тонкой кишки экспериментальных животных в динамике их изменений с возрастом. Установлено существование разных механизмов функционирования тиолзависимых систем в условиях физиологического онтогенеза и при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды.

Ключевые слова: тиол-дисульфидная система, восстановленный глутатион, глутатионпероксидаза, глутатион-S-трансфераза, ацетилхолинэстераза, поздний эмбриогенез, ранний постнатальный период, тонкий кишечник, интактные крысы.

Реферат. Анчев А. С. **ОСОБЛИВОСТІ ТІОЛ- ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ ТОНКОГО КИШКОВНИКА ЩУРІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ХРОНІЧНОГО ТОТАЛЬНОГО ГАММА - ОПРОМІНЕННЯ В МАЛИХ ДОЗАХ.** Тиол-дисульфідний система (ТДС) визнана інтегральним маркером адаптивних можливостей і неспецифічної резистентності організму, а рівень плазмових або сироваткових тиолов розглядається як показник іммунокомпетентності організму. Оптимальне функціонування всіх компонентів ТДС забезпечує підтримання гомеостазу організму в цілому. **Мета:** вивчити особливості тиол-дисульфідного обміну і активність ацетилхолінстерази в тканинах тонкого кишечника нащадків опромінених в малих дозах щурів. Підтверджено участь тиолзависимої ланки антиоксидантної системи в забезпеченні неспецифічної резистентності організму. Встановлено статеві відмінності змісту SH- і SS-груп високо- і низькомолекулярного походження в тканинах тонкої кишки експериментальних тварин в динаміці їх змін з віком. Встановлено існування різних механізмів функціонування тиолзависимих систем в умовах фізіологічного онтогенезу і при впливі несприятливих факторів навколишнього середовища.

Ключові слова: тиол-дисульфідна система, відновлений глутатіон, глутатионпероксидаза, глутатіон-S-трансфераза, ацетилхолінстераза, пізній ембріогенез, ранній постнатальний період, тонкий кишечник, інтактні щури.

Актуальність. Проблема ефектів малих доз радіації виключительно актуальна. Одной из причин гибели млекопитающих животных и человека при облучении является поражение желудочно-кишечного тракта. Наиболее радиочувствительным органом в системе желудочно-кишечного тракта является тонкий кишечник. Сегодня интегральным маркером адаптивных возможностей [1] и неспецифической резистентности организма признана тиол-дисульфидная система, а уровень плазменных или сывороточных тиолов, включающих белковые и безбелковые тиолы (SH) и тиол-дисульфидное (SH/SS) соотношение крови рассматриваются как показатель иммунокомпетентности организма. Показатели тиол-дисульфидной системы, как одного из звеньев окислительно-восстановительной системы, остро реагируют на всевозможного рода воспалительные процессы. Оптимальное функционирование всех компонентов тиол-дисульфидной системы обеспечивает поддержание гомеостаза организма в целом.

Цель: изучить особенности тиол-дисульфидного обмена и активность ацетилхолинэстеразы в тканях тонкого кишечника потомков облученных в малых дозах крыс.

Материалы и методы: Исследования проводились на крысах линии Вистар разного возраста и пола. Все животные содержались в стандартных условиях и на стандартной диете вивариума Одесского государственного медицинского университета. При проведении экспериментов соблюдались требования Хельсинской Декларации по гуманному обращению с животными (1975, пересмотр 1993), Директивы Совета Европейского Сообщества по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (1986).

Экспериментальных животных разделили на такие группы:

- интактные половозрелые самцы и самки;
- половозрелые самцы и самки, облученные в суммарной дозе 0,75 Гр;
- половозрелые самцы и самки, облученные в суммарной дозе 1,0 Гр;
- 18-дневные зародыши, двухдневные, 14-дневные крысята, полученные от интактных крыс;
- 18-дневные зародыши, двухдневные, 14-дневные крысята, полученные от облученных в суммарной дозе 0,75 Гр самцов и самок;
- 18-дневные зародыши, двухдневные, 14-дневные крысята, полученные от облученных в суммарной дозе 1,0 Гр самцов и самок;

Группы животных, которых впоследствии облучали, формировали из здоровых половозрелых самцов и самок возрастом три месяца и весом 180-200 г. Самки, отобранные для опыта находились на одной стадии астрального цикла, который определяли при помощи влагилицных мазков [2]

Экспериментальных животных облучали γ -лучами на гамма - терапевтической

установке АГАТ-Р № 83 (изотоп ^{60}Co). Облучение проводили натошак в 9 час. утра при таких технических условиях: мощность дозы 107 рад/мин, расстояние от источника до поля 0,75 м; размер поля 0,2 X . 0,2 м; одноразово по 0,15 Гр (экспозиция 8 секунд) и 0,1 Гр (экспозиция 6 секунд) каждые 72 часа до достижения суммарной дозы 0,75 и 1,0 Гр соответственно. Во время облучения животные находились в специально изготовленных клетках-фиксаторах из органического стекла. Дозиметрический контроль проводила дозиметрическая служба Одесского онкологического диспансера, на базе которого проводили облучение.

Через 12 дней по завершении действия ионизирующей радиации проводили спаривание животных, облученных в дозе 0,75 Гр и 1,0 Гр. В последующий эксперимент брали 18-дневные зародыши и крысят в возрасте 2 и 14 дней, полученных от интактных и облученных самцов и самок.

Для определения особенностей тиол-дисульфидного обмена у облученных в дозе 0,75 и 1,0 Гр половозрелых крыс, часть животных включали в эксперимент на 12-ый день после завершения облучения. Крыс забивали путем быстрой декапитации [3] сразу удаляли тонкий кишечник, промывали охлажденным до $+4^{\circ}\text{C}$ физиологическим раствором, и готовили из него навеску тканей на торсионных весах. Ткани гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком с помощью микроизмельчителя тканей РТ-2 в течении 1 мин. при 5000 об/мин. Полученный гомогенат центрифугировали 15 мин. при 3000 об/мин. для получения супернатанта. Кровь забирали после декапитации. Сыворотку крови получали по стандартной методике [3]. В супернатанте и сыворотке крови определяли количество Ag^{+} -чувствительных сульфгидрильных и дисульфидных групп белкового происхождения и сульфгидрильных групп небелкового происхождения методом обратного амперометрического титрования [4, 5], 122) с помощью устройства для амперометрического титрования.

Полученные результаты. Установлено (табл. 1), что в физиологических условиях количество белковых сульфгидрильных групп, в тканях тонкой кишки 2-дневных крысят, имели небольшую тенденцию к снижению по отношению к показателям 18-дневных зародышей. Однако выявленные изменения не были статистически достоверными. Параллельно с этим, содержание белковых дисульфидных групп в тканях тонкой кишки 2-дневных крысят был значительно ниже и составлял 70,1%, относительно зародышей от интактных животных. Указанные изменения приводили к смещению на 22,8% соотношение белковых SH-групп к SS-группам в сторону восстановленных продуктов. Следовательно, характер выявленных изменений содержания тиоловых соединений в тканях тонкой кишки крысят, в первые дни после рождения, может свидетельствовать в пользу активации адаптационных механизмов. Тенденция к снижению белковых SH-групп указывает на их использование в процессе приспособления в качественно новых условиях окружающей среды. Резкое снижение содержания SS-групп может быть одним из механизмов пополнения количества SH-групп за счёт разрыва SS- связей в реакциях тиолдисульфидного обмена. Поддержание содержания SH-групп белкового происхождения в тканях тонкой кишки 2-дневных крысят на неизменном уровне в первые дни после рождения, свидетельствует о достаточной функциональной возможности белковой цепи тиолзависимых механизмов неспецифической резистентности.

Таблица 1

Содержание сульфгидрильных и дисульфидных групп в тонкой кишке зародышей и 2-дневных крысят, полученных от интактных животных ($M \pm m$; $n=10$; мкмоль/г)

Условия исследований	белковые			небелковые		
	SH-	SS-	ТДС	SH-	SS-	ТДС
18-дневные зародыши	6,31 \pm 0,31	1,44 \pm 0,09	4,38 \pm 0,26	0,38 \pm 0,02	0,15 \pm 0,009	2,53 \pm 0,15
2-дневные крысята	5,89 \pm 0,29 93,3	1,01 \pm 0,05* 70,2	5,83 \pm 0,30* 133,1	0,33 \pm 0,019* 85,7	0,11 \pm 0,007* 71,1	3,0 \pm 0,18* 118,6

* $p < 0,05$ относительно показателей 18-дневных зародышей

То же можно сказать и о небелковом звене, исходя из отсутствия статистически достоверных изменений содержания в тканях тонкой кишки 2-дневных крысят

небелковых SH-групп по сравнению с 18-дневными зародышами. Хотя, и в данном случае использование SH-групп в ходе приспособительных реакций происходило более интенсивно, чем SS-групп, что, очевидно, является признаком единства механизмов адаптационной перестройки тиотропных механизмов белковых и небелковых звеньев. Подтверждением этого предположения были расчёты тиолдисульфидного соотношения (далее ТДС) между SH- и SS-группами небелкового происхождения, величина которого возрасла по сравнению с показателями 18-дневных зародышей на 18,6%.

Исследование функционального состояния глутатионовой редокс-системы (таб.2), показали следующее. У 18-дневных зародышей содержание восстановленного глутатиона в тканях тонкой кишки составлял $22,3 \pm 1,33$ мкмоль/г, а активность глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы соответственно, $65,8 \pm 3,94$ и $42,2 \pm 2,11$ мкмоль/г.

Таблица 2

Состояние глутатионовой редокс-системы в тонкой кишке зародышей и 2-дневных крысят, полученных от интактных животных ($M \pm m$; $n=10$; мкмоль/г)

Условия исследования	GSH	ГП	ГТ
18-дн.зародыши	$22,3 \pm 1,33$	$65,8 \pm 3,94$	$42,2 \pm 2,11$
2-дн.крысята	$21,5 \pm 1,08^*$ 96,7	$73,9 \pm 4,43^*$ 112,3	$48,8 \pm 2,44^*$ 115,7

* $P < 0,05$ относительно показателей 18-дневных зародышей

Было установлено, что у 2-хдневных крысят уровень GSH в тонкой кишке имел тенденцию к снижению по сравнению с аналогичными значениями у 18-дневных зародышей, но выявленные отклонения не были достоверными. В то же время в тонкой кишке 2-дневных интактных крысят наблюдалось усиление активности ГП и ГТ, показатели которой превышали уровень 18-дневных эмбрионов соответственно на 12,3 и 15,7%. Учитывая известные данные о том, что глутатионовая система играет важную роль в обеспечении неспецифической резистентности, понятно, что усиление активности ГП и ГТ, очевидно, есть признак приспособления деятельности кишечника к новым условиям существования. Тенденция к снижению содержания GSH, очевидно, обусловлена усилением использования его в ГП и ГТ реакциях.

Ацетилхолинэстераза (АХЭ) содержит SH-группы, поэтому при возможном свободно радикальном окислении сульфгидрильных групп не исключена возможность инактивации фермента, что может привести к изменениям передачи нервного импульса и соответственно нарушению деятельности тонкой кишки. В связи с этим проведены исследования активности этого фермента в кишке на разных этапах онтогенеза. В результате установлено (таб.3), что активность АХЭ в тонкой кишке у 18-дневных зародышей составлял $367,8 \pm 18,4$ мкмоль/г.

Таблица 3

Активность ацетилхолинэстеразы в тонкой кишке зародышей и 2-дневных зародышей, полученных от интактных животных ($M \pm m$; $n = 10$; мкмоль/г)

Условия исследований	активность ацетилхолинэстеразы
18-дн. зародыши	$367,8 \pm 18,4$
2-дн. Крысята	$461,9 \pm 27,7^*$ 125,6

* $P < 0,05$ относительно показателей 18-дневных эмбрионов

Исследования активности АХЭ в тонкой кишке 2-дневных крысят показали, что она выше по сравнению с аналогичными значениями у 18-дневных эмбрионов. Такое усиление активности АХЭ, очевидно, направлено на адаптацию тонкой кишки к новым условиям

существования и усилению моторики в связи с поступлением экзогенных продуктов в виде молока.

Итак, показатели, характеризующие тиолдисульфидную систему тонкой кишки 14-дневных крысят имели несущественные отличия от аналогичных показателей 2-дневных детенышей, но в тоже время были выявлены некоторые различия в их значениях у самцов и самок (таб. 4). Так, установлено, что у 14-дневных самцов содержание в тонкой кишке белковых SH-групп практически не отличалось от показателей 2-дневных крысят, но по сравнению с 18-дневными эмбрионами они были ниже на 15,7%.

Таблица 4

Содержание сульфгидрильных и дисульфидных групп в тонкой кишке потомков, полученных от интактных крыс, ($M \pm m$; $n = 10$; $\mu\text{кмоль/г}$)

Условия исследований		белковые			небелковые		
Возраст	Пол	SH-	SS	ТДС	SH-	SS	ТДС
14-дневн.	Самцы	5,32±0,27* 84,3	1,21±0,06* 85,6	4,39±0,22* 100,2	0,34±0,017* 89,5	0,14±0,007* 93,4	2,42±0,12* 95,7
	Самки	6,15±0,31** 115,6	1,24±0,06 103,3	4,95±0,25** 112,7	0,31±0,015 92,4	0,15±0,008 106,3	2,06±0,10 85,1
1-мес.	Самцы	4,0±0,19* 63,4	0,77±0,05* 53,5	5,19±0,26* 118,5	0,26±0,012 68,4	0,12±0,006 85,2	2,16±0,11 85,3
	Самки	4,4± 0,22*** 71,5	0,63± 0,03*** 50,8	6,98± 0,35*** 141,0	0,29± 0,015 93,5	0,10± 0,005*** 66,7	2,9± 0,15*** 140,7
3-мес.	Самцы	4,51±0,22** 84,7	0,69±0,03** 57,02	6,54±0,33** 148,9	0,37±0,02 108,8	0,10± 0,005** 71,4	3,7±0,19** 152,9
	Самки	4,25± 0,21*** 69,1	0,96± 0,05*** 77,4	4,42± 0,22*** 89,3	0,26± 0,01*** 83,9	0,11± 0,008*** 73,3	2,4± 0,12*** 116,5
6-мес.	Самцы	3,61± 0,18** 67,9	0,53± 0,03 43,8	6,8± 0,34** 154,9	0,46± 0,023** 135,3	0,16± 0,008** 114,3	2,9± 0,14** 119,8
	Самки	3,95± 0,20*** 64,2	0,90± 0,05*** 72,6	4,38± 0,22*** 88,5	0,48± 0,024*** 154,8	0,13± 0,0065*** 86,7	3,6± 0,18*** 174,8
12-мес.	Самцы	2,81± 0,14** 52,8	0,72± 0,04** 59,5	3,9± 0,20** 88,8	0,52± 0,026** 152,9	0,15± 0,007 107,1	3,47± 0,17** 143,4
	Самки	3,20± 0,16*** 52,03	1,09± 0,05*** 87,9	2,9± 0,15*** 58,6	0,68± 0,03*** 219,3	0,13± 0,006*** 86,7	5,23± 0,26*** 253,9

* $P < 0,05$ относительно 18-дневных зародышей,

** $P < 0,05$ относительно 14-дневных самцов,

*** $P < 0,05$ относительно 14-дневных самок.

В то же время содержание белковых SS-групп было ниже показателей как у 2-дневных крысят, так и у 18-дневных эмбрионов. Характерным было и то, что показатели тиолдисульфидного соотношения у 14-дневных самцов практически не отличались от аналогичных у 18-дневных эмбрионов и были достоверно ниже, чем у 2-дневных крысят. В тонкой кишке 14-дневных самок содержание белковых SH-групп был выше, чем аналогичные показатели самцов на 15,6%, а SS-групп практически не отличался от показателей последних. В результате этого увеличение содержания SH- и SS-групп на 12,7% по сравнению с самцами. Вместе с тем, содержание SH- и SS-групп небелкового происхождения в тонкой кишке 14-дневных интактных самок практически не отличался от

аналогичных показателей у самцов.

Итак, в тонкой кишке 14-дневных интактных самок равновесие в реакции тиолдисульфидного обмена смещено в сторону накопления восстановленных продуктов. Последнее, очевидно, является свидетельством потенциально более сильной системно - неспецифической резистентности 14-дневных самок по сравнению с самцами того же возраста. Вышеописанные особенности функционирования тиолдисульфидной системы у самок и самцов можно объяснить воздействием на организм крысят половых гормонов, которые они получали от матери и наличием рецепторов к этим гормонам у крысят женского пола.

Выводы: 1. Тиолзависимое звено антиоксидантной системы обеспечивает неспецифическую резистентность организма.

2. Имеют место половые отличия содержания SH- и SS-групп высоко- и низкомолекулярного происхождения в тканях тонкой кишки экспериментальных животных в динамике их изменений с возрастом.

3. Существуют разные механизмы функционирования тиолзависимых систем в условиях физиологического онтогенеза и при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды.

Перспективы дальнейших исследований. Полученные данные могут быть использованы с целью оптимизации лечения, например, пострадавших при радиационных авариях, а также при создании лекарственных средств для данного контингента.

Литература:

1. Орешко Л. С., Семенова Е. А., Карпов А. А. Состояние тиолдисульфидной системы как критерий эффективности патогенетической терапии у больных целиакией DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.13.63-69>

2. Практикум по эмбриологии/ Под ред. Ивановой - Казас О.М. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1986.- 232 с.].

3. Артишевский АА, Леонтьук АС, Слуква БА. Гистология с техникой гистологического исследования. - Минск: ВШ, 1999.- 236 с.

4. Гемолитическое действие тиоловых ядов //Некоторые видовые б/х особенности эритроцитов с высокой и низкой резистентностью к гемолитическому действию окислителей // Тиоловые соединения и б/х механизмы патологических процессов / Труды ЛСГМИ.- Л.: СГМИ, 1979.- Т.125.- С. 21-27

5. Соколооовский В.В. Тиоловое соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма.- СПб: МАПО, 1996.- 33 с.

6. Годлевський Л. С., Костюшов В. В., Мандрівська Н. М. Оцінка стану неспецифічної резистентності організму за тиол-дисульфідним співвідношенням крові. - Одеса: Маяк, 1997. - 32 с.

References:

1. Oreshko L.S., Semenova E. A., Karpov A. A. State of the thiol-disulfide system as a criterion for the effectiveness of pathogenetic therapy in celiac patients DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.13.63-69>

2. Workshop on embryology / Ed. Ivanova - Kazas O.M. - L. : Publishing house of Leningrad State University, 1986. - 232 p.

3. Artishevsky AA, Leontyuk AS, Sluka BA. Histology with the technique of histological examination. - Minsk: VSh, 1999. - 236 p.

4. Hemolytic action of thiol poisons // Some specific b / x features of erythrocytes with high and low resistance to hemolytic action of oxidants // Thiol compounds and b / x mechanisms of pathological processes / Proceedings of LSGMI.- L. : SGMI, 1979.- T. 125.- S. 21-27

5. Sokoloovskiy V.V. Thiol ratio of blood as an indicator of the state of nonspecific resistance of the organism.- SPb: MAPO, 1996.- 33 p.

6. Godlevsky LS, Kostyushov VV, Mandrievskaya NM Estimation state of nonspecific resistance of the organism to the thiol-disulfide ratio of blood. - Odessa: Mayak, 1997. - 32 p.

Робота надійшла до редакції 15.05.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

А. Л. Паламарчук

ПОСТІНСУЛЬТНА ДИСФАГІЯ: ТОПІЧНИЙ ДІАГНОЗ

Київський медичний університет

Summary. Palamarchuk A. L. **POST-STROKE DYSPHAGIA: A TOPICAL DIAGNOSIS.** - *Kyiv Medical University, Ukraine; e-mail: yuri.vorokhta@gmail.com.* Swallowing dysfunction (dysphagia) is common and disabling after acute stroke, but its impact on long-term prognosis for potential complications and the recovery from swallowing dysfunction remain uncertain. The aim of the study is to assess the basic patterns in the occurrence of post-stroke dysphagia depending on the location of the ischemia. It is shown that bilateral lesions of the cortico-nuclear pathways with the development of pseudobulbar syndrome, right-sided localization of stroke involving cortical and subcortical structures with afferent disorganization and left-sided strokes with the development of aphasia and oral apraxia, as well as stroke can be considered. The pathogenesis of post-stroke dysphagia is associated with the development of bulbar syndrome in 13.5% of cases, pseudobulbar syndrome - in 31.2% and swallowing apraxia syndrome - in 55.3%. Topical diagnosis of post-stroke dysphagia requires neuroimaging and functional tests as soon as possible after the first signs of stroke.

Key words: post-stroke dysphagia, topical diagnosis, neuroanatomy, neurophysiology

Реферат. Паламарчук А. Л. **ПОСТІНСУЛЬТНА ДИСФАГІЯ: ТОПІЧЕСКИЙ ДІАГНОЗ.** Цель исследования: оценить основные закономерности возникновения постинсультных дисфагий в зависимости от локализации очага ишемии. Показано, что двустороннее поражение корково-ядерных путей с развитием псевдобульбарного синдрома, правосторонняя локализация инсульта с вовлечением корковых и подкорковых структур с афферентной дезорганизацией и левостороннего инсульта с развитием афазии и оральной апраксии а также инсультные поражения в мозжечке могут считаться основными причинами возникновения ПИД. Патогенез постинсультных дисфагии связан с развитием бульбарного синдрома в 13,5% случаев, псевдобульбарного синдрома - в 31,2% и синдрома апраксии глотания - в 55,3%. Топическая диагностика постинсультных дисфагии требует проведения нейровизуализационных исследований и функциональных тестов в возможно короткий срок после первых проявлений инсульта.

Ключевые слова: постинсультная дисфагия, топическая диагностика, нейроанатомия, нейрофизиология

Реферат. Паламарчук А. Л. **ПОСТІНСУЛЬТНА ДИСФАГІЯ: ТОПІЧНИЙ ДІАГНОЗ.** Мета дослідження: оцінити основні закономірності виникнення післяінсультної дисфагії в залежності від локалізації вогнища ішемії. Показано, що двостороннє ураження корково-ядерних шляхів з розвитком псевдобульбарного синдрому, правобічна локалізація інсульту із залученням кіркових та підкіркових структур з аферентною дезорганізацією та лівосторонніми інсультами з розвитком афазії та оральної апраксії а також інсультні ураження в мозочку можуть вважатися основними причинами виникнення ПИД. Патогенез післяінсультної дисфагії пов'язаний з розвитком бульбарного синдрому в 13,5% випадків, псевдобульбарного синдрому - у 31,2% та синдрому апраксії ковтання - у 55,3%. Топічна діагностика післяінсультної дисфагії вимагає проведення нейровізуалізаційних досліджень та функціональних тестів у якомога короткий термін після перших проявів інсульту.

Ключові слова: постінсультна дисфагія, топічна діагностика, нейроанатомія, нейрофізіологія

Вступ. Інсульт - друга причина смерті та перша причина постійної втрати працездатності в розвинених країнах [1, 2]. Захворюваність на інсульт в Україні - 280–290 випадків на 100 000 населення, тоді як захворюваність у розвинених країнах - 76–120 випадків на 100 000 населення [1, 3]. В Україні щороку трапляється 100-110 тис. інсультів, більше третини - у людей працездатного віку. 30-40% хворих на інсульт помирають протягом перших 30 днів, а до 50% - протягом 1 року від початку захворювання. Приблизно 20-40% пацієнтів стають залежними від сторонньої допомоги (12,5% первинної інвалідності), і лише близько 10% повертаються до повноцінного життя [1].

За даними Міністерства охорони здоров'я України, найвищі показники інсульту зафіксовані у Донецькій, Запорізькій, Харківській, Київській та Одеській областях, найнижчі - у Львівській та Івано-Франківській областях. Україна посідає 45-те місце серед країн світу за рівнем смертності від інсульту (18,81 на 100 тис. населення) [3].

Постінсультна дисфагія (ПД), зустрічається у 20-80% випадків гострих порушення мозкового кровообігу [4-6]. Його виникнення залежить від тяжкості інсульту, локалізації ураження, ефективності скринінгу та лікування [4]. Постійна дисфагія є важливим прогнозом клінічних результатів та питань інституціоналізації.

Постінсультна орофарингеальна дисфагія може проявлятися кашлем або пітливістю під час ковтання, труднощами на початку ковтання, відчуттям кома у горлі, сиалореєю, втратою ваги, зміною харчових уподобань, повторною пневмонією, зміною голосу і його тембру, носовою регургітацією. ПД погіршує перебіг основних захворювань і поглиблює ступінь інвалідності [5, 6]. Хронічна післяінсультна дисфагія у пацієнта збільшує ризик смерті та має дуже негативні прогностичні наслідки. Тому раннє виявлення та адекватна корекція порушень ковтання у пацієнтів після інсультної дисфагії має вирішальне значення [4].

Мета дослідження: є оцінити основні закономірності у виникненні ПД в залежності від локалізації вогнища ішемії.

Матеріали та методи. Проведен інформаційний пошук у відкритих бібліографічних базах PubMed, EMBASE з наступним контент-аналізом публікацій за 2010-2020 рр. Для подальшого аналізу відібрано 15 публікацій.

Результати. Передфарингеальний етап ковтання контролюється двосторонніми корковими регіонами, хоча ступінь міжпівкульної симетрії досі є дискусійним питанням [7 - 9].

Є дані, що при ковтанні здебільшого активуються структури домінуючої півкулі. Це стосується не лише окремих рухів язика, але й в цілому всієї системи координованих актів, що забезпечують просування харчового болюса. Велике значення у виникненні ПД має ураження надядерних структур. Дослідження виявили що односторонні інфаркти будь-якої півкулі головного мозку можуть бути причиною дисфагії. Втім, механізми розвитку ПД при різній локалізації ураження є різними. При ушкодженні домінуючої півкулі переважає апраксія ковтання, а при ураженні контрлатеральної півкулі – дискоординація функції м'язів глотки [7, 8]. Втім, не лише локалізація але й розмір вогнища ішемії є важливим для формування ПД. Показано, що передне розташування інфаркту та підкіркове перивентрикулярне ураження білої речовини збільшує ризик аспірації [4, 9]. Є дані про тісний зв'язок ішемічного інфаркту острівця з ПД.

За даними літератури, патогенез ПД пов'язаний з розвитком бульбарного синдрому в 13,5% випадків, псевдобульбарного синдрому - у 31,2% та синдрому апраксії ковтання - у 55,3% [10-12]. При локалізації вогнища у півкулях великого мозку спостерігаються виражена дисфагія та більш часті респіраторні ускладнення залежно від локалізації уражень (55,5% та 66,6% у лівій та правій півкулі відповідно). У таблиці 1 наведено підсумок закономірностей у виникненні ПД в залежності від локалізації ураження [12].

Топічна діагностика дисфагії

Локалізація	Функція
Первинна соматосенсорна, моторна кора (ВА 1, 2, 3, 4, 6)	Корковий центр ковтання, регулює скорочення м'язів
Передня частина поясної звивини (ВА 24 та 32)	Забезпечення планування акту ковтання та його контроль його виконання. Когнітивні аспекти контролю ковтання та харчової поведінки
Орбітофронтальна кора (ВА 10, 11, 12, 44, 45, 47)	Гіпотетична участь у контролі акту ковтання
Тімяно-потилична кора (ВА 7, 17, 18, 40)	Сенсорне забезпечення акту ковтання
	Координація акту ковтання
	Планування та виконання ковтальних рухів
Кора полюсу скроневої частки (ВА 22, 38)	Участь у координації акту ковтання
Кора острівця	Контроль смакових відчуттів
	Інтраоральна сенсорна модуляція
Внутрішня капсула	Зв'язок коркових та стовбурових центрів ковтання
Таламус	Зв'язок з корою та базальними гангліями
Базальні ганглії (хвостате ядро та покришка)	Сенсорне забезпечення ковтання.
Ніжки мозочка	Зв'язок з корковими центрами
Стовбур	центральний генератор впорядкованої активності, ядра черепно-мозкових нервів, що контролюють ковтання.
Мозочок	Регулювання пристосувальної координації, послідовності, хронометражу, навчання та запам'ятовування ковтальних рухів

Важливу функцію несе так званий центральний генератор впорядкованої активності - нейронна мережа, що подає ритмічно впорядковані моторні сигнали без зворотного зв'язку [10, 12]. Вона локалізується у стовбурі мозку. Ця структура подає сигнали опорно-руховому апарату, причому має можливість подавати їх навіть у відсутності зворотного зв'язку від кінцівок і інших частин тіла з цільовими м'язами.

За сучасними уявленнями до складу центрального генератора впорядкованої активності для ковтання входять ядро солітарного тракту, ретикулярна формація та подвійне ядро, локалізовані у ростральній та вентролатеральній частині мозку [12]. Ці структури контролюють різні фази ковтання та інтегрують сенсорний та супраемдулярний аферент з еферентними процесами. Показано, що сенсорний вхід механорецепторів, хеморецепторів і терморецепторів у ротовій порожнині, глотці та гортані до нейрональної мережі впливає на ініціювання ковтання, полегшення та захист дихальних шляхів. Синапси сенсорних нейронів ротової порожнини знаходяться в ядрах трійчастого нерва, в той час як фарингеальні та сенсорні нейрони гортані локалізовані у гілках IX, X та XI пари черепно-мозкових нервів. Венстромедіальне ядро стовбура може бути відповідальним за зв'язок фарингеальної та стравохідної фаз ковтання. Це пояснює, чому при синдромі Валленберга

дисфагія зазвичай є більш тяжкою та може призводити до аспірації [13]. При цьому на боці ураження рухи м'язів м'якого піднебіння, глотки та гортані відсутні або значно ослаблені. Дисфагія має місце й при інших альтернуючих синдромах: Джексона-Дежеріна, Авеліса, Шміда [14, 15]. Прогностично несприятливими щодо розвитку ПД є інсульти з ураженням мовних центрів скроневих та лобних долей.

Висновки:

1. Двостороннє ураження корково-ядерних шляхів з розвитком псевдобульбарного синдрому, правобічна локалізація інсульту із залученням кіркових та підкіркових структур з аферентною дезорганізацією та лівосторонніми інсультами з розвитком афазії та оральної апраксії а також інсультні ураження в мозочку можуть вважатися основними причинами виникнення ПД

2. Патогенез післяінсультної дисфагії пов'язаний з розвитком бульбарного синдрому в 13,5% випадків, псевдобульбарного синдрому - у 31,2% та синдрому апраксії ковтання - у 55,3%.

3. Топічна діагностика післяінсультної дисфагії вимагає проведення нейровізуалізаційних досліджень та функціональних тестів у якомога коротший термін після перших проявів інсульту

Література:

1. Muratova T, Khrantsov D, Stoyanov A, Vorokhta Y. Clinical epidemiology of ischemic stroke: global trends and regional differences. *Georgian Med News*. 2020;(299):83-86
2. Belagaje SR. Stroke Rehabilitation. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):238-253. doi:10.1212/CON.0000000000000423
3. Чинники ризику неповного функціонального відновлення у пацієнтів після інсульту, які перебували на лікуванні в інтегрованому інсультному блоці / Ю.В. Фломін, В.Г. Гур'янов, Л.І. Соколова // Український неврологічний журнал.— 2019.— № 1.— С. 31—39.
4. Віничук С. М. Нейрогенна дисфагія в гострий період мозкового інсульту: фізіологія, патофізіологія, клінічні прояви та діагностика / С. М. Віничук, А. О. Волосовець // Укр. мед. часопис. - 2008. - № 3. - С. 16-23
5. Волосовець А.О. Нейрогенна ротоглоткова дисфагія у пацієнтів із супратенторіальним мозковим інсультом Український неврологічний журнал · 2013, № 1 С. 49-56
6. Паламарчук А. Л. Дисфагія у пацієнтів після гострого порушення мозкового кровообігу. Реабілітація / А. Л. Паламарчук // Медицина реабілітація, курортологія, фізіотерапія. - 2017, № 1/2. - С. 68
7. Khrantsov D., Muratova T., Vorokhta Y., Vikarenko M., Kozlova G., Dobush I., Andryuschenko E. Post-stroke dysphagia: the experience of the stroke unit of university clinic in Ukraine *Dysphagia* (2019) 34:799
8. Vorokhta, Y.; Khrantsov, D.; Muratova, T.; Vikarenko, M.; Kozlova, G.; Dobush, I.; Andryuschenko, E.; Stoyanov, A.; Musorina, N Multidisciplinary approach in the clinical guidance of stroke-related dysphagia *Dysphagia* (2020) 35:189-190
9. González-Fernández M, Ottenstein L, Atanelov L, Christian AB. Dysphagia after Stroke: an Overview. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2013;1(3):187-196. doi:10.1007/s40141-013-0017-y
10. Cohen DL, Roffe C, Beavan J, et al. Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials. *Int J Stroke*. 2016;11(4):399-411. doi:10.1177/1747493016639057
11. Arnold M, Liesirova K, Broeg-Morvay A, et al. Dysphagia in Acute Stroke: Incidence, Burden and Impact on Clinical Outcome. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148424. Published 2016 Feb 10. doi:10.1371/journal.pone.0148424
12. Eltringham SA, Kilner K, Gee M, et al. Impact of Dysphagia Assessment and Management on Risk of Stroke-Associated Pneumonia: A Systematic Review. *Cerebrovasc Dis*. 2018;46(3-4):99-107. doi:10.1159/000492730
13. Nakao M, Oshima F, Maeno Y, Izumi S. Disruption of the Obligatory Swallowing Sequence in Patients with Wallenberg Syndrome. *Dysphagia*. 2019;34(5):673-680. doi:10.1007/s00455-018-09970-9

14. Geerlings RP, Pompe SM, Koehler PJ. Dysfagie bij het syndroom van Avellis [Dysphagia in Avellis' syndrome]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156(9):A3689.

15. Felix CC, Joseph ME, Daniels SK. Clinical Decision Making in Patients with Stroke-Related Dysphagia. *Semin Speech Lang.* 2019;40(3):188-202. doi:10.1055/s-0039-1688815

References:

1. Muratova T, Khramtsov D, Stoyanov A, Vorokhta Y. Clinical epidemiology of ischemic stroke: global trends and regional differences. *Georgian Med News.* 2020;(299):83-86

2. Belagaje SR. Stroke Rehabilitation. *Continuum (Minneap Minn).* 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):238-253. doi:10.1212/CON.0000000000000423

3. Flomin, VG Guryanov, LI Sokolova. Risk factors of incomplete functional recovery in patients after stroke who were treated in an integrated stroke unit // *Ukrainian Journal of Neurology.*— 2019.— № 1.— P. 31—39.

4. Vynychuk SM Neurogenic dysphagia in the acute period of stroke: physiology, pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis / SM Vynychuk, AA Volosovets // *Ukr. J Neurology.* - 2008. - № 3. - P. 16-23

5. Volosovets AO Neurogenic oropharyngeal dysphagia in patients with supratentorial stroke // *Ukrainian Neurological Journal* – 2013.- № 1. - P. 49 - 56

6. Palamarchuk AL Dysphagia in patients after acute cerebrovascular accident. Rehabilitation / AL Palamarchuk // *Med. J Baalneology Rehabilitation.*- 2017, № 1/2. - P. 68

Робота надійшла до редакції 05.05.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

О. М. Ігнат'єв, Т. О. Ермоленко, М. І. Турчин, О. І. Панюта, Т. Л. Прут'ян

МАРКЕРИ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Одеський національний медичний університет

Скорочення, що застосовуються:

КТ – кальцитонін

ОП - остеопороз

РУД - піридинолін

DPD - дезоксипіридинолін

ПТГ - паратиреоїдний гормон

ВАР - кістковий ізофермент лужної фосфатази

МЦКТ - мінеральна щільність кісткової тканини

PICP і PINP - пропептиди колагену I типу

OPG – остеопротегерин

Кісткова тканина – динамічна система, в якій протягом усього життя проходять процеси руйнування старої кістки (кісткова резорбція) і на її місці утворення нової кістки (кісткоутворення, або кісткове формування). У науці даний процес отримав назву кісткового ремоделювання. Кісткове ремоделювання представляє собою неперервний і скоординований процес, який забезпечує усунення мікропошкоджень у кістковому матриксі, що виникають протягом життя, зберігає кісткову мікроархітектоніку і підтримує кісткову міцність. Кісткове ремоделювання здійснюється в окремих одиницях кісткової структури - базисної багатоклітинної одиниці (БМО), функцією якої є підтримка кісткового балансу. Процес кісткового ремоделювання починається з того, що циркулюючі мононуклеарні клітини утворюють скупчення та формують мультиядерні клітини – остеобласти, які прикріплюються до поверхні. Остеокласти, виділяючи лізосомальні ферменти, резорбують кісткову поверхню і утворюють резорбційну порожнину. У свою чергу остеобласти, мігруючи до ерозованої поверхні кістки, заповнюють резорбційну порожнину, синтезуючи і секретуючи протеїни кісткового матриксу, які на 90-95% складаються з колагену I типу. Після утворення білкової матриці відбувається її мінералізація кальцій-фосфорними солями. Тривалість фази резорбції становить близько 15-30 днів, формування білкової матриці новоутвореної кістки - 80-90 днів, мінералізації - 7-15 днів, фази спокою з новоствореною БМО - близько 900 днів.

В середньому пик кісткової маси формується до 20 років, потім настає період відносної рівноваги (плато), а з 35-40 років починається вікова фізіологічна втрата маси кістки з швидкістю 0,3-0,5% на рік. Після настання менопаузи у жінок ця втрата прискорюється до 2-5% на рік, продовжуючись у такому темпі до 60-70 років. Жінки протягом життя в середньому втрачають до 35% кортикальної і близько 50% трабекулярної кісткової маси, чоловіки - відповідно 15-20% і 20-30%. При будь-якому патофізіологічному механізмі маса кісткової тканини буде зменшуватися, досягаючи певного порогового значення, після якого виникає ризик переломів.

Близько 75 мільйонів людей у світі страждають на остеопороз (ОП). ОП – це метаболічне захворювання скелета, що характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітектоніки кістки з наступним підвищенням її крихкості й

збільшенням ризику переломів. Найбільш поширене це захворювання у жінок у постменопаузі, тобто хвороба проявляється в процесі старіння. 80% пацієнтів, що страждають ОП - це жінки, тому у віці після 45 років дуже важливо визначати ризик виникнення хвороби. Крім найбільш поширеного постменопаузального ОП, в даний час у цивілізованих країнах все частіше зустрічається сенильний ОП, який із майже однаковою частотою розвивається у чоловіків і жінок після 70 років, а також вторинний ОП, зумовлений різними захворюваннями або пов'язаний з тривалим прийомом деяких лікарських препаратів. Припускають, що щорічне число переломів шийки стегна у світі зростає з 1,7 млн. в 1990 р. до 6,3 млн. до 2050 року. У жінок ризик переломів від ОП протягом життя становить 40-50%, у чоловіків - 13-22%.

При ОП виділяють дві головні характеристики кісткового обміну, кожна з яких призводить до зниження маси кістки. Це ОП з високим кістковим обміном, при якому значна резорбція кістки не компенсується нормальним або підвищеним кісткоутворенням, і ОП з низьким кістковим обміном, коли швидкість резорбції кістки нормальна або знижена, а темп кісткоутворення уповільнений. Обидві форми можуть проявлятися як різні стадії розвитку ОП у одного хворого.

В патогенезі постменопаузального ОП пусковим фактором є естрогенна недостатність, що викликає різке прискорення втрати кісткової маси. Точний механізм такого впливу невідомий, проте доведено наявність естрогенних рецепторів на остеобластах. Дефіцит естрогенів сприяє продукції остеобластами фактора, що стимулює активність остеокластів і їх диференціювання та обумовлює підвищену резорбцію кістки. В даний час діяльність цих чинників пов'язують із функціонуванням цитокінів сімейства фактора некрозу пухлини-альфа. Дефіцит естрогенів сприяє зниженню секреції кальцитоніну і підвищенню чутливості кістки до резорбтивної дії паратгормону (ПТГ). Додатково у патогенезі постменопаузального ОП мають значення зниження всмоктування кальцію в кишечнику і дефіцит вітаміну D, а також численні інші фактори ризику.

В патогенезі сенильного ОП, поряд із дефіцитом статевих стероїдів і кальцитоніну, велику роль відіграє негативний кальцієвий баланс, зумовлений дефіцитом вітаміну D, знижене всмоктування кальцію у кишечнику, що в підсумку призводить до розвитку вторинного гіперпаратиреозу, підвищеної резорбції кісткової тканини.

Надмірна чи недостатня секреція більшості гормонів в будь-якому віці призводить до ОП. Прикладами ОП з високим кістковим обміном і різким переважанням резорбції кісткової тканини є кісткова форма первинного гіперпаратиреозу і порушення метаболізму кісткової тканини при важкому рецидивуючому перебігу гіпертиреозу. Надлишок глюкокортикоїдів при синдромі Кушинга (стероїдний ОП) пригнічує кісткоутворення, при цьому знижується всмоктування кальцію у кишечнику і збільшується його екскреція нирками, що створює негативний кальцієвий баланс і призводить до вторинного гіперпаратиреозу та підвищеної кісткової резорбції. Механізми розвитку ОП при гіпогонадізмі у жінок у репродуктивному періоді подібні з такими при постменопаузальному ОП. Зниження андрогенної функції у чоловіків веде до зниження кісткоутворення та розвитку ОП з низьким кістковим обміном.

Діагностика остеопорозу

Перший етап діагностики ОП - це виявлення клінічних факторів ризику на основі аналізу даних пацієнта. Пікова кісткова маса, значення якої, як вважають, є одним із ключових чинників, що визначають подальший розвиток ОП, залежить від багатьох причин, включаючи генетичні, гормональні, особливості харчування, фізичної активності, наявність деяких супутніх захворювань та інтенсивність механічного навантаження на кістку.

Фактори ризику остеопорозу:

- Дефіцит естрогенів:
 - рання менопауза (до 45 років);
 - аменорея більше 1 року;
 - первинний або вторинний гіпогонадізм у жінок та чоловіків;
- Прийом кортикостероїдів протягом 3 міс. і більше;
- Наявність перелому стегнової кістки у батьків;

- Переломи в анамнезі (стегнової кістки, хребців, дистального відділу передпліччя);
- Низький індекс маси тіла (<19 кг/м²) або надмірна маса тіла (>25 кг/м²) і ожиріння (>30 кг/м²).
- Хронічні захворювання: печінки, нервова анорексія, синдром мальабсорбції, запальні захворювання кишечника, первинний гіперпаратиреоїдизм, період після трансплантації, ниркова недостатність, гіпертиреоз, тривала іммобілізація, синдром Кушинга;

- зниження зросту більше 3 см;

Визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) є загальноприйнятим стандартом для діагностування ОП. Жінки у віці старше 70 років з переломом в анамнезі є особами яким необхідно проводити лікування ОП навіть без попереднього проведення денситометрії. Пацієнтів із переломами хребців при мінімальній травмі необхідно вести як хворих з діагностованим ОП навіть в тому випадку, якщо значення ВМД не вказують на це захворювання.

Рентгенологічні методи широко використовуються в діагностиці ОП у клінічній практиці, однак цим методом можна виявити наявність остеопенії тільки при втраті більше 30% кісткової маси, тобто виявляються тільки пізні ознаки ОП. У відсутності переломів хребців рентгенографія не може бути використана для діагностики або виключення ОП у зв'язку з низькою чутливістю рентгенологічного методу. При виявленні на рентгенограмах остеопенічного синдрому або «вираженого ОП» слід проводити денситометричне дослідження кісткової тканини.

Денситометрія дозволяє проводити кількісне визначення показників МЩКТ у різних ділянках скелета. В даний час двухенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DEXA) вважається «золотим стандартом» у діагностиці ОП. Денситометрія - найбільш чутливий метод виявлення зниження МЩКТ, але вона малоінформативна для оцінки ефективності лікування, тому що оцінити динаміку лікування можна лише через рік і більше від початку лікування.

Кісткова ультразвукова денситометрія (УЗД) на відміну від рентгенівської денситометрії дозволяє отримувати абсолютно інші характеристики кісткової тканини - швидкість проходження ультразвуку через кістку і одиницю механічної реакції кістки. Ступінь кореляції цих показників з МЩКТ, що оцінюється при рентгенівській денситометрії, до кінця нез'ясована. Точність, відтворюваність, чутливість до УЗ нижче, ніж DEXA. В даний час УЗД використовують як скринінговий метод виявлення осіб із зниженою МЩКТ. Результати УЗД, при наявності результатів лабораторного дослідження показників фосфорно-кальцієвого обміну та маркерів кісткового ремоделювання, можуть бути підставою для призначення остеотропної терапії, а також дають змогу контролювати ефективність призначеної терапії.

Лабораторна діагностика ОП та інших метаболічних захворювань кісткової тканини включає:

1. Біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини:
 - 1.1 Маркери формування кістки
 - Остеокальцин
 - Кістковий ізофермент лужної фосфатази
 - Пропептиди проколагену I типу (PICP і PINP)
 - 1.2 Маркери резорбції кістки
 - Продукти деградації колагену I типу - C-телопептиди (CT_x, β-CrossLaps™)
 - Пірідинолін і дезоксипіридинолін
 - Тартрат-резистентна кислота фосфатаза
2. Регуляція остеокластогенезу
 - sRANKL і остеопротегерин
3. Гормональна регуляція обміну кальцію і фосфору
 - Паратгормон
 - Вітамін D
 - Кальцитонін
4. Біохімічні маркери остеоартрозу
 - Олігомерний матриксний білок хряща
 - Хрящовий глікопротеїн-39

- Агрекан
- Катепсин К
- Гіалуронова кислота
- Матриксні металопротеїнази

Біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини

Метаболізм кістки характеризується двома протилежними процесами: утворення нової кісткової тканини остеобластами і деградацією старої - остеокластами. Маса кістки залежить від балансу між резорбцією і утворенням кістки в даний період часу в залежності від кількості активованих ділянок ремоделювання. У нормі кількість новоутвореної кісткової тканини еквівалентна кількості зруйнованої. За оцінками, ремоделюванню піддається від 2 до 10% кісткової маси в рік. При всіх захворюваннях скелету відбуваються порушення процесів ремоделювання кістки, що супроводжуються виникненням відхилення в рівні біохімічних маркерів. Для цих патологічних станів, крім остеомалачії і сенильного ОП, характерно прискорення ремоделювання з посиленням процесів резорбції кістки. Формування кістки при цьому може бути або зниженим, чи нормальним, або навіть підвищеним, але ступінь посилення формування завжди менше, ніж ступінь посилення резорбції. Тобто відбувається порушення нормального співвідношення між процесами резорбції і формування кістки. Таке ж порушення характерно для сенильного ОП (II тип ОП), при якому спостерігається зниження формування на фоні нормальної резорбції внаслідок порушення функцій остеобластів.

Визначення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини дозволяє:

- оцінити стан кістки;
- встановити швидкість обмінних процесів в кістковій тканині і темпи спонтанної втрати кісткової маси;
- проводити моніторинг ефективності лікування ОП остеотропними препаратами;
- прогнозувати ризик переломів при постменопаузальному ОП.

Практика показує, що 50% пацієнтів не витримують і переривають лікування протягом 1 року (побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, небажання дотримуватися режиму, відсутність негайного поліпшення від лікування). Визначення кісткових маркерів допомагає збільшити тривалість терапії (на 25% в порівнянні з пацієнтами без моніторингу).

Розрізняють біохімічні маркери формування і резорбції кістки, що характеризують функції остеобластів і остеокластів.

Маркери формування кістки Остеокальцин

Остеокальцин (ОК, кістковий глутаміновий білок - BGP) – вітамін К-залежний неколагеновий білок кістки, який приймає участь у процесі зв'язування кальція і гідроксиапатита з колагеном і сприяє організації позаклітинного матриксу. У фазу формування кістки ОК забезпечує мінералізацію остеоїда. ОК – специфічний маркер функції остеобластів і чутливий маркер ремоделювання кісткової тканини. У зв'язку з тим, що ОК виділяється у кров не лише в фазу формування кістки, але і при активації резорбції, будучи інкорпорованим у кістковому матриксі, ОК не є специфічним маркером кісткоутворення. Метаболічна активність остеобластів визначається концентрацією ОК в сироватці крові.

Прямий вплив на біосинтез ОК чинять кальційрегулюючі гормони – паратгормон, кальцитонін та вітамін D. Високий рівень паратгормону в крові інгібує активність остеобластів, що продукують ОК, і тим самим знижує його рівень у кістковій тканині. Концентрація ОК в крові залежить від рухового режиму, рівня забезпеченості вітаміном D, структурно-функціонального стану нирок.

Підвищений рівень ОК в сироватці крові свідчить про прискорення темпів ремоделювання кістки.

Визначення рівня ОК у сироватці крові:

- дозволяє визначити ризик ОП серед жінок;

- провести оцінку стану кісткового ремоделювання під час менопаузи і в постменопаузу, під час гормональної замісної терапії та терапії антагоністами гонадотропін рилізінг гормону (ГРГ).

- допомагає в діагностиці пацієнтів з дефіцитом гормону росту, гіпо-, гіпертиреозом, хронічними захворюваннями нирок.

- допомагає в діагностиці рахіту у дітей раннього віку. Рахіт супроводжується зниженням в крові вмісту ОК. Ступінь зниження його концентрації залежить від вираженості рахітичного процесу і найбільш виражена при рахіті II ступеня. Вміст ОК у крові дітей, хворих на рахіт, знаходиться в зворотній залежності від концентрації ПТГ і в прямій - з рівнем загального та іонізованого кальцію і кальцитоніна.

- є діагностичним критерієм гіперкортицизму (хвороба та синдром Іценко-Кушинга).

При цих станах вміст ОК в крові значно знижено.

Референтні значення:

жінки: 11-43 нг/мл, постменопауза: 15-46 нг/мл;

чоловіки: 18-30 років: 24-70нг/мл, 30-50 років: 14-42 нг/мл, 50-70 років: 14-46 нг/мл.

Кістковий ізофермент лужної фосфатази

Виділяють дві ізоформи лужної фосфатази – кісткову і печінкову. У здорової дорослої людини кістковий і печінковий ізоферменти присутні в сироватці крові приблизно в рівному співвідношенні. Проте в зростаючому організмі - у дітей та підлітків - рівень кісткової лужної фосфатази досягає 90% від рівня загальної лужної фосфатази.

Кістковий ізофермент лужної фосфатази (КЛФ, остаза, ВАР – bone alkaline phosphatase, bone ALP) – це тетрамерний глікопротеїн, який виявлений на цитоплазматичній мембрані остеобластів та здатний генерувати позаклітковий неорганічний фосфат. Концентрація КЛФ визначає стан метаболізму остеобластів та корелює з рівнем формування кістки. Помірне наростання активності лужної фосфатази у літніх хворих може відображати порушення мінералізації або бути пов'язаним із впливом деяких лікарських препаратів, що збільшують утворення печінкових ізоферментів. Для метаболізму кісткової тканини рекомендується визначати КЛФ.

Кількісне визначення КЛФ дозволяє оцінити стан кісткового ремоделювання у пацієнтів із ОП, остеомаліцією, первинному гіпертиреозидизмі, нирковій остеодинтрофії, хворобі Педжета, метастазах кісток, а також провести оцінку ефективності остеотропної терапії.

При ОП визначення КЛФ показано в якості предиктора бистої втрати кісткової маси. При ОП з повільним темпом кісткового обміну дозволяє провести оцінку функціональної активності остеобластів на терапію препаратами паратгормону, аноболічних стероїдів.

Високий рівень активності КЛФ у сироватці крові спостерігається при:

- рості кісток у дітей;
- останній триместр вагітності;
- відновлення рухів після тривалої іммобілізації;
- при переломах;
- хворобі Педжета;
- рахіті;
- гіперпаратиреозі;
- остеомаліції;

- злоякісних пухлинах кісток, міеломній хворобі, кістковому туберкульозі, лейкозі та ін.

- рахіті. Підвищення активності ВАР при рахіті визначається частіше, ніж збільшення вмісту неорганічного фосфору; при одужанні активність ВАР нормалізується пізніше, ніж рівень Са і Р, приблизно в ті ж терміни, що і рентгенологічні показники.

Референтні значення:

жінки: пременопауза: 4,9-26,6 мкг/л; постменопауза: 5,2-24,4 мкг/л

чоловіки: 5,5-22,9 мкг/л.

Пропептиди проколагену I типу

Колаген I типу синтезується остеобластами у вигляді попередника - проколагена, який представляє собою велику молекулу, що містить карбокси- (C-) і аміно- (N-) термінальні фрагменти (PICP і PINP). PICP стабілізовані бісульфідними зв'язками, а PINP містить пролін і гідроксипролін. В екстрацелюлярному просторі ці пропептиди під впливом специфічних протеаз піддаються ферментативному гідролізу, потрапляють у кровотік і, тим самим відображають, активність формування кісткової тканини. Маркером формування губчастої кістки є PICP. Доведений кореляційний зв'язок між PICP та темпом кістко утворення. Проте концентрація PINP у сироватці крові має більше діагностичне значення порівняно з PICP. Вміст PINP в крові прямопропорційний кількості утвореного колагену. Вважається, що більш чутливим до порушень темпів кісткоутворення є рівень PINP, ніж ОК та КЛФ. PINP рекомендують визначати з метою діагностики ОП, моніторингу хвороби Педжета, гіпертиреозу, первинного гіперпаратиреозу, нефрогенної остеодистрофії, а також як діагностичного маркера метастатичних уражень кісток. Схема біосинтезу колагену I типу в кістковій тканині представлена на рис. 1.



Рис. 1 Схема біосинтезу колагену I типу в кістковій тканині

PINP - амінотермінальний період колагену I типу

PICP - карбокситермінальний період проколагену I типу

Референтні значення:

жінки: пременопауза: 15,13-58,59 нг/мл; постменопауза: 16,27-73,87 нг/мл.

Маркери резорбції кісткової тканини

Більшості захворювань скелета характерний дисбаланс між процесами кісткового ремоделювання з переважанням резорбції. Біохімічні маркери резорбції кістки – це, в основному, різні фрагменти колагену I типу, а також неколагенові білки (сіалопротеїн і кісткова кисла фосфатаза), що потрапляють в кровотік із зони резорбції кісткового матриксу. Ці маркери визначаються у сечі або в сироватці крові. Основними біохімічними показниками, що використовуються в клінічній практиці як критерій резорбції кісткової тканини, служать гідроксипролін сечі, піридинові зшивання колагену і продукти деградації колагену I типу - N- і C-телопептиди. Гідроксипролін присутній також і в шкірі та інших тканинах, його визначення є відносно неспецифічним для оцінки резорбції кісткової тканини. Піридинові похідні забезпечують міцність кістки за рахунок ковалентних зв'язків між деякими амінокислотами, які входять до складу поліпептидного ланцюга колагену. Тривалий час визначення піридинових похідних було можливо тільки за допомогою високоєфективної рідинної хроматографії. Проте серйозною проблемою є необхідність використання дорогого і складного устаткування. Зараз можливо їх вимірювати методом ELISA.

Продукти деградації колагену I типу - C-телопептиди (СТх, β -CrossLaps)

Колаген I типу складає більше 90% органічного матриксу кісток. Під час кісткового ремоделювання колаген I типу деградує на невеликі пептидні фрагменти, які потрапляють в кров і виділяються з сечею. Одним із таких фрагментів є C-термінальний телопептид.

Продукти деградації колагену можна визначати як в сечі, так і в сироватці з використанням імунохімічного з електрохемілюмінесцентною детекцією методом тестування (ELISA). Вимірювання β -CrossLaps в сироватці крові або сечі дозволяє оцінити темпи деградації щодо старої кістки, а α -CrossLaps - темпи деградації недавно сформованої кістки.

Первинний ОП супроводжується виразним підвищенням рівня C-телопептиду колагену I типу. В основі постменопаузального ОП лежить дефіцит естрогенів, який первинно викликає активізацію процесу резорбції кістки, з вторинним посиленням процесу формування кістки внаслідок спареності обох процесів. Втрата кісткової маси виникає в результаті переважання резорбтивних процесів і може бути як швидкою, так і повільною, в залежності від ступеня посилення резорбції та ступеня порушення співвідношення між процесами ремоделювання кістки. Тому для постменопаузального ОП характерне збільшення таких маркерів резорбції як C-телопептиди колагену I типу. Було показано, що в період менопаузи рівні маркерів резорбції β -CrossLaps збільшуються в сироватці майже в 2 рази. В основі захворювання Педжета лежить порушення ремоделювання кістки. Для цієї хвороби нехарактерно підвищення β -CrossLaps в сироватці. У той же час екскреція β -CrossLaps з сечею істотно збільшена у хворих порівняно з групою здорових людей.

β -CrossLaps визначають у сироватці жінок до початку остеотропної терапії, а потім під час лікування через 3, 6, 9, 12, 18 і 24 місяці.

Визначення рівня C-телопептиду має також важливе значення для моніторингу динаміки процесів резорбції кістки при проведенні остеотропної терапії у жінок в період менопаузи і у пацієнтів з остеопенією і хворобою Педжета, а також для прогнозування відновлення МЩКТ у жінок, що знаходяться на даній терапії. Маркер кісткової резорбції β -Cross Laps дозволяє оцінити ефективність усіх видів терапії ОП вже через 3 місяці після початку лікування. Збільшення концентрації β -Cross Laps на 2 SD від норми асоціюється з 2-кратнім збільшенням ризику переломів шийки стегна. Жінки із зниженою МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки ($> 2,5$ SD від середнього рівня осіб молодого віку) і підвищенням рівня β -Cross Laps мають більш високий ризик переломів шийки стегна, ніж жінки з одним із факторів ризику.

Референтні значення:

жінки: пременопауза: до 0,573 нг/мл; постменопауза: до 1,008 нг/мл

чоловіки: 30-50 років – до 0,584 нг/мл; 50-70 років – до 0,704 нг/мл, старше 70 років – до 0,854.

Піридинолін (PYD) і дезоксипіридинолін (DPD)

Піридинолін (PYD) і дезоксипіридинолін (DPD) представляють собою гідроксипіридінові зшивання колагену. PYD і DPD формуються екстрацелюлярно після відкладання молекул колагену в матрикс. Ці ділянки зв'язують окремі пептиди колагену і сприяють механічній стабілізації молекули колагену. Під час кісткової резорбції поперекові зв'язки колагену розриваються і їх компоненти виділяються в судинне русло. Рівень гідроксипіридінових зшивок в біологічних рідинах не пов'язаний із деградацією нового колагену і тому чітко відображає деградацію зрілого колагену. PYD виявлений у хрящах, кістках, зв'язках, судинах, в той час як DPD присутній лише в кістках і дентині. Метаболізм кісткової тканини набагато вищий метаболізму в хрящах, зв'язках, сухожиллях, тому рівень PYD і DPD має скелетне походження. Співвідношення PYD:DPD відповідає 4:1. Структура зрілого колагену представлена на рис. 2.

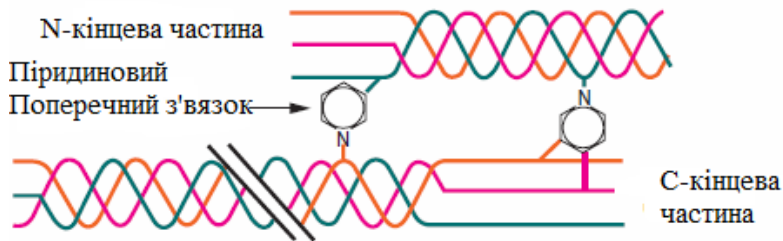


Рис. 2. Структура зрілого колагену I типу

Рівень DPD в сечі у жінок у середньому вище, ніж у чоловіків, і підвищується з віком. У жінок в період менопаузи екскреція DPD з сечею в 23 рази вище, ніж у жінок репродуктивного віку, причому екскреція не залежить від характеру харчування та фізичної активності. Як у жінок, так і у чоловіків екскреція PYD і DPD збільшується при первинному гіперпаратиреозі (приблизно в 3 рази), гіпертиреозі (приблизно в 5 разів), хворобі Педжета (в 12 разів). Менш значимо, але тим не менш достовірно, екскреція DPD збільшується при ОП, остеоартритах і ревматоїдному артриті. Екскреція у всіх випадках знижується при успішному лікуванні.

Референтні значення: жінки 3,0 – 7,4 нмоль DPD/ммоль креатиніна,
Чоловіки 2,3 – 5,4 нмоль DPD/ммоль креатиніна

Тартрат-резистентна кисла фосфатаза (ТрКФ, TRAP, TRAcP)

TRAcP - фермент, що секретується остеокластами і потрапляє в підвищеній кількості в судинне русло при збільшенні кількості та зростанні активності остеокластів. Сумарне визначення TRAcP проводиться коло метричним методом. TRAcP представлена двома ізоформами - 5 α (містить сіалову кислоту) і 5 β (не містить сіалової кислоти). Дані ізоформи експресуються різними тканинами (кістки, передміхурова залоза, селезінка) і клітинах (тромбоцити, еритроцити, макрофани). TRAcP остеокластів збільшується при дії ПТГ і зменшується під впливом кальцитоніну (КТ). Дослідження цього маркера використовується для моніторингу лікування препаратами, що пригнічують резорбцію кісткової тканини (бісфосфонатами, естрогенами та іншими), ОП, остеомаляції, хвороби Педжета та онкологічних захворювань із метастазами в кістку, первинного гіперпаратиреозу, гіпертиреозу, множинної мієломи, хвороби Іценка-Кушинга, волосатоклітинного лейкозу.

Референтні значення:

жінки: пременопауза: 1,03-4,15 Ед/л; постменопауза: 1,49-4,89Ед/л
чоловіки: 1,5-4,7 Ед/л

Регуляція остеокластогенезу RANKL і остеопротегерин (OPG)

Ключову роль в молекулярній регуляції остеокластогенезу відіграє система ліганд рецептора активатора ядерного фактора Каппа-В (RANKL) і OPG. RANKL представляє собою розчинний ліганд RANK, який продукується остеобластами і активованими Т-лімфоцитами. Він зв'язується зі специфічним рецептором RANK, що розташований на остеокластах і дендритних клітинах. RANKL є основним стимулюючим фактором в утворенні зрілих остеокластів. Тому збільшення його експресії призводить до резорбції кісткової тканини і, отже, до втрати кісткової маси.

OPG – це глікопротеїн, який відомий як остеокластінгібуючий фактор або остеокластзв'язуючий фактор. OPG є ключовою ланкою інгібування диференціації і активації остеокластів і тому має велике значення в попередженні резорбції кісткової тканини. OPG відноситься до сімейства рецепторів фактора некрозу пухлини. Будучи «пасткою» рецепторів, OPG інгібує зв'язування RANK і RANK-ліганду, тим самим пригнічує мобілізацію, проліферацію та активацію остеокластів. У дорослих людей мРНК OPG сильно експресується в різних тканинах, наприклад, в серці, легенях, нирках, кістках, печінці, плаценті, мозк. У зв'язку з цим OPG може використовуватися як діагностичний

маркер не лише при метаболічних захворюваннях кісток, але і при захворюваннях інших органів та систем (рис. 3).

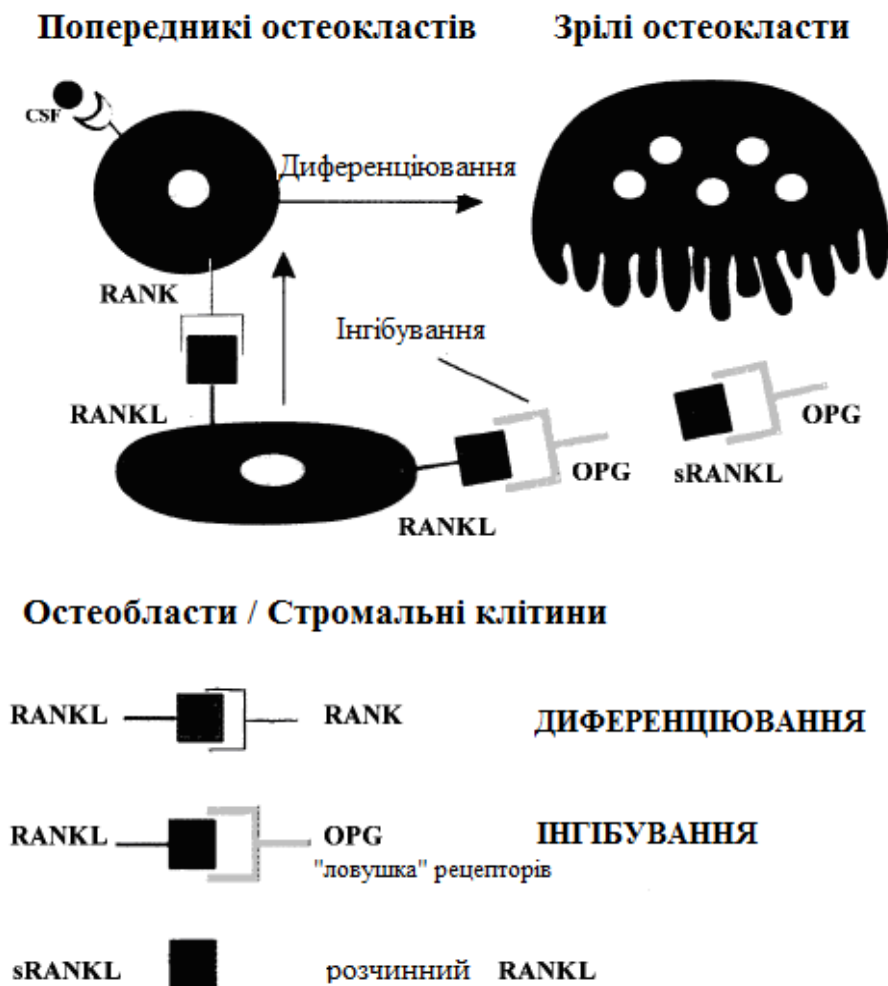


Рис. 3. Регуляція остеокластогенеза

Характер ремоделювання кісткової тканини багато в чому залежить від балансу між продукцією RANKL і OPG. Наприклад, недиференційовані стромальні клітини кісткового мозку в більшій мірі експресують RANKL і в меншій - OPG. Підвищене співвідношення RANKL/OPG асоціюється зі здатністю підтримувати формування і активацію остеокластів. Коли клітини диференціюються, співвідношення RANKL/OPG зменшується. Дисбаланс системи RANKL/RANK/OPG призводить до серйозних порушень ремоделювання кістки, що лежить в основі руйнування кістки при постменопаузальному ОП, хворобі Педжета, кісткових втратах при метастазах раку і ревматоїдному артриті.

Можливі показання до визначення рівня OPG:

- Постменопаузальний і сенільний ОП
- Глюкокортикоїд-індукований ОП
- Захворювання з локальним зростанням резорбтивної активності
- Моніторинг терапії препаратами OPG
- Артрита.
- Онкологічні захворювання

Референтні значення: 1,69-3,6 pmol/l.

Розвиток технологій в фармакології і накопичення знань про патогенез захворювань сприяли появі таргетної терапії. На відміну від традиційних підходів, коли ефективність

препарату підтверджували експериментальним шляхом і в ряді випадків препарат тривалий час використовували, не маючи повного уявлення про механізм його дії, таргетна терапія передбачає глибоке знання патогенезу захворювання і пошук точок прикладання для терапевтичного втручання.

Деносумаб – це перший таргетний препарат для лікування ОП, який представляє собою моноклональне людське антитіло до RANKL. Деносумаб діє подібно молекулі OPG в системі RANKL/RANK/OPG, знижує активність остеокластів і тим самим чинить значний антирезорбтивний ефект.

Гормональна регуляція обміну кальцію і фосфору

Гомеостаз кальцію в організмі забезпечується кальційрегулюючими гормонами, до яких відносяться паратгормон, кальцитонін та вітамін D. Основна функція всіх цих гормонів - регуляція руху Ca^{2+} та фосфатів в організмі і підтримання сталості концентрації Ca^{2+} в крові. Метаболізм кальцію в кістковій тканині (в процесі росту, розвитку, ремоделювання) і підтримання кальцієвого гомеостазу в організмі - взаємопов'язані процеси. Їх баланс регулюється і контролюється на системному рівні (так звані дистантні регулятори), а також локальними, або місцевими, факторами.

Загальний кальцій

Кальцій – структурний компонент кісткової тканини, який представлений кристалами гідроксиапатита та складає 99% всього кальцію організму. Кальцій виконує ряд важливих функцій в організмі: відіграє ключову роль у м'язовому скороченні, нервово-м'язовій провідності, підвищує проникність клітинних мембран для калію, регулює роботу іонних насосів, впливає на секрецію гормонів, ферментів, приймає участь у каскадному механізмі згортання крові, виконує роль посередника (месенджера) при внутрішньоклітинній передачі сигналів та знаходиться в біологічному антагонізмі з калієм. Для збереження внутрішньоклітинної концентрації кальцію і забезпечення нормальної нервово-м'язової та гормональної функції рівень кальцію чітко регулюється кальційрегулюючими гормонами. Розчинність кальцію збільшується в кислому середовищі шлунку, тому всмоктування препаратів, що містять кальцій необхідно риймати під час їжі.

Всмоктування кальцію у кишківнику відбувається двома шляхами: активним – при участі вітаміну D у дванадцятипалій кишці і проксимальному відділі тонкої кишки та пасивним – без участі вітаміну D на протязі усієї тонкої кишки. В сироватці крові загальний кальцій міститься у трьох формах: кальцій іонізований (50%), кальцій, який зв'язаний із білками (40%) та кальцій в комплексі з бікарбонатами, фосфатами, лактатом та іншими аніонами (10%).

Рівень загального кальцію підвищений при гіперпаратиреозі, гіпервітамінозі вітаміну D, тривалій іммобілізації, тиреотокасікозі, надмірному надходженні з їжею або при прийомі біологічно активних добавок, злоякісних новоутвореннях. Причинами зниженого рівня кальцію є низький вміст кальцію у раціоні, порушення всмоктування кальцію у кишечнику, дефіцит або недостатність вітаміну D, підвищенна потреба кальцію в період росту, при вагітності, лактації, прийомі сечогінних та проносних, захворюваннях нирок.

Референтні значення: Діти 0-10 днів життя: 1,9-2,6 ммоль/л; 10 днів життя – 2 роки: 2,25-2,75 ммоль/л; 2-12 років: 2,2-2,7 ммоль/л; 12-18 років: 2,1-2,55 ммоль/л.

Дорослі: 18-60 років: 2,15-2,5 ммоль/л; 60-90 років: 2,2-2,55 ммоль/л; старше 90 років: 2,05-2,4 ммоль/л.

Кальцій іонізований

Фізіологічні ефекти кальція іонізованого ($\text{Ca}^{[i]}$) пов'язані з його участю у м'язовому скороченні, секреції гормонів, поділі клітин. Протягом доби концентрація $\text{Ca}^{[i]}$ змінюється: максимальна – з 2 до 4 ночі, мінімальна близько 20 години вечора. Рівень $\text{Ca}^{[i]}$ регулюється паратгормоном, кальцитоніном, кальцитріолом. На концентрацію $\text{Ca}^{[i]}$ у сироватці крові впливають інші фактори – магній, білки. Кислотно-лужний стан також впливає на рівень $\text{Ca}^{[i]}$: при алкалозі збільшується зв'язування та знижується концентрація, а при ацидозі –

знижується зв'язується концентрація Ca²⁺. Визначення рівня Ca²⁺ рекомендовано для:

- діагностики гіперкальциемічних станів, при гіперпаратиреоїдах
- при новоутвореннях
- захворюваннях нирок, печінки
- для хворих, що знаходяться на гемодіалізі

Значне зниження Ca²⁺ призводить до виникнення тетанії та судом < 0,8 ммоль/л; критичний рівень, небезпечний для життя < 0,7 ммоль/л.

Підвищення рівня характерно для: первинного гіперпаратиреоїдизму, гіпервітамінозу вітаміна D, злоякісних пухлинах та їх метастатичних ураженнях, ацидозі. Зниження рівня відмічається при: первинному гіпопаратиреоїдизмі, дефіциті вітаміна D, нирковій недостатності, алкалозі, дефіциті магнію, атрофічному гастриті.

Референтні значення: 1,16 – 1,32 ммоль/л.

Фосфор

Фосфор — основний внутрішньоклітинний аніон, в організмі міститься у складі органічних (нуклеїнові кислоти, ліпіди, вуглеводи) та неорганічних (фосфати кальцію, магнія, калія та натрія) сполук. Фосфор приймає участь у збереженні та передачі енергії, у ферментативних процесах, стимулює скорочення м'язів і необхідний для підтримки активності нейронів. Зниження концентрації фосфору нижче 0,3 ммоль/л призводить до порушення енергетичного обміну клітин. Фосфор складає 1% всієї маси тіла. 85% всього фосфору входить до складу скелета, 6% - м'язів, 9% - нерви і кров. Рівень фосфору регулюють: паратгормон, кальцитонін, кальцитріол, інсулін. Обмін фосфору тісно пов'язаний із обміном кальцію, тому діагностично значимим є визначення кількісного співвідношення кальція і неорганічного фосфора в крові. У дітей, хворих на рахіт, це співвідношення більше 3. Визначення рівня фосфору рекомендовано при:

- захворюваннях кісток, травмах
- захворюваннях нирок, щитоподібної та паращитоподібної залоз
- гіпервітамінозі, недостатності та дефіциті вітаміну D.

Референтні значення: дорослі 0,81 – 1,45 ммоль/л.

Паратгормон (ПТГ)

ПТГ синтезується паращитоподібними залозами у відповідь на зниження екстрацелюлярної концентрації кальцію. Біохімічну дію ПТГ умовно ділять на три групи: кісткову, реальну та кишкову. Кістковий вплив заключається в активації остеобластів, з наступною резорбцією кістки і вивільненням кальцію і фосфору в кров. Ренальний вплив ПТГ призводить до збільшення екскреції фосфору та зниження виділення кальцію нирками з сечею. Кишковий вплив зводиться до підвищення транспорту кальцію через слизову оболонку кишки.

Клітини кісткової тканини (остеоцити, остеобласти, остеокласти) знаходяться у стані постійної кісткової перебудови і залежать від співвідношення в концентрації ПТГ, метаболітів вітаміну D та кальцитоніну.

Інтактний ПТГ швидко піддається протеолізу з утворенням чотирьох фрагментів. N-кінцевий фрагмент зберігає повну біологічну активність і теж швидко розщеплюється в крові. C-кінцеві фрагменти та фрагменти середньої частини ПТГ циркулюють в крові довше в концентраціях, що в 5-10 разів перевищують інтактний і N-кінцевий ПТГ. Всі фрагменти і сам гормон виділяються нирками. Концентрації ПТГ і кальцію в організмі мають зворотну залежність. Підвищений рівень ПТГ супроводжується гіперкальциемією. При гіперкальциемії в нирках замість активного 1,25(OH)₂ вітаміну D синтезується інактивний аналог 24,25(OH)₂ вітаміну D в результаті чого інгібується секреція ПТГ і тим самим попереджається наступне зростання гіперкальциемії. При гіпокальциемії під впливом підвищеного рівня ПТГ збільшується активність 1α-гідроксилази в нирках.

Збільшення вмісту гормону в крові характерно для різних форм гіперпаратиреоїдизму, включаючи множинні ендокринні неоплазії I і II типів, пухлини паращитовидних залоз і ідіопатичний гіперпаратиреоїдизм. Низький або нормальний рівень

ПТГ при надзвичайно високій концентрації кальцію в крові пов'язаний із злоякісною гіперкальціємією. Підвищений вміст ПТГ при нормальному вмісті кальцію в крові характерний для ниркової остеодистрофії.

Крім того, для характеристики метаболічних зрушень при гіперпаратиреозі рекомендується досліджувати нирковий кліренс фосфату. У хворих з термінальною стадією ниркової недостатності часто виникає гіперкальціємія, яка розвивається через автономну секрецію ПТГ, особливо, якщо цьому передувала гіпокальціємія. Така ж гіперкальціємія може перший час підтримуватися у хворих після трансплантації нирки, у яких нормалізується здатність метаболізувати вітамін D. Цей стан отримав назву третинного гіперпаратиреозу.

Референтні значення: 15 – 65 пг/мл.

Кісткові та позаскелетні ефекти вітаміну D

Термін «вітамін D» об'єднує в себе групу схожих по хімічній структурі речовин, які у природі зустрічаються в декількох формах (вітамін D₂ – ергокальциферол, вітамін D₃ – холекальциферол).

Вітамін D відносять до групи жиророзчинних вітамінів. Проте, він не є власне вітаміном, оскільки біологічно неактивний і лише за рахунок двохступневої метаболізації в печінці та нирках перетворюється в свою активну гормональну форму (D-гормон), а за наявності специфічних рецепторів до вітаміну D (VDR), які локалізовані в ядрах клітин різних тканин та органів, він вважається істинним гормоном, звідки і отримав назву D-гормон.

Забезпечення організму вітаміном D відбувається трьома шляхами:

1. Фотобіологічним - ендогенне утворення вітаміну D₃ у шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання. У людей цим шляхом забезпечується майже 80% потреб організму. Під дією різноманітних факторів утворення вітаміну D знижується, що призводить до розвитку його недостатності або дефіциту. Серед найбільш поширеніших факторів є географічне положення, сезонність, вік, стать, вміст меланіну у шкірі, стиль одягу, використання сонцезахисних кремів, генетика та інші.

2. Аліментарним – екзогенний вітамін D, який надходить в організм із їжею та забезпечує до 10-20% потреб організму. До продуктів, що містять вітамін D, відносять жирні різновиди риби (скумбрія, лосось, тунець, вугор, сардини), печінка тріски, ячний жовток, сир, грудне молоко та інші.

3. Медикаментозним – рівень вітаміну D забезпечується шляхом вживанням біологічних добавок або прийомом нативних препаратів або активних метаболітів вітаміну D.

Холекальциферол (вітамін D₃) є істинним вітаміном D він синтезується у шкірі з 7-дегідрохолестеролу під впливом ультрафіолету сонячних променів або надходить до організму з їжею у формі ергохолестеролу. Після надходження до організму вітамін D потрапляє до крові і зв'язується з вітамін- D-зв'язуючими білками або альбумінами. Циркуючи з білками вітамін D надходить до печінки, де за участю мікосомального ферменту 25-гідроксилази відбувається перша реакція гідроксилювання, в результаті якої утворюється проміжна малоактивна транспортна форма вітаміну D – 25-гідроксивітамін D (25(OH)D або кальцидіол. Період напіврозпаду 25(OH)D складає 2-3 тижні, а його рівень у сироватці крові відображає утворення вітаміну в шкірі і його надходження з їжею, у зв'язку з чим саме цю форму вітаміну застосовують для оцінки вітамін-D-статусу в організмі. Концентрація 25(OH)D у сироватці крові знижується з віком, в осіб похилого віку зазвичай спостерігається дефіцит вітаміну D. Клінічно визначення 25(OH)D використовується для діагностики і контролю лікування постменопаузального остеопорозу, рахіту, ниркової остеодистрофії, остеомаліції, при вагітності, неонатальної гіпокальціємії і гіпопаратиреозі. Наступний етап метаболізму вітаміну D відбувається у проксимальних ниркових каналцях, де за участю 1 α -гідроксилази відбувається друга реакція гідроксилювання з утворенням активної форми вітаміну 1,25-дигідроксивітаміну D.

Активні метаболіти вітаміну D взаємодіють зі спеціальними рецепторами вітаміну D (VDR). В організмі VDR знаходяться більш ніж в тридцяти різних тканинах та органах.

Усі зазначені компоненти метаболізму вітаміну D та VDR об'єднують під назвою D-

ендокринна система (рис. 4).

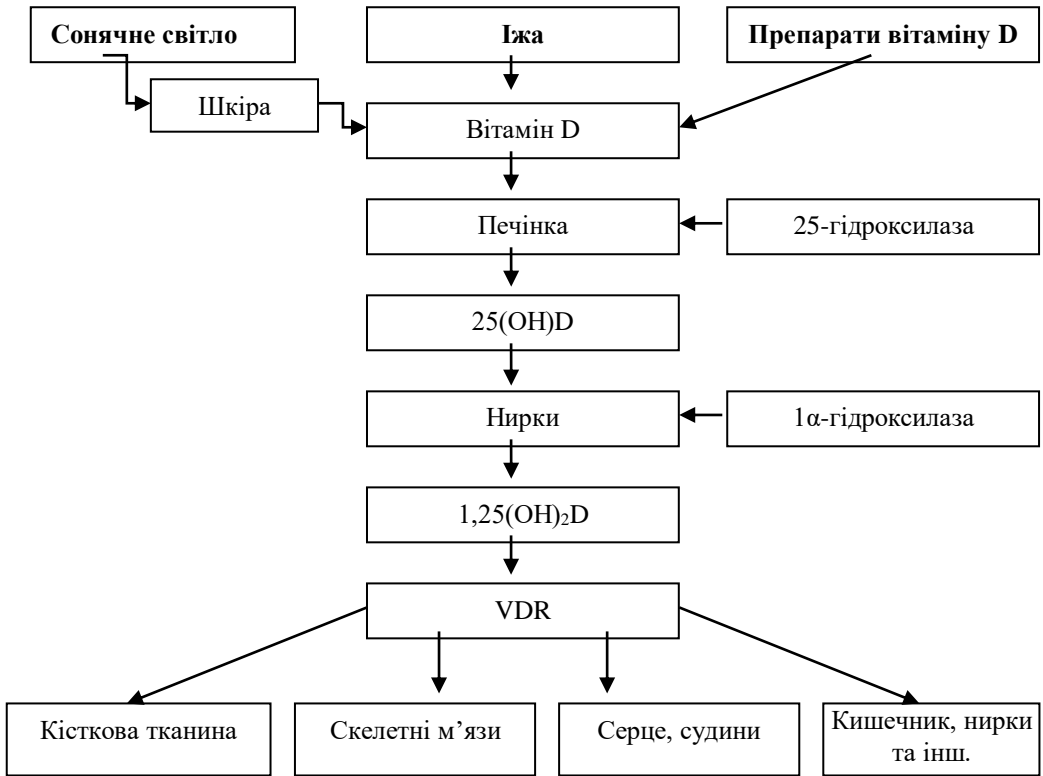


Рис. 4. Метаболізм вітаміну D

Кишечник

У кишечнику $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ взаємодіючи з VDR посилює абсорбцію кальцію та за участі кальцій-зв'язуючих білків – кальбіндинів, здійснює транспорт кальцію через кишкову стінку в кров. З віком ефективність абсорбції кальцію у кишечнику знижується. При цьому знижується рівень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ та розвивається дефіцит рецепторів до $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в ентероцитах, що супроводжується розвитком вторинного гіперпаратиреоїдизму і втратою кісткової маси. Однак, не залежно від причини та віку абсорбція кальцію корегується призначення активних метаболітів.

Нирки

Значення нирок в активації D-гормону дуже висока та залежить від рівня ниркової 1α -гідроксилази. З віком рівень 1α -гідроксилази знижується відповідно до маси нирок. В нирках $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ чинить пряму дію на транспорт кальцію, а саме впливає на реабсорбцію кальцію в ниркових каналцях. Лікування активними метаболітами вітаміну D сприяє незначному збільшенню абсорбції кальцію та підвищенню його рівня у сироватці крові. Тому пацієнтам, що знаходяться на даній терапії рекомендовано обмежити вживання кальцію та збільшити вживання рідини.

D-гормон в нирках регулює продукцію реніну (ферменту, що секретується юктагломерулярними клітинами стінок артеріол ниркових клубочків), тим самим впливає на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та у разі недостатності або дефіциту вітаміну D сприяє розвитку артеріальної гіпертензії.

Кістки

З боку кісткової системи активні метаболіти вітаміну D регулюють фосфорно-кальцієвий обмін. У разі дефіциту $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ підвищується резорбція кісткової тканини, знижується кісткоутворення, порушується мінералізація і механічна стабілізація кістки. Клітиною-мішенню для вітаміну D є остеобласт. Під впливом $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в остеобластах підвищується синтез трансформуючого фактору росту, збільшується кількість рецепторів до інсуліно-подібного фактору росту, підвищується синтез колагену 1-типу і матричних білків

(остеокальцину та остеопонтину), які необхідні для мінералізації, функціонування та метаболізму кісткової тканини. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ стимулятор росту кістки та ключовий фактор у забезпеченні пікової маси кістки в пубертатному періоді. Цей факт пояснює затримку в зрості дітей з рахітом. Попередження порушень кісткового ремоделювання і особливо активності остеобластів в старечому віці гарантує збереження якості та механічної стабільності кістки. Наявність на поверхні остеоцитів VDR.

Система RANKL/RANK/OPG

Активні метаболіти вітаміну D впливають на експресію остеопротегерину. Відомо, що при низькому рівні вітаміну D збільшується експресія ліганду рецептора ядерного фактора Каппа-B (RANKL). Сполуки RANKL та RANK на поверхні остеобластів приводять до диференціювання клітин-попередників макрофагально-моноцитарного росту в остеокласти, посилюючи процеси остеокластогенезу. D-гормон зв'язуючись з VDR подавляє експресію остеопротегерину (OPG), який конкурентно зв'язує RANKL і попереджує утворення комплексу RANK-RANKL, що, у свою чергу, активує процеси резорбції кісткової тканини.

М'язи

Дефіцит вітаміну D призводить до розвитку синдрому м'язової слабкості, в результаті чого порушується рівновага, швидкість реакції, координація рухів, нервово-м'язова провідність, знижуються когнітивні функції та підвищується ризик виникнення падінь та ризик розвитку переломів, особливо на тлі зниженої мінеральної щільності кісткової тканини.

Парацитоподібна залоза

У разі низького рівня вітаміну D у сироватці крові парацитоподібна залоза збільшує синтез і секрецію паратгормону, викликаючи розвиток вторинного гіперпаратиреозу, який, у свою чергу, збільшує синтез $1,25$ -дигідроксिवітаміну D, стимулює адсорбцію кальцію з кишечника та сприяє мобілізації кальцію з кісток.

Імунна система

У зв'язку з виявленням у моноцитах, Т- і В-лімфоцитах крові VDR, які мають здатність синтезувати D-гормон, був зроблений висновок про роль вітаміну D у регуляції імунної відповіді, його вплив на вроджений та набутий імунітети. До імунорегуляторних ефектів вітаміну D відносять здатність вітаміну D диференціювати антигенпрезентуючі клітини, Т-хелпери, здійснювати контроль над цитотоксичною активністю CD8^+ -лімфоцитів, пригнічувати диференціювання В-лімфоцитів у плазматичні клітини, знижуючи синтез IgM і IgG. Вітамін D також пригнічує проліферацію та диференціацію клітин, регулює апоптоз, тим самим доводить свою антиканцерогенну дію по відношенню до пухлинних клітин. Підтверджений зв'язок між поліморфізмами VDR і ризиком розвитку онкологічних захворювань.

Серцево-судинна система

Вітамін D приймає участь у регуляції серцево-судинної системи, за рахунок експресії VDR в її клітинах та можливості автономного синтезу ферменту 1α -гідроксилази, що необхідно для забезпечення власних регуляторних механізмів (зниження проліферації клітин гладких м'язів судин, підвищення протизапальних та зниження прозапальних цитокінів, індукція продукції оксиду азоту в ендотелії судин та підвищення його функціональних властивостей). Роль вітаміну D у синтезі естродіолу, гормону, який впливає на стан кардіоміоцитів та ендотелій судин через естрогенові рецептори. Виявлений зв'язок між рівнем вітаміну D у сироватці крові і показниками ліпідного спектру крові, свідчить про вплив вітаміну D на ліпідний обмін

Вуглеводний обмін

В наслідок недостатності та дефіциту вітаміну D можливий розвиток порушень з боку вуглеводного обміну, що асоційовано зі збільшенням рівня глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), показника інсулінорезистентності (НОМА-IR), С-пептиду, що призводить до розвитку цукрового діабету.

До найбільш поширених причин виникнення недостатності та дефіциту вітаміну D відносять:

- Низьку інсоляцію
- Порушення утворення вітаміну D у шкірі
- Використання сонцезахисних кремів
- Темний колір шкіри
- Ожиріння
- Вагітність
- Лактація
- Наявність захворювань шлунково-кишкового тракту (синдром мальабсорбції, печінкова недостатність, хвороба Крона та інш.)
- Захворювання нирок
- Прийом деяких лікарських засобів (глюкокортикоїдів, протисудомних, протигрибкових та інш.).

Класифікація рівня вітаміну D, прийнята Інститутом медицини та Комітетом ендокринологів зі створення настанов клінічної практики (Holick., 2011)

Вітамін-D-статус	нг/мл	нмоль/мл
Дефіцит вітаміну D	Нижче 20	Нижче 50
Недостатність вітаміну D	20 - 29	50,1 – 74,9
Оптимальний рівень вітаміну D	Більше 30	Більше 75
Інтоксикація вітаміном D	Більше 150	Більше 375

Вітамін D є гормоном, який не тільки регулює обмін кальцію та фосфатів, підтримуючи їх необхідний рівень у крові, а і впливає на органи та тканини, виконуючи різноманітні функції, що забезпечує нормальне функціонування організму та попереджає виникнення багатьох захворювань. Тому підтримання достатнього рівня метаболітів вітаміну D у крові є важливим завданням спеціалістів будь-якої галузі медицини.

Кальцитонін (КТ)

КТ синтезується і секретується парафолікулярними С-клітинами щитоподібної залози. Основна його дія - це зниження концентрації кальцію та фосфору в крові через інгібування активності остеокластів, що приводить до зменшення вивільнення кальцію з кістки. Секреція КТ стимулюється збільшенням концентрації кальцію в плазмі і регулюється шлунково-кишковими пептидами, естрогенами і вітаміном D.

Аномально високі рівні КТ характерні для С-клітинної гіперплазії або медулярної тиреоїдної карциноми. Збільшення концентрації КТ можливо при вагітності, вживанні алкоголю, лікуванні естрогенами, внутрішньовенного введення кальцію, гастрину та пентагастрину.

У системній регуляції кальцієвого гомеостазу помітна роль належить ряду інших гормонів. До їх числа відносяться тиреотропні гормони, глюкокортикоїди, гормони росту, статеві гормони, а також згадувані гастроінтестинальні гормони. Їх ізольована дія і, особливо, кооперативні ефекти де в чому не з'ясовані і активно вивчаються. Відомо, що завдяки наявності глюкокортикоїдних цитоплазматичних рецепторів в остеобластах можливий прямий інгібуючий ефект, зокрема, кортизолу на синтетичну активність остеобластів, що призводить до уповільнення кісткоутворення.

Естрадіол викликає диференціювання ранніх остеобластів (клітин кісткоутворення), стимулює синтез колагену в кістці і інгібує активність остеокластів. Низький рівень естрадіолу (<10 пг/мл) у жінок призводить до незначної втрати, а рівень нижче 5 пг/мл пов'язаний із сильною втратою кісткової маси. У чоловіків спостерігається зв'язок між низькою концентрацією естрадіолу (приблизно 13 пг/мл), ОП і підвищеним ризиком переломів. Виявлено, що гіпогонадизм у чоловіків корелює з частотою переломів стегна. Тестостерон чинить анаболічний ефект на кістки.

Референтні значення: жінки до 11,5 пг/мл;
чоловіки до 18,2 пг/мл.

Біохімічні маркери остеоартрозу

Остеоартроз (ОА) – це хронічне прогресуюче незапальне захворювання синовіальних суглобів різної етіології, яке характеризується дегенерацією суглобового хряща, структурними змінами субхондральної кістки і явним або прихованим синовіітом.

Продукти деградації колагену II типу (CartiLaps, СТх-II)

СТх-II - новий маркер у діагностиці ОА і ревматоїдного артриту. Аналогічно Cross Laps (продуктам деградації колагену I типу), CartiLaps є продуктом деградації колагену II типу - головного структурного компонента суглобового хряща. Визначення СТх-II дозволяє:

- прогнозувати розвиток ОА,
- оцінити ступінь пошкодження суглобового хряща,
- провести моніторинг лікування.

Олігомерний матриксний білок хряща

Олігомерний матриксний білок хряща (COMP, тромбоспондин 5 (TSP 5)) - це неколагеновий кальцій-зв'язуючий глікопротеїн, який належить до сімейства позаклітинних білків - тромбоспондинів. COMP присутній у позаклітинному матриксі суглобового, назального та трахеального хрящів, синовіальних оболонках та сухожиллях. COMP пов'язує колагени I, II і IX типів. Рівень COMP в сироватці крові визначають для оцінки метаболічних змін в хрящовому матриксі. COMP вважається маркером запальних захворювань суглобів при ОА та ревматоїдному артриті.

Хрящовий глікопротеїн-39

Хрящовий глікопротеїн-39 (YKL-40, HC gp-39) - це глікопротеїн, який продукується хондроцитами, синовіальними клітинами, активованими макрофагами, нейтрофілами і клітинами остеосаркоми. YKL-40 приймає участь у кітковому ремоделюванні, виступає маркером активності деструкції суглоба при ОА, ревматоїдному артриті, цирозі печінки різної етіології, в прогнозуванні виживаності при моніторингу рецидивуючого рака молочної залози та колоректального раку.

Агрекан

Елементами хрящової тканини є сполучнотканинний матрикс і хондроцити. До компонентів хрящового матриксу відносять колаген і протеоглікани, більше 90% протеогліканів формується в агрекан. Агрекан складається з білкового ядра, до якого прикріплені кератан сульфат, гіалуронова кислота і хондроїтин сульфат. Структура агрекана забезпечує високу гідрофобність, що в поєднанні з низькою в'язкістю робить агрекан ідеальною молекулою для протидії навантаженню на суглоб. Хондроцити регулюють ремоделювання хрящової тканини, тобто синтез (анаболізм) і деградацію (катаболізм) агрекана та інших компонентів хрящового матриксу. У нормі ці процеси збалансовані між собою. Проте при ОА спостерігається порушення нормального обміну хрящової тканини в сторону переважання катаболічних процесів над анаболічними. При цьому агрекан виділяється в синовіальну рідину і кров та служить маркером метаболічних змін хрящової тканини.

Функціональна активність хондроцитів регулюється різноманітними медіаторами, багато з яких синтезуються самими хондроцитами. Суттєву роль у розвитку катаболічних процесів у хрящі при ОА відіграють «прозапальні» цитокіни, під дією яких хондроцити синтезують матриксні металопротеїнази, що викликають деградацію колагену і протеоглікану хряща. Визначення рівня агрекану дає можливість оцінити ефекти цитокінів, факторів росту, хондропротективних речовин на гомеостаз хряща.

Катепсин К

Катепсин К - основний протеолітичний фермент остеокластів. В результаті дії катепсину К із зони резорбції кістки у кров потрапляють великі фрагменти колагену, що складаються з N-телопептиду і пов'язаних з ними поперечних піридинових зшивок (NTx). Протеолітична активність катепсину К найбільш висока при низьких значеннях рН. Катепсин К синтезується активними остеокластами і тому є специфічним маркером резорбтивної активності. Катепсин К відіграє ключову роль в тканинній деструкції, ремоделюванні і деградації хряща.

Катепсин К доцільно визначати для діагностики:

- первинного ОП
- при захворюваннях щитоподібної залози, первинному гіперпаратиреоїдизмі, множинній мієломі, злоякісних новоутвореннях
- запальних захворюваннях кістково-м'язової системи (поліартрит, ревматоїдний артрит, хвороба Педжета)
- оцінки ефективності остеотропної терапії

Гіалуронова кислота

Гіалуронова кислота (НА, гіалуронат) - це глікозаміноглікан, високомолекулярний полісахарид з нерозгалуженим основним ланцюгом. НА продукується фібробластиами та іншими клітинами сполучної тканини. НА виконує структурну функцію в сполучнотканинному матриксі (протеоглікани) і бере участь в різних міжклітинних взаємодіях. НА широко розповсюджена в організмі і може виявлятися у вільному вигляді у сироватці крові або синовіальній рідині. У сироватці крові час напівжиття молекули НА становить близько 5-6 хвилин.

Визначення НА допомагає оцінити ступінь пошкодження хряща. Рівень НА в сироватці крові може підвищуватися при цирозі печінки.

Матриксні металопротеїнази

Матриксні металопротеїнази (MMPs) відносяться до сімейства цинк- і кальційзалежних ендопептидаз, що впливають на метаболізм компонентів екстрацелюлярного матриксу. MMP-1 (інтестинальна колагеназа) синтезується фібробластиами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, ендотеліальними клітинами і остеобластиами. MMP-1 бере участь у деградації колагенових фібрил в процесі ремоделювання екстрацелюлярного матриксу. Якщо катепсин К відщеплює N-кінцеву ділянку колагену, то MMP утворює в зоні резорбції кістки великі фрагменти, що складаються з двох C-телопептидів однієї молекули колагену I типу, спіралеподібного сегмента іншої молекули колагену і поперечної піридинової зшивки між ними. Ці фрагменти, позначені СТх-MMP, потрапляють у кров і потім виводяться із сечею. Проте їх структура нестабільна і руйнується під дією катепсину К, а також протеолітичних ферментів в судинному руслі, в результаті чого в кровотоці циркулюють різні фрагменти C-телопептиду.

MMPs відіграють важливу роль у фізіологічних і патологічних процесах, включаючи ембріогенез, тканинне ремоделювання, загоєння ран, запалення, ревматоїдний артрит, остеоартрит, рак та інші.

Контрольні питання

до розділу «Кісткова і рухова система»:

1. Перерахуйте методи досліджень метаболічних захворювань скелета.
2. Опишіть процес кісткового ремоделювання та назвіть механізми його регуляції.
3. Дайте визначення остеопорозу. Які фактори ризику його розвитку?
4. Особливості перебігу остеопорозу у жінок та чоловіків.
5. Які причини розвитку вторинного остеопорозу?

6. Інструментальні методи дослідження кістково-м'язової системи. Перерахуйте переваги та недоліки кожного методу.

7. Назвіть маркери кісткового метаболізму. З якою метою проводиться їх визначення?

8. Перерахуйте маркери формування кісткової тканини.

9. Перерахуйте маркери резорбції кісткової тканини.

10. Охарактеризуйте зміни маркера резорбції кісткової тканини СТх у жінок в період менопаузи.

11. Яке значення має динамічне визначення рівня СТх?

12. Значення системи RANKL/RANK/ OPG у регуляції остеокластогенезу.

13. Дайте визначення таргетної терапії.

14. Від чого залежить маса кістки?

15. Дайте визначення остеоартрозу.

16. Перерахуйте маркери, які доцільно визначати при остеоартрозі.

17. Які гормони регулюють фосфорно-кальцієвий обмін?

18. Фізіологічна роль паратгормону на стан кісткової тканини.

19. Шляхи забезпечення організму вітаміном D.

20. Яку форму вітаміну D рекомендовано визначати для оцінки вітамін-D-статусу?

21. Біологічні ефекти D-гормону.

22. Роль вітаміну D у розвитку структурно-функціональних змін кісткової тканини.

23. Роль вітаміну D в патогенезі розвитку захворювань серцево-судинної, імунної систем, онкологічної патології та інш.

24. Причини виникнення недостатності та дефіциту вітаміну D.

25. Фізіологічна роль кальцитоніну у функціонуванні кістково-м'язової системи.

Тести до розділу «Кісткова і рухова система»:

1. Початковою подією в кістковому ремодельованні є момент, коли:

- A. Остеокласти, виділяють лізосомальні ферменти
- B. Синтез і секреція протеїнів кісткового матриксу
- C. Мієлінізація матриці кальцій-фосфорними солями
- D. Синтез колагену
- E. Вірної відповіді немає

2. Дефіцит естрогенів сприяє:

- A. Продукції остеобластами фактора, що стимулює активність остеокластів і їх диференціювання
- B. Підвищенню синтезу колагену
- C. Продукції остеокластами фактора, що стимулює активність остеокластів і їх диференціювання
- D. Деформації кісток скелета
- E. Підвищення мінеральної щільності кісток

3. В яких цілях використовують рентгенівську денситометрію?

- A. Для проведення кількісного визначення показників кісткової щільності в різних ділянках скелета
- B. Для скринінгового дослідження осіб з імовірністю кісткової патології
- C. Для оцінки гормонального статусу хворих
- D. Для визначення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини
- E. Для визначення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини та оцінки гормонального статусу хворих

4. Визначення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини не дозволяє:

- A. Оцінити стан кістки
- B. Встановити швидкість обмінних процесів в кістковій тканині

- C. Встановити швидкість темпів спонтанної втрати кісткової маси
D. Визначити точну причину резорбції кісткової тканини
E. Вірної відповіді немає
5. Для чого використовують маркери резорбції кістки?
A. Для діагностики та моніторингу лікування
B. Для оцінки гормонального статусу хворих
C. Для виявлення факторів ризику
D. Правильної відповіді немає
E. Все перераховане правильно
6. Де визначаються маркери резорбції кістки?
A. В сечі або в сироватці крові
B. В синовіальній рідині
C. В лікворі
D. Все перераховане вірно
E. В спинномозковій рідині
7. Чим супроводжується первинний ОП?
A. Підвищенням рівня С-телопептиду колагену I типу.
B. Зниженням рівня спірального пептиду (Helical peptide)
C. Підвищенням остеокальцину
D. Все перераховане
E. Вірно A та C
8. Яку назву має активна форма вітаміну D:
A. 7-дегідрохолестерол
B. 25-гідроксихолекальциферол
C. Ергокальциферол
D. 1,25-дигідроксихолекальциферол
E. Холекальциферол
9. Яке значення рівня вітаміну D у сироватці крові визначається як недостатність вітаміну D:
A. Нижче 20 нг/мл
B. Нижче 10 нг/мл
C. 20 – 30 нг/мл
D. Більше 30 нг/мл
E. Більше 150 нг/мл
10. Яке значення рівня вітаміну D у сироватці крові визначається як важкий дефіцит вітаміну D:
A. Нижче 20 нг/мл
B. Нижче 10 нг/мл
C. 20 – 30 нг/мл
D. Більше 30 нг/мл
E. Більше 150 нг/мл
11. У разі недостатності та дефіциту вітаміну D підвищується синтез та секреція:
A. Паратгормону
B. Інсуліну
C. Реніну
D. Кортизолу
E. Адреналіну

12. Яку форму вітаміну D необхідно визначати у сироватці крові для оцінки вітамін-D-статусу:

- A. 7-дегідрохолестерол
- B. 25-гідроксихолекальциферол
- C. Ергокальциферол
- D. 1,25-дигідроксихолекальциферол
- E. Холекальциферол

Відповіді до тестів до розділу «Кісткова і рухова система»: 1-A, 2-A, 3-A, 4-D, 5-A, 6-A, 7-A, 8-D, 9-A, 10-B, 11-A, 12-B.

Ситуаційна задача до розділу «Кісткова і рухова система»:

Пацієнтка К. 56 років скаржиться на наявність постійного болю у попереку, тазових кістках, м'язову слабкість, зниження зросту більш як на 3 см протягом останніх 4-х років. З анамнезу відомо, що 2 роки тому пацієнтка мала перелом дистального відділу правої променевої кістки, початок менопаузи у 46 років, у зв'язку з оперативним втручанням (екстирпація матки з придатками з приводу злоякісного новоутворення). Із сіменого анамнезу мати жінки мала перелом стегнової кістки. ІМТ – 32,7 кг/м².

- 1. Попередній діагноз.
- 2. План обстеження.
- 3. Назвіть найбільш ймовірні клінічні фактори ризику, які можуть спричинити зниження міцності кісток.

Відповідь до ситуаційної задачі:

1. Постменопаузальний остеопороз, що обумовлений хірургічною менопаузою (екстирпація матки з придатками). Перелом променевої кістки в анамнезі. Компресійні переломи поперекових хребців?

- 2. План обстеження:
 - визначення рівня загального та іонізованого кальцію, фосфору, паратгормону, рівня 25(OH)D, СТх та остеокальцину;
 - визначення мінеральної щільності кісткової тканини (рентгенівська або ультразвукова денситометрія);
 - рентгеніське дослідження або компютерна томографія поперекового відділу хребта
- 3. Фактори ризику:
 - зниження зросту більше 3 см;
 - наявність перелому променевої кістки в анамнезі;
 - наявність перелому стегнової кістки у матері;
 - рання, хірургічно обумовлена менопауза (екстирпація матки з придатками);
 - ожиріння (32,7 кг/м²).

Література до розділу «Кісткова і рухова система»:

- 1. Остеопороз: епидемиологія, клініка, діагностика, профілактика и лечение / Под ред. Н. А. Коржа, В. В. Поворознюка, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. — Харьков: Золотые страницы, 2002. — 648 с.
- 2. Домбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову. EULAR Publishers. Basle 1996; 140
- 3. Поворознюк В. В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): в 4-х томах / В. В. Поворознюк – К. : ВПЦ «Експрес», 2014.
- 4. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епидемиологія, діагностика, профілактика та лікування / В. В. Поворознюк, П. Плутовський, Н. І. Балацька [та співавт.] – К. : ВПЦ «Експрес», 2014. – 250 с.
- 5. Ярмолинская М.И. Постменопаузальный остеопороз. Клиника, диагностика, профилактика, лечение: учеб. пособ. / М.И. Ярмолинская. – М. : Издательство «Серебряные нити», 2014. – 60 с.
- 6. Лесняк О.М. Остеопороз: руководство для врачей / О.М. Лесняк – М. : Издательство: Гэотар-Медиа , 2016. – 464с
- 7. Яблучанский Н. И., Лисенко Н. В. Остеопороз. В помощь практическому врачу,

Харьков: ХНУ, 2011. — 172 с.

8. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., Орлик Т.В., Нишкумай О.И., Дзерович Н.И., Балацкая Н.И. //Остеопороз в практике врача-интерниста. – К., 2014.

9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1153–1158.

10. Методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику / П. Плутовські, Поворознюк В.В. та ін // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2015. - № 7. - С. 113-119.

11. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. — Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2013. — 53 p.

12. Лесняк О. М., Баранова И. А., Торощова Н. В. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин старше 18 лет. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу, Российского респираторного общества и Ассоциации ревматологов России. — Ярославль: ИПК «Литера», 2013. — 48 с.

13. Лесняк О.М. Остеопороз. Краткое руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 222 с

14. Kanis J. A., Burlet N., Cooper C. et al. European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women // *Osteoporos Int.* — 2008. — № 19. — P. 399–428.

15. Поворознюк В. В. Менопауза и костно-мышечная система / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева – К. : «ВПЦ Экспрес», 2004. – 347 с.

16. Поворознюк В.В., Бінклі Н., Дзерович Н.І., Поворознюк Р.В. // Саркопенія. – К., ПАТ «Віпол», 2016 – 180

17. Лелевич С.В. Клиническая лабораторная диагностика. Учебное пособие / С.В. Лелевич, В.В. Воробьева, Т.Н. Гриневич – М. : издательство «Лань», 2016. – 168 с.

18. Бауман В.К. Биохимия и физиология витамина D / В.К. Бауман: - Рига «Зинатне», 1989. – С. 480

19. Дедов И.И., Рожинская Л.Я. Мокрышева Н.Г., Васильева Т.О. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза. *Остеопороз и остеопатии* 2010;1:13—18.

20. Cox G., Einhorn T. Tsioupis A.C., Giannoudis P.V. Boneturnover markers in fracture healing // *J. Bone Jnt. Surg* — 2010. — V. 92-B, Iss. 3 — P. 329–334.

21. Маркеры костного метаболизма и их роль в клинической практике / А.И. Москалец, О.С. Бондарук, О.В. Щербина // *Лабораторная диагностика.* - №1 (59). – 2012. – С. 67-72

22. Underestimated Fracture Probability in Patients With Unilateral Hip Osteoarthritis as Calculated by FRAX / N. Setty [et al.] // *J. Clin. Densitom.* – 2011. – Vol. 14, N 4. – P. 447–452.

23. Романов Г.Н. Современные проблемы возраст-ассоциированных заболеваний: остеоартроз и остеопороз / Г.Н. Романов., Э.В. Руденко // *Медицинские новости.* – №8. - 2012. – С. 26-29

24. Osteoporosis: Fragility Fracture Risk: Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. National Clinical Guideline Centre (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Aug. (NICE Clinical Guidelines, No. 146.)

25. Fractures (Non-Complex): Assessment and Management. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Feb. (NICE Guideline, No. 38.)

26. Falls: Assessment and Prevention of Falls in Older People. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2013 Jun. (NICE Clinical Guidelines, No. 161.)

27. Ralston S. fraser J. Diagnosis and management of osteoporosis. *Practitioner.* 2015;259(1788):15–9.

28. Meeta, Harinarayan C V, Marwah R, Sahay R, Kalra S, Babhulkar S. Clinical practice guidelines on postmenopausal osteoporosis: An executive summary and recommendations. *J Midlife Health [Internet].* travanj 2013.

29. Ensrud K.E., Crandall C.J. Osteoporosis /*Ann Intern Me*// 2017 Aug 1;167(3):ITC17-

ITC32. doi: 10.7326/AITC201708010. Review. Erratum in: Ann Intern Med. 2017 Oct 3;167(7):528.

30. <https://biochemmack.ru/>

Робота надійшла до редакції 15.05.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

David Lucas, Lygia T. Budnik, Xaver Baur. **Exposure to fumigants in containers: a questionnaire assessment on 125 French dockers.** French Society of Maritime Medicine, Brest, France; Translational Toxicology Unit, Institute for Occupational and Maritime Medicine, University Medical Centre Hamburg Eppendorf, Hamburg, Germany; European Society for Environmental and Occupational Medicine, Berlin, Germany **Abstract. Background:** Cases of intoxications to gas from container's atmosphere have been described. For diagnosis, Fum Ex 2 questionnaire has been developed by the European Society for Environmental and Occupational Medicine. **The aim** of this study was to enhance knowledge on health effects of toxic substances in containers and to validate this questionnaire in medical follow-up and diagnosis. **Materials and methods:** In 2014, 125 French dockers answered the questionnaire in a face-to-face interview. Results: 83.5% declared no exposure to fumigants or pesticides. Most frequently declared symptoms were fatigue and neurological disorders for dockers and respiratory irritation for refrigeration technicians. Only 28 workers wore regularly individual protection equipment. **Conclusions:** A "healthy worker" effect could explain low level of symptoms. Fum Ex 2 questionnaire is relevant for diagnosis. Workers in all steps of the logistic transport chain and consumers are exposed to containers' atmosphere. (*Int Marit Health 2019; 70, 4: 195–201*)

Morten Nordmo¹, Olav Kjellevoid Olsen², Jørn Hetland³, Roar Espevik⁴, Arnold Bastiaan Bakker⁵, Ståle Pallesen³. **Daily sleep quality and naval work performance: the role of leadership.** ¹Department for Psychosocial Science, University of Bergen, Norway ²University of Bergen, BI Norwegian Business School, Norway ³University of Bergen, Norway ⁴Royal Norwegian Naval Academy, Norway ⁵Erasmus University Rotterdam, University of Johannesburg, South Africa. **Abstract. Background:** Poor sleep is a growing concern in naval settings. Previous research has demonstrated that both civilian and military naval work strains sleep quality as well as a negative relationship between sleep quality and crew work performance. Variables moderating this relationship, such as leadership are of interest. **Materials and methods:** The present paper investigates how sailors' daily variations in sleep quality influence self-rated naval work-performance and interacts with perceived daily transformational leadership during a 30-day naval training mission. **Results:** Using multi-level analysis, we found significant positive main effects of sleep quality and transformational leadership on naval work performance. Transformational leadership moderated the sleep quality-work performance link. Individuals who experienced higher levels of leadership were less prone to reductions in performance after poor sleep. **Conclusions:** Overall, the results suggest that leadership can partly negate some of the reduction in performance that often accompanies poor sleep, and that leadership becomes more important as the crew becomes sleepier. (*Int Marit Health 2019; 70, 4: 202–209*)

Henrik Lyngbeck Hansen¹, Glenda Canlas². **Basic differences in the health profile between seafarers from the Philippines and Denmark.** ¹Greenland Health Authorities, Nuuk, Greenland ²Halcyon Marine Healthcare Systems, Manila, Philippines **Abstract. Background:** Seafarers in international trade are today recruited world-wide based on qualifications and costs. Health is another aspect. In this study, two cohorts of seafarers from the Philippines and Denmark undergoing pre-employment health examinations were compared. **The purpose** is to investigate differences in the outcome of the examinations and compare basic parameters. **Materials and methods:** Two cohorts of equal number of seafarers from the Philippines and Denmark were established. A total of 9,654 consecutive health examinations at a large clinic in the Philippines were compared with a group with the same size examined in a number of clinics in Denmark. The Filipino seafarers were screened according to different company standards whereas the Danish seafarers were examined according to statutory standards. **Results:** The age structure was different. Only 18% of seafarers from the Philippines were 45 years of age or above whereas almost 43% of the Danish seafarers were in this age category. Obesity was frequent in both cohorts although depending on the standard used as reference. Extreme obesity (body mass index, above 35) was 10 times more frequent among the Danish seafarers. A total of 4.4% of the Filipino seafarers were declared unfit whereas only 0.5% were found unfit among the Danish seafarers.

Among the latter, 5.2% were found fit with limitations, which is a category not used in the Philippines. **Conclusions:** The two groups are inhomogeneous and the health examinations the seafarers underwent differ. Comparisons should be done with caution. The difference in the age distribution of the two groups of seafarers is important factor due to the strong impact of age on health. Obesity was of major concern in both groups, although there were more with severe overweight and especially with extreme overweight among the Danish seafarers. Smoking frequency seems to be on the same level. (*Int Marit Health* 2019; 70, 4: 210–215)

Ajit C. Kulkarni. **Medical evacuation on high seas.** Medical Centre, Mumbai, India
Abstract A previously healthy Indian male seafarer aged 34 years, presented with vague perianal symptoms to the Master on a Very Large Crude Carrier (VLCC) in the Pacific Ocean. Over a few days, his condition deteriorated, and the company's medical consultant ashore, based on telephonic consultation, transmitted information and photos, diagnosed the condition as a life threatening case of Fournier's gangrene. The ship was then almost 1140 nm from the port. The consultant instructed the Master to intensify antibiotic treatment and started necessary procedures for an urgent complex medevac. Arranged by the United States Coast Guard, it involved deployment of two helicopters, two fixed wing aircrafts and an air tanker. Helicopters needed to be refuelled mid-air to increase their range of operations. Rendezvous point was 478 nm from Santa Barbara, California. 3½ hours after lift off from the vessel, the helicopter landed at Santa Barbara airport and the patient was transported to hospital. State-of-the-art treatment ashore preserved both testicles and after long term recovery the seafarer was again fit for ship duty. (*Int Marit Health* 2019; 70, 4: 216–219)

Jean Christophe Fimbault¹, Jean Marc Le Gac², Bruno Barberon¹, Vincent Lafay¹, Jean Pierre Auffray.**Medical kit for single-handed offshore yacht races.** ¹Société Française de Médecine Maritime, France ²Lorient Mer Santé-c3S, Groupe Hospitalier de Bretagne Sud, Lorient, France. **Abstract. Background:** The medical kit is the basis of medical support in maritime environment; it is defined by international or national regulations and guidelines. For offshore races, rules and recommendations are proposed by national or international sailing federations. Sailing and racing offshore alone presents specificities that sometimes make it difficult to apply the usual recommendations. The epidemiology of single-handed offshore race is dominated by traumatic risks. Medical events are relatively rare because competitors are high-level athletes, generally young and subject to complete medical assessments. The scarcity of available scientific data makes it necessary to choose appropriate methods for developing recommendations. **The purpose** of this work is to propose a medical kit adapted and applicable to these situations. **Materials and methods:** The method used was that of "Professional recommendations by formal consensus of experts" derived from the Rand/UCLA method. After a critical analysis of the literature, a panel of 19 experts having expertise in medicine in maritime environment was gathered from various medical specialties (cardiologist, internist, intensivist and emergency physician, ear-nose-throat physician and general practitioner) and from varied medical activities. They had not declared any direct conflict of interest. **Results:** A medical kit proposal has been developed. The choice of drugs was based on the analysis of the epidemiology of medical events observed during the last offshore races. The experts' choice was to reduce the quantity of medication and medical devices in order to limit the risk of confusion of medicines and dosages. Drugs with significant side effects or requiring third party monitoring have been removed. Medical devices designed to do an intervention impossible to perform on oneself have also been eliminated. **Conclusions:** Solo sailing remains a marginal maritime activity with specific risks. The development of single-handed races requires an adaptation of medical support through the development of a specific medical kit and adapted training. The formalised consensus of experts seems to be an appropriate method for developing recommendations in the field of maritime medicine. (*Int Marit Health* 2019; 70, 4: 220–225)

Paul Ahoumènou Ayelo¹, Brice Lodde². **Health status of a sample of Beninese seafarers examined on the occasion of medical fitness for work at sea.** ¹Department of Occupational Medicine, Faculty of Health Sciences of Cotonou, University of Abomey-Calavi, Benin, France ²Department of Occupational Medicine, University of Western Brittany, Brest, France. **ABSTRACT Background:** In view of the considerable risks involved in maritime work, the

medical fitness of seafarers is of paramount importance. A study carried out in May 2018 in Benin made it possible to describe the health profile of seafarers who received a medical examination before boarding and to identify the diseases likely to hinder their medical aptitude for this profession. **Materials and methods:** This is a retrospective cross-sectional study that was based on 125 medical files registered from 2013 to 2017 and selected on the basis of the criteria of completeness, readability and non-overload of the entries. **Results:** The results showed that more than half (63.2%) of the seafarers in our series are over 40 years old. The prevalence of high blood pressure was 28.4% in the seafarer population. Obesity was detected in 21.5% of subjects. Of the moderate cases of hearing loss found, 4 out of 5 worked at the machine station. The unrestricted fitness level was 86.4%. One (0.8%) case of physical restriction and 12.8% of cases of mandatory wearing of medical glasses at work were reported. The “healthy worker effect” may underestimate the risk of marine activity to the health of seafarers when referring to the general population. **Conclusions:** The study provides opportunities to improve the seafarers’ health situation in accordance with international provisions such as the Maritime Labour Convention, 2006 (MLC, 2006) ratified by Benin in June 2011. (*Int Marit Health* 2019; 70, 4: 226–231)

Leyla Tavacıoğlu1, Umut Taç2, Özge Eşkil, Neslihan Gökmen1. **Burnout and job satisfaction among Turkish oceangoing seafarers.** 1Istanbul Technical University, Sahil Cad. Tuzla, Istanbul, Turkey 2Namık Kemal University Vocational College of Social Sciences, Turkey. **ABSTRACT Background:** Seafaring includes a great variety of stressors that may let seafarers suffer from burnout syndrome. Job satisfaction is one of the most important factors affecting burnout. **This study aims** to determine the factors that affect job satisfaction and burnout levels of Turkish oceangoing seafarers who work actively on Turkish flagged ships. **Materials and methods:** The questionnaire was applied to participants in a face-to-face mode or by e-mail. The first part of the questionnaire consisted of 12-item which included socio-demographic and health-related information. Thus, according to their health status and socio-demographics, seafarers were classified and their impact on job satisfaction and burnout were examined by nonparametric comparison of multivariate samples analysis. Maslach Burnout Inventory (MBI; 22 items) and Minnesota Satisfaction Questionnaire (MSQ; 20 items) were used. Spearman’s rho correlation analysis was used to determine the relationship between the sub-factors of the scales. 203 seafarers, 133 of them deck/engine cadets and 186 of them working on deck, aged 18–60 years participated in the study. **Results:** Negative correlation between job satisfaction and burnout was found by correlation analysis. Department and happiness while working on board were found as common important factors that vary according to both job satisfaction and burnout. According to these parameters, job satisfaction increased while burnout decreased or vice versa in both deck and engine and total. **Conclusions:** According to the results, it was determined that deck officers are more prone to high burnout levels and low job satisfaction levels than the engine department. In addition, the results show that as happiness increases, job satisfaction increases and burnout decreases. (*Int Marit Health* 2019; 70, 4: 232–238)

Małgorzata Michalska, Katarzyna Zorena, Maria Bartoszewicz Department of Immunobiology and Environment Microbiology, Faculty of Health Sciences, Medical University of Gdansk, Poland **Analysis of faecal bacteria isolated from air and seawater samples following an emergency sewage discharge into the Gulf of Gdansk in 2018 — preliminary study.** **ABSTRACT Background:** Knowing the numbers of bacteria in coastal atmospheric air as well as in coastal waters significantly contributes to a better understanding of the processes affecting the health of people who stay temporarily or permanently in areas where the synergistic effect of the atmospheric conditions and the aquatic environment on a human body is particularly strong. **Materials and methods:** Seawater and air samples were collected from 22 May to 22 July 2018 in the seaside towns of Hel, Puck, Gdynia, Sopot, Gdansk-Brzezno, all located along the Gulf of Gdansk. The number of psychrophilic, mesophilic as well as coliform bacteria and *Escherichia coli* was determined in both the water and the ambient air samples. In total, 232 seawater and coastal air samples were collected for the study purposes. **Results:** The study showed a deterioration of coastal waters and atmospheric air in the Gulf of Gdansk which may have resulted from an increase of potentially pathogenic mesophilic bacteria following the emergency discharge of raw sewage from the Gdansk-Wschod wastewater plant. **Conclusions:** An increase in the number of coliform bacteria and *Escherichia coli* in the seawater and in the air across the Gulf

of Gdansk is related to the emergency sewage discharge. (*Int Marit Health 2019; 70, 4: 239–243*)

Agnieszka Fedor¹, Ignacy Bojanowski¹, Krzysztof Korzeniewski^{2, 3} ¹Students' Scientific Circle of Travel Medicine, Medical University of Warsaw, Poland ²Department of Epidemiology and Tropical Medicine; Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland ³Polish Society of Maritime, Tropical and Travel Medicine, Gdynia, Poland. **Gastrointestinal infections in returned travelers.** **ABSTRACT** Gastrointestinal infections are one of the most frequent medical conditions diagnosed in patients who travel to tropical or subtropical destinations. The most common disorder occurring in up to 60% travelling people is travelers' diarrhea (TD). The illness is defined as a minimum of three loose stools within 24 hours; in most cases TD is caused by the enterotoxigenic *Escherichia coli*. Its symptoms usually persist for 4–5 days and resolve spontaneously or on self-administered empirical antimicrobial therapy, but in case of an invasive infection, it is necessary to seek medical care. As most tourists travel for 1–2 weeks, the disease often persists or develops upon return; therefore, it is important to raise awareness of TD's clinical features and treatment options among physicians from travelers' home countries unaccustomed to this health problem. Another issue, which is gaining more and more importance in recent years, is post-infectious irritable bowel syndrome, a chronic disturbance affecting up to 17% of patients, who have had travelers' diarrhea. This review aims to promote prophylaxis of gastrointestinal disorders and to extend knowledge about their after-effects in returned travelers. (*Int Marit Health 2019; 70, 4: 244–251*)

Katarzyna Sikorska Department of Tropical and Parasitic Diseases, Institute of Maritime and Tropical Medicine, Faculty of Health Sciences with Institute of Maritime and Tropical Medicine, Medical University of Gdansk, Gdynia, Poland. **Coronavirus Disease 2019 as a challenge for maritime medicine.**

Eilif Dahl Department of Occupational Medicine, Norwegian Centre for Maritime and Diving Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway. **Coronavirus (Covid-19) outbreak on the cruise ship Diamond Princess.** COVID-19, guests and crews of cruise: observation on Thai citizens Sora Yasri¹, Viroj Wiwanitkit^{2, 3} ¹KMT Primary Care Centre, Bangkok, Thailand ²Dr DY Patil University, Pune, India (honorary professor) ³Hainan Medical University, Haikou, China (visiting professor)

Tim Carter¹, Ann John², John G. Williams², Stephen E. Roberts² ¹Norwegian Centre for Maritime and Diving Medicine, Haukeland University Hospital, Norway ²Medical School, Swansea University, Swansea, United Kingdom. **Suicide, fatal injuries and drowning among the crews of United Kingdom and Bermuda registered cruise and passenger ships from 1976 to 2018.** **ABSTRACT Background:** Little has been reported about mortality among crews in passenger shipping. **The aim** of the study was to determine the detailed causes and circumstances of deaths from unnatural causes among crews employed in United Kingdom (UK) and Bermudan registered passenger shipping, their trends, how they relate to the type of passenger ship and crew rank and to discuss preventative measures. **Materials and methods:** A longitudinal study from 1976 to 2018, based on reviews of marine accident investigation reports, death inquiry files, cruise shipping websites and online searches. **Results:** One hundred and forty crew fatalities in UK (127) and Bermudan (13) passenger ships were identified: from accidents and drowning (91), suicides and disappearances at sea (38), homicide, other and unexplained causes (11). Over the 43-year study period, a reduction in mortality (per 1000 ship-years) from accidents and drowning was identified (mean annual reduction: 4.3%; 95% confidence interval: 2.1–6.5%) but no significant reduction for suicides and disappearances at sea (annual reduction: 1.2% confidence interval: –1.3% to +3.7%). Most suicides and disappearances (70%) were among customer service staff and, of 19 employed on large cruise ships, most (79%) were non-Europeans. **Conclusions:** The number of suicides and probable suicides is a cause for concern, especially among customer service staff on cruise ships. These findings indicate the need for interventions to reduce suicide risks. Further studies are needed to improve the targeting of interventions. These will need both to analyse the circumstances of individual deaths and derive suicide rates according to rank, department and nationality, based on reliable population denominators. (*Int Marit Health 2020; 71, 1: 12–19*)

Key words: suicides, fatal accidents, cruise ships, passenger ferries, seafarers

Pierre Lafère^{1, 2, 3}, Yann Gatzoff⁴, François Guerrero², Steven Provyn^{3, 5, 6}, Costantino Balestra^{3, 5, 6, 7} ¹Department of Anaesthesiology, Erasme University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium ²ORPHY Laboratory EA4324, Université de Bretagne Occidentale, Brest, France ³Environmental, Occupational, Ageing (Integrative) Physiology Laboratory, Haute Ecole Bruxelles-Brabant (HE2B), Brussels, Belgium ⁴Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland ⁵Anatomical Research Training and Education (ARTE), Vrije Universiteit Brussel (V.U.B.), Brussels, Belgium ⁶Anatomical Research and Clinical Studies (ARCS), Vrije Universiteit Brussel (V.U.B.), Brussels, Belgium ⁷Motor Sciences, Université Libre de Bruxelles (U.L.B.), Brussels, Belgium. **Field study of anthropomorphic and muscle performance changes among elite skippers following a transoceanic race. Abstract** **Background:** Ocean racing has become increasingly demanding, both physically and psychologically. **The aim** of the study was to assess global changes after a transoceanic race. **Materials and methods:** Eight male sailors were evaluated pre- and post-race through anthropometric measurements (weight, skinfold, girth at different level and estimated body fat percentage), multifrequency tetrapolar bioelectrical impedance, muscular performance, visual analogic scale for perceived fatigue and Critical Flicker Fusion Frequencies for cerebral arousal. **Results:** Compared to pre-race values, a significant decrease in body weight ($-3.6 \pm 1.4\%$, $p = 0.0002$) and body composition with reduction of body fat percentage ($-15.1 \pm 3.5\%$, $p < 0.0001$) and fat mass ($-36.4 \pm 31.4\%$, $p = 0.022$) was observed. Muscle performance of the upper limb was preserved. In the lower limb, monohulls skippers showed a significant reduction of jump height ($-6.6 \pm 4.8\%$, $p = 0.022$), power ($-11.7 \pm 7.3\%$, $p = 0.011$) and speed ($-14.6 \pm 7.4\%$, $p = 0.0006$) while a multihulls skipper showed a gain in speed ($+0.87\%$), power ($+8.52\%$), force ($+11\%$) resulting in a higher jump height ($+1.12\%$). These changes were inversely correlated with sea days (Pearson r of -0.81 , -0.96 and -0.90 , respectively, $p < 0.01$). **Conclusions:** Changes in body weight and composition are consistent with previous data indicating a probable negative energy balance. The main finding demonstrates a difference in muscular conditioning between upper and lower limbs that might be explained by differential workload related to boat architecture (trampolines) or handling. (*Int Marit Health* 2020; 71, 1: 20–27)

Key words: anthropometry, skinfold thickness, impedance, bioelectrical, weight loss, flicker fusion

Costas Tsiamis, Georgia Vrioni, Athanassios Tsakris Department of Microbiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece. **Lessons from a historic example of diving safety rules violation: the case of Greek sponge divers. Abstract** This study presents a historical example of systematic safety rules violations by professional sponge divers in Greece during the early 20th century. In light of absolute unaccountability in favour of economic competition and in the absence of state oversight, the profession of sponge diving had developed into a deadly undertaking. The study is based on a report compiled by Professor of Hygiene and Microbiology Konstantinos Savvas, which was addressed to the Ministry of Marine Affairs. Savvas' report rested on data concerning hospitalised divers derived from the medical records of warship 'Kriti' (Crete), which escorted groups of Greek fishing vessels to four of their expedition in the Mediterranean over the period 1900–1903. Although the events explored herein took place at a time much different from the modern era with its numerous advancements in hyperbaric medicine, enhanced divers' professionalism and the establishment of labour rights and strict safety regulations, we should not overlook the human factor of professional exploitation that leads to the violation of safety rules. On the other hand, supervisory authorities entrusted with the responsibility of overseeing professional activities ought to be vigilant on a constant basis, especially in times of economic crisis that may lead to lax state functioning. (*Int Marit Health* 2020; 71, 1: 28–33)

Key words: decompression sickness, Greece, history, Konstantinos Savvas, sponge diving

Vsevolod Rozanov Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation **Mental health problems and suicide in the younger generation — implications for prevention in the Navy and merchant fleet. Abstract** Psychologists and psychiatrists worldwide are expressing concerns regarding the growing prevalence of mental health problems and the incidence of suicide in young adults. The reasons are seen in the extremely high tempo of social changes, information pressure, and values evolution in the younger generations, which are exposed

to growing inequalities, loneliness and lack of social support. Poverty, social isolation, consumerism, hedonism, and unrealistic expectations of the future generate in the vulnerable part of the young adults inevitable frustrations, which give way to depression, anxiety, addictions, and suicide. This creates additional risks for the situation on board ships, both military and merchant, and requires greater efforts during pre-admission selection and in the course of the service or voyages. Suicides in the Navy are better registered than in the cargo fleet and are lower than in the same age and gender groups from the general population, and usually lower than in other types of forces. Data on suicides in the civilian maritime sector are less conclusive, but suggest it as a growing problem, especially considering stress on board. Recent studies revealed quite a lot of mental health problems in the merchant fleet crews, including depression, anxiety, and suicidal thoughts. Among the reasons such factor as “flag of convenience” strategy that implies lower standards, recruiting of the less trained and lower-paid workforce, multinational and multilanguage rotating crews, higher workload and stress and insufficient level of the pre-employment medical examination are mentioned. Recent trends in the mental health of the youth demand higher awareness both in the military ships and in the merchant fleet. We consider that more education and training aimed at mental health problems identification and stress-resilience promotion are needed both for the military and civilian staff on board. Better education of the whole personnel and “healthy ship” approach (better recognition of the crew members’ needs, attention to mental health problems, nutrition, physical activity, etc.) may be applied both for the Navy and merchant fleet. (*Int Marit Health 2020; 71, 1: 34–41*)

Key words: mental health problems, suicides, young adults, suicide prevention, Navy, merchant fleet

S. Boniface¹, Neal Sikka¹, Nicholas Page, Asi Peretz, Hamid Shokoohi^{1, 2} ¹The George Washington University, Washington, DC, United States ²Massachusetts General Hospital, Boston, MA, United States. **A cruise ship emergency medical evacuation triggered by handheld ultrasound findings and directed by tele-ultrasound Keith.** **ABSTRACT** Cruise ships travel far from shoreside medical care and present a unique austere medical environment. For the cruise ship physician, decisions regarding emergency medical evacuation can be challenging. In the event that a passenger or crew member becomes seriously ill or is injured, the use of point-of-care ultrasound may assist in clarifying the diagnosis and stratifying the risk of a delayed care, and at times expedite an emergent medical evacuation. In this report we present the first case reported in the literature of an emergency medical evacuation from a cruise ship triggered by handheld ultrasound. A point-of-care ultrasound performed by a trained cruise ship physician, reviewed by a remote telemedical consultant with experience in point-of-care ultrasound, identified an ectopic pregnancy with intraabdominal free fluid in a young female patient with abdominal pain and expedited emergent helicopter evacuation from a cruise ship to a shoreside facility, where she immediately underwent successful surgery. The case highlights a medical evacuation that was accurately triggered by utilising a handheld ultrasound and successfully directed via a tele-ultrasound consultation. American College of Emergency Physicians (ACEP) health care guidelines for cruise ship medical facilities should be updated to include guidelines for point-of-care ultrasound, including training and telemedical support. (*Int Marit Health 2020; 71, 1: 42–45*).

Key words: cruise ship medical evacuation, point-of-care ultrasound, ectopic pregnancy, tele-ultrasound

Solveig Boeggild Dohrmann, Kimmo Herttua, Anja Leppin Centre of Maritime Health and Society, Institute of Public Health, University of Southern Denmark (SDU Esbjerg), Esbjerg, Denmark. **Is physical and psychological work stress associated with fatigue in Danish ferry ship employees?** **ABSTRACT Background:** Fatigue is a recognised risk factor for safety in seafaring. While always dangerous, fatigue in ferry shipping is especially hazardous as it may jeopardise passengers’ safety. To counteract fatigue, knowledge on its determinants is important. Little, however, is known on the influence from physical and psychosocial work environment factors within ferry shipping. **The aim** of the study was to investigate the association between work stress in terms of physical stressors, perceived job demands and job control and different dimensions of fatigue among ferry ship employees and to test whether a potential effect of work stress was mediated by sleep satisfaction. **Materials and methods:** The design was cross-

sectional. 193 respondents answered to a self-administered questionnaire including standardised scales, i.e. the Swedish Occupational Fatigue Inventory and the Copenhagen Psychosocial Questionnaire for job demands and control. The association of risk factors with fatigue was determined using hierarchical multiple linear regression analyses. **Results:** Physical work stressors were positively associated with only one of five fatigue subscales: lack of energy. Higher levels of demands were related to more lack of energy, lack of motivation, physical exertion and sleepiness, while more control was related to lesser lack of energy, lack of motivation and sleepiness. No demand-control interaction was found. Effects of demand and control were partly mediated by sleep satisfaction. **Conclusions:** Although limited by its cross-sectional design this study provides support for the independent relevance of demands and control for employee fatigue in ferry shipping and for a mediating role of sleep satisfaction. (*Int Marit Health 2020; 71, 1: 46–55*)

Key words: fatigue, demand-control model, job demands, job control, psychosocial work environment, sleep satisfaction, seafaring, seafarers

Kusnanto Kusnanto¹, La Rakhmat Wabula², Bambang Purwanto³, Hidayat Arifin², Yulia Kurniawati² ¹Department of Fundamental, Medical-Surgical and Critical Nursing, Faculty of Nursing, Universitas Airlangga, Kampus C, Mulyorejo, Surabaya, Indonesia ²Master of Nursing Study Programme, Faculty of Nursing, Universitas Airlangga, Kampus C, Mulyorejo, Surabaya, Indonesia ³Department of Medical Science, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Kampus A, Surabaya, Indonesia. **Safety behaviour and healthy diving: a qualitative study in the traditional diverse fishermen. Abstract Background:** Traditional divers from the Maluku Province of Indonesia have not received formal education and training related to standard diving tools. They only become accomplished at diving generation by generation. The use of non-standard diving tools increases the risk of injury and illness. **This study aimed** to get an overview of the health and safety behaviours of traditional divers. **Materials and methods:** The study was qualitative, involving 15 traditional divers who used compressors for at least 1 year and who'd had decompression sickness and barotrauma as a result of diving. The data was obtained through in-depth interviews, analysed through the Colaizzi method. **Results:** The participants' diving health and safety behaviour is triggered by the perception of the risk of diving. This is supported by the reinforcing social and environmental factors leading to the form of health and safety behaviour when diving. These behaviours include diving without planning, using a compressor, and making "sesajen" (kind of food, leaves, and water that are believed to be a form of surrender to the creator) which is an offering or present to the gods or ancestors. This behaviour causes complaints such as trauma and an increased economic burden. Some participants consider complaints as a threat and plan to stop diving. The participants made a plan before dive and declared that they would change their behaviour to ensure safety. **Conclusions:** Health and safety behaviour related to diving must be socialised and facilitated. The establishment of a divers' community that cares about health and safety behaviour needs to become important as a support system. (*Int Marit Health 2020; 71, 1: 56–61*)

Key words: health and safety behaviours, diving incident, traditional divers

Olaf Chresten Jensen^{1, 3, 4}, Agnes Flores², Fereshteh Baygi¹, Despina Andrioti Bygvraa¹, George Charalambous³ ¹Centre of Maritime Health and Society, Department of Public Health, University of Southern Denmark, Esbjerg, Denmark ²Caja Seguro Social, Rep. of Panamá, Vacamonte, Panama ³Graduate School, Frederick University, Nicosia, Cyprus ⁴School of Medicine, University of Panama. **Follow-up of citations of maritime epidemiological injury studies. Abstract Background:** The article is based on a review and follow-up of the citations of 13 epidemiological studies that aimed to improve maritime health and safety. While it's well-recognised that epidemiology is needed in occupational health and safety, the main research question: "How can epidemiology help workers to return healthy from the sea" was unanswered. **Materials and methods:** The 13 articles were selected as a representative sample of different epidemiological design studies intended to contribute to improving safety management in fishing, merchant shipping and offshore industry. The PubMed, Research Gate, Cochrane-Library and Google Scholar were searched for authors that had cited our articles by using full bibliographic information and the results analysed. **Results:** In all, 213 citation records were identified. After duplicates and records with insufficient information were removed, 123 full-text articles were eligible for evaluation with answers to the research questions: how did other authors use the

studies, how has the injury epidemiology been developed, which recommendations are given for new policies and new studies and how can epidemiology help workers return safe and healthy from the sea? **Conclusions:** The answer to the main research question is yes, epidemiological studies are not only useful but a necessary component by providing the needed evidence for successful prevention programmes. (*Int Marit Health* 2020; 71, 1: 62–70).

Key words: epidemiology, injury, fishing, seafaring, citations, maritime

Richard Pougnet^{1, 2, 3}, Laurence Pougnet^{2, 4, 5}, Jean-Dominique Dewitte^{1, 2, 3}, Brice Loddé^{1, 2, 6}, David Lucas^{1, 2, 6} ¹Centre for Professional and Environmental Pathologies (Centre de Ressource en Pathologie Professionnelle et Environnementale CRPPE), Brest University Hospital (CHRU), Brest, France ²French Society for Maritime Medicine, France ³Laboratory for Studies and Research in Sociology (LABERS), EA 3149, Faculty of Humanities and Social Science (Faculté de Lettres et Sciences Sociales), Victor Segalen, European University of Brest, Brest, France ⁴Medical Laboratory, HIA Clermont-Tonnerre, CC41 BCRM Brest, Brest, France ⁵Host-Pathogen Interaction Study Group (Groupe d'Étude des Interactions Hôte-Pathogène GEIHP), EA 3142, European University of Brest, Brest, France ⁶Optimization of Physiological Regulations (ORPHY), EA 4324, Faculty of Science and Technology, European University of Brest, Brest, France **Temporary and permanent unfitness of occupational divers. Brest Cohort 2002–2019 from the French National Network for Occupational Disease Vigilance and Prevention (RNV3P). Abstract Background:** In France, the monitoring of professional divers is regulated. Several learned societies (French Occupational Medicine Society, French Hyperbaric Medicine Society and French Maritime Medicine Society) have issued follow-up recommendations for professional divers, including medical follow-up. Medical decisions could be temporary unfitness for diving, temporary fitness with monitoring, a restriction of fitness, or permanent unfitness. The aim of study was to point out the causes of unfitness in our centre. **Materials and methods:** The divers' files were selected from the French National Network for Occupational Disease Vigilance and Prevention (RNV3P). Only files with a special medical decision were selected, between 2002 and 2019. **Results:** Three hundred and ninety-six professional divers are followed-up in our centre and 1371 medical decisions were delivered. There were 29 (7.3%) divers with a special medical decision, during 42 (3.1%) medical visit. Twelve (3.0%) had a permanent unfitness. The leading cause of unfitness was pulmonary diseases: emphysema (3), chronic obstructive pulmonary disorder (2), asthma (2). Sixteen (4.0%) divers had temporary unfitness. The leading causes were cardiovascular (4 times) and neurological (6 times). Twelve (3.0%) divers had had at least one decompression sickness. **Conclusions:** Judgments of permanent unfitness for diving were rare (3.0% of divers), but were because of life-threatening disease. Medical follow-up of occupational divers was justified to decrease the risk of fatal event during occupational dives. (*Int Marit Health* 2020; 71, 1: 71–77) **Key words:** diving, occupational medicine, decompression sickness, France, contraindications

Krzysztof Korzeniewski^{1, 2} ¹Department of Epidemiology and Tropical Medicine, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland ²Polish Society of Maritime, Tropical and Travel Medicine, Gdynia, Poland **Eye diseases in travelers. Abstract** Travelling has been growing in popularity over the last several decades. Eye diseases, e.g. decreased visual acuity, inflammatory or degenerative lesions, chronic diseases or eye trauma, affect all groups of travelers. The main risk factors contributing to the manifestation or exacerbation of common ocular diseases include exposure to dry air (inside the airplane cabin or in air-conditioned hotel rooms), exposure to chlorinated or salty water (swimming/bathing in swimming pools or in the sea), and sudden changes in the weather conditions. In addition, travelers to tropical destinations are at risk of ocular diseases which are rarely seen in temperate climate, e.g. onchocerciasis, loiasis, gnathostomiasis, African trypanosomiasis, or trachoma. The most common condition of the eye seen in travelers is conjunctivitis; it may be either of cosmopolitan (bacterial or viral infections, allergic inflammation) or tropical etiology, e.g. arboviral infections (zika, chikungunya). Given the fact that a large proportion of the general population have decreased visual acuity and many of them wear contact lenses rather than glasses, keratitis has become a common health problem among travelers as well; the major risk factors in such cases include sleeping in contact lenses, prolonged exposure to air-conditioning, working with a computer or swimming/bathing in microbiologically contaminated water (e.g. *Acanthamoeba* protozoa). Conditions affecting the cornea, conjunctiva

or lens may also occur due to excessive exposure to solar radiation, especially if travelers wear glasses without a UV protection. (*Int Marit Health* 2020; 71, 1: 78–84).

Key words: eye diseases, travelers, treatment, prevention



06 марта 2020 года исполнилось 80 лет со дня рождения и 45 лет научной и преподавательской деятельности заведующего Научным Центром «Медико-санитарная безопасность технологий морской фумигации и перевозки опасных грузов», руководителя ГЭМП-СПАСС Украинского НИИ медицины транспорта Минздрава Украины, советника директора по научной работе Украинского НИИ морского флота, руководителя Курсов IMO «Морская фумигация грузов» НУ «Одесская морская академия», члена Морского Института Великобритании, академика МАНЭБ, доктора медицинских наук, профессора,
Белоброва Евгения Петровича

Свою трудовую деятельность юбилар начал в сентябре 1958 года, когда после окончания «с отличием» Мореходной школы Военно-Морских Сил в г. Новороссийске, работал в Управлении вспомогательного флота КЧФ матросом-такелажником на плавкране «ПК 84100» по разборке в бухте Казачья линкора «Новороссийск» и матросом-сигнальщиком, котельным машинистом (кочегаром) на танкере «Сейма» (г. Севастополь, 1958-1960). В это время в составе экипажа посетил ряд портов Болгарии, Румынии, Албании. После окончания в 1966 году лечебного факультета Крымского медицинского института (г. Симферополь) в течение более 20 лет (до 1988 года) работал в должности судового врача в отделе судового медперсонала БасСЭС ЧВЗО (г. Одесс), на пассажирских судах «Иван Франко», «Победа», «Аджария» и сухогрузных судах «Суджа», «Ялта», «Иван Коробцов», «Моршанск», а также на судах научно-исследовательского флота «Космонавт Владимир Комаров» и «Юрий Гагарин» Черноморского морского пароходства старшим судовым врачом.

С 1968 по 1971 годы служил корабельным врачом на крейсерах «Михаил Кутузов», «Грозный» и начальником медицинской службы на эсминце «Находчивый» Краснознаменного Черноморского флота в г. Севастополь. В составе экипажей боевых кораблей 150 бригады ПЛО и ПВО КЧФ участвовал в дружественных визитах в Сирию, Болгарию, Алжир, Гвинею. На ЭМ «Находчивый» участвовал в боевых действиях в египетской войне на Средиземноморском театре.

После окончания срочной службы с 1971 по 1982 годы работал врачом – токсикологом в Бассейновой токсикологической лаборатории Черноморско-Азовского водздравотдела. Выполнял большой объём 3-летних работ по токсиколого-гигиеническому обеспечению безопасности водолазных и судоподъёмных работ на затонувшем около г. Одессы т/х «Моздок» с опасными грузами и ядохимикатами (Дуст-ДДТ, орто-нитротолуол. альфанафтамин.), а также захоронении их. Являлся исполнителем ряда научно-исследовательских экспериментальных работ в лабораторных и судовых условиях в рейсах на судах «Иван Коробцов», «Моршанск» по изучению динамики иммунологической реактивности организма моряков в изменяющихся условиях судна при перевозках опасных грузов. Впервые в практике судовой токсикологии и медицины провел в рейсе вокруг Африки исследования с применением лабораторных животных, а также выпустил

инструкцию по устройству, организации и эксплуатации в рейсе вивария на борту судна.

В 1982 году был переведен на должность старшего научного сотрудника в лабораторию судовой токсикологии Всесоюзного НИИ гигиены водного транспорта (ВНИИГВТ). Одним из направлений его исследований являлось изучение воздействия на иммунологическую реактивность моряков вредных факторов в изменяющихся условиях рейса. Был ответственным исполнителем ряда НИР по изучению проблем медико-санитарной, токсикологической и эколого-гигиенической безопасности моряков при перевозке опасных грузов на судах дальнего плавания. В 1984 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме: «Иммунологическая реактивность моряков в условиях дальнего плавания». В 1986 году получил звание «старшего научного сотрудника». С 1985 по 1994 год работал в должности заведующего Лабораторией гигиены и токсикологии опасных и фумигированных грузов ВНИИГВТ. В это время участвовал вместе с учеными Франции, США, Германии, Англии и Швейцарии в международных трансатлантических экспериментальных рейсах на судах балкерного флота «Чусовой», «Ялта», «Механик Петр Килименчук», «Алексей Данченко», «Маршал Гречко». В рейсах впервые проведено моделирование «аварии разрушения трюма с выбросом ядовитого фумигационного газа фосфина и угрозы жизни и здоровью моряков», разработал медико-санитарную математическую модель ликвидации аварии в рейсе, изучал модель нейтрализации препаратов фосфина водой и сжиганием на судне, особенности действия фумигированных грузов на организм моряков. Результаты натуральных исследований по санитарно-химической, токсикологической и эколого-гигиенической безопасности перевозки крупных судовых партий фумигированных фосфином зерновых грузов стали основой докладов и публикаций в материалах международных симпозиумов, конференций и съездов во Франции, Канаде, России, Польше.

В рейсах юбиляр впервые научно обосновал: положения о бесполезности применения воды для обезвреживания фосфинных ядофумигантов на борту судна, требования по обязательному контролю надежности герметизации грузовых трюмов с фумигированными грузами перед рейсом, обязательному обучению дезинфекторов морской фумигации грузов, внедрению новых режимов труда и отдыха экипажей и льготного пенсионного обеспечения моряков при перевозках фумигированных фосфином подкарантинных грузов. Участник арктических научных рейсов на сухогрузе «Капитан Цируль» и танкере «Самбург», рейсов вокруг Европы на судах-химовозах танкерного флота Латвии «Иван Пырьев» и «Михаил Калатозов», а также в научных экспедициях на т/х «Сибирский-22» на реке Енисей на линии Красноярск-Дудинка-Красноярск. Большая работа проведена в научных «огненных рейсах» по научному медико-санитарному, токсикологическому и санитарно-гигиеническому обоснованию льготного обеспечения моряков судов-агломератовозов типа «Макар Мазай» АМП при перевозке раскалённого агломерата в открытых трюмах на линии Камыш-Бурун – Мариуполь.

В 1988 году создал и возглавил «Группу экстренного медико-санитарного реагирования по спасению людей при авариях с опасными грузами на судах и в портах» (ГЭМР-СПАСС, девиз которой «Спасение – Спасателей!», подразумевает обеспечение безопасности при проведении аварийных и поставарийных восстановительных работ, поиск и спасение пострадавших от опасных и фумигированных грузов на море во Всеукраинской системе «SAR-Украина», сохранение жизни и здоровья человека, а также окружающей и морской среды. При многочисленных авариях с опасными грузами и ситуациями возглавлял работу ГЭМР-СПАСС и принимал личное участие в ликвидации аварий и спасению людей: при пожаре рыбной муки на т/х «Пролив» и «Генерал Морозов» в Ильичевском рыбном порту, пожаре кип табака на судах «Севан» (п. Одесса), а также «Назым Хикмет» и «Капитан Кушнаренко» (п. Ильичевск), взрыве и пожаре паров нефти в МКО «Маршал Гречко» НМП, разливе ртути в трюме индийского судна «Вишва Корона», пожаре 3000 тонн какао-бобов в трюмах т/х «Черняховск», кип хлопка на т/х «Сормовский», пожаре в каюте лайнера «Максим Горький» и груза кож на т/х «Волна». Юбиляр и его ГЭМР-СПАСС являлись постоянными затребованными участниками командно-штабных учений (КШУ) МЧС по спасению пострадавших от аварий на море (1994-2000 годы). В 1994 году Белобров Е.П. был избран член-корреспондентом, затем действительным членом (академиком) Международной, ассоциированной в ООН, Академии Наук Экологии и Безопасности Жизнедеятельности «МАНЭБ» (г. Санкт-Петербург). В 1999 году участвовал

в широкомасштабных учениях АСС Черноморского Военно-морского флота и СКЦ Черноморского морского пароходства с доставкой ГЭМР-СПАСС самолетом и вертолетом из Одессы на место аварии в район бухты Новороссийск.

С 1995 года в связи с реорганизацией ВНИИГВТ перешел на работу в Центральную СЭС на водном транспорте Украины и был принят на должность заведующего отделом опасных грузов и аварийных ситуаций с переводом на должность заместителя главного врача. На базе Центральной и портовых СЭС создал строгую систему санэпиднадзора над перевозкой опасных грузов и медико-санитарного обеспечения безопасности при ликвидации аварий в морских портах. Эффективность функционирования этой системы подтверждена при ликвидации аварий, связанных с утечкой ядовитого газа фосфин из трюмов на судах «река-море» («Шахтер», «Федор Калутин» в п. Ильичевск, «Мунир Коч» - п. Бердянск, «Фрост» в п. Таганрог, пожаром на т/х «Лена»).

С 2006 года по настоящее время работает в ГП «Украинской НИИ медицины транспорта» Минздрава Украины на должности главного научного сотрудника, руководителя научного центра «Медико-санитарная и эколого-гигиеническая безопасность технологий морской фумигации и перевозки опасных грузов», руководитель ГЭМР-СПАСС. Работал в тесном сотрудничестве со специалистами Госадминистрации морского и речного транспорта, Госфлотинспекции безопасности судоходства, работал в Госкомиссиях Минтранса Украины по расследовании гибели моряков при авариях на судах «Одиск» и «Роксолана» в районе Ялты, «Толстой» у берегов Болгарии, «Скадовск» район п.Поти (Грузия), «Святой Стефан» п. Южный. Юбиляр постоянно готов оказать экстренную радио-медицинскую помощь морякам в рейсе в системе Государственного морского спасательно-координационного центра (ГМСКЦ г. Одесса). За 20-летнюю работу провел около 300 успешных радио-медицинских консультаций морякам в дальнем плавании.

В 2007 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «Медицина чрезвычайных ситуаций» о безопасности жизнедеятельности моряков и докеров при перегрузках в портах и перевозках на судах опасных и фумигированных грузов в эксплуатационных условиях и аварийных ситуациях. В 2009 году получил звание профессора.

Основные научные интересы и направления исследований юбиляра - это гигиена, токсикология опасных и фумигированных грузов; гигиена, охрана труда и производственная санитарии труда работников морского и речного транспорта; морская медицина, экстренная медико-санитарная помощь при авариях с опасными грузами на транспорте; экстренная радио-медицинская помощь морякам в условиях морского и океанического плавания.

По материалам исследований опубликовано более 350 научных работ, в том числе монографии, справочные издания, руководящие документы, правила, инструкции домедицинской помощи при отравлении ядофумигантами и другие издания (в соавт.), среди которых, например, «Морская фумигация: Словарь-справочник по обеззараживанию карантинных грузов на судах и в портах» (Одесса, 2012, 343 с.), Медицинское приложение 18 «Меры первой медицинской помощи при несчастных случаях, связанных с транспортированием опасных грузов» в 2-х томных Правилах морской перевозки опасных грузов (Правил МОПОГ-90), «Средства индивидуальной защиты и оказание первой медицинской помощи» в монографии «Организация управления охраной труда на морском транспорте» (Киев, 2004). Имеет 11 патентов Украины. Е. П. Белобровом разработан ряд Инструкций по оказанию домедицинской помощи при отравлении фосфином на судах, в портах, на железнодорожном и автомобильном транспорте, большое число нормативно-методических (ДСТУ, ДСП, ТУ) документов.

На протяжении более 30 лет успешно сочетает научную работу с преподавательской деятельностью, является профессором кафедры «Технического менеджмента и безопасности на морском транспорте» Одесского института последипломного образования специалистов морского и речного транспорта Украины, читал лекции на кафедре «Безопасность на море», в настоящее время руководит курсами «Морская фумигация грузов» при Одесской национальной морской академии. Он ведет обширную научно-общественную работу, является Директором совета медицинской безопасности «Всеукраинской Фумигационная Ассоциация», является членом Морского института Великобритании, входит в редакционные коллегии и советы ряда научных журналов в

Украине, ряда авторитетных научных обществ и организаций, Международной академии наук безопасности жизнедеятельности (МАНЭБ), Украинской ассоциации по защите моря от загрязнения (UKRMEPA), входит в редакционные коллегии и советы ряда научных журналов Украины.

Научная, производственная, общественная деятельность Белоброва Е. П., исследования в области морской и транспортной медицины и работа по спасению моряков при авариях с опасными и фумигированными грузами отмечена «Медалью Гиппократа», орденами «За мужество», «Звезда Почета», медалями «За воинскую доблесть», «За трудовую доблесть. Ветеран труда», Золотой и 2-мя бронзовыми медалями ВДНХ СССР, а также дипломами и грамотами Министерства здравоохранения, Министерства агрополитики Украины, Министерства транспорта и связи Украины; награжден знаками Краснознаменного Черноморского флота «За дальний поход». «Отличник здравоохранения», «Почетный работник морского и речного транспорта Украины».

Редакционная коллегия журнала и коллектив УкрНИИ медицины транспорта искренне поздравляют Евгения Петровича и желает ему крепкого здоровья, благополучия, творческого вдохновения и реализации самых смелых идей.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ВІСНИК МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ»**

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам:

1. Стаття надсилається до редакції в одному примірники, що підписаний усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу. Відомості про авторів додаються на окремому аркуші.

2. Основні рубрики (розділи) журналу: „Організація медико-профілактичної служби”,

„Гігієна, санітарія та професійні хвороби”, „Клінічна практика та профілактична медицина”, „Медичні та екологічні проблеми приморських регіонів”, „Нові медичні технології”, „Експериментально-теоретичні питання біології та медицини”, «Історія медицини», „Лекції”, „Огляди літератури”, „Інформація, хроніка, ювілеї. ” Мова журналу - українська, російська, англійська.

3. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

а) індекс УДК;
б) ініціали та прізвище автора (-ів);
в) назва статті;
г) повна назва установи, де виконано роботу;
д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання цілей статті або постановка завдання (обов'язково!);

й) виклад основного матеріалу дослідження з повним аналізом отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література;

м) три резюме-російською, українською та англійською мовами обсягом до 800 друкованих знаків за такою схемою: ініціали та прізвище автора (-ів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 сторінок, оглядів-10-12 сторінок. Загальний обсяг не містить перелік літератури, резюме, ключові слова, відомості про авторів. У відомостях про авторів обов'язково навести е-пошту.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші, ширина полів лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого-1 см. Статті треба друкувати на комп'ютері, шрифт Times New Roman, кегль -14, півтора інтервалу. До матеріалів слід додати диск/дискету.

7. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках-більш ранні публікації. Як правило, оригінальні роботи містять не більше 10 джерел, огляди – не більше 25. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з порядком згадки. На кожную роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

8. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

ЗМІСТ**CONTENT****ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ****ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE**

Загородня Л. І., Ямілова Т. М.
ОРГАНІЗАЦІЯ ДІСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ ЛІКАРІВ - ІНТЕРНІВ ЗА ФАХОМ «ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ» В ОДЕСЬКОМУ НАЦІОНАЛЬНОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ3

Zagorodnya L. I., Yamilova T. M.
ORGANIZATION OF ON-LINE TRAINING FOR INTERNS ON A SPECIALTY "INTERNAL MEDICINE" AT THE ODESSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY.....3

Попадинець О. О.
ФАКТОРНИЙ АНАЛІЗ ІНФОРМАЦІЙНОГО ПОЛЯ ПАРАМЕТРІВ НЕРВОВИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СТРУКТУР І ІМУНІТЕТУ: ФОКУС НА ЕНТРОПІЮ7

Popadynets' O. O.
FACTOR ANALYSIS OF THE INFORMATION FIELD OF PARAMETERS OF NERVOUS REGULATORY STRUCTURES AND IMMUNITY. FOCUS ON THEIR ENTROPY 7

Пасічник С. М., Мищик Ю. О.
 Пасічник М. С., Личковський О. Е.
 Боржівський А. Ц., Гоженко А. І.
АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА СМЕРТНОСТІ НА РАК НИРКИ В УКРАЇНІ 18

Pasichnyk S. M., Mytsyk Y. O.
 Pasichnyk M. S., Lychkovsky A. E.
 Borzhievsky A. T., Gozhenko A. I.
ANALYSIS OF THE DYNAMICS IN THE RATES OF KIDNEY CANCER MORBIDITY AND MORTALITY IN UKRAINE 18

Савицький І. В., Вастьянов Р. С.
 Руснак С. В., Дзигал О. Ф.
 Наговіцин О. П.
ФАКТОР ВІЛЛЕБРАНДА ЯК ДІАГНОСТИЧНИЙ МАРКЕР КРОВОТРАТ ПРИ ДОРОЖНЬО-ТРАНСПОРТНОМУ ТРАВМАТИЗМІ.26

Savytskyi I. V., Vast`yanov R. S.
 Rusnak S. V., Dzygal O. F.
 Nahovitsyn O. P.
VON WILLEBRAND FACTOR AS DIAGNOSTIC MARKER OF BLOOD LOSS AT THE ROAD TRAFFIC INJURIES 26

МЕДИЧНІ ТА ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ПРИМОРСЬКИХ РЕГІОНІВ**MEDICAL AND ECOLOGIC PROBLEMS OF SEACOAST REGIONS**

Белобров Е. П.
АРХИТЕКТОНІКА САНИТАРНОЇ І ЕКОЛОГО-ГИГІЄНИЧЕСКОЇ БЕЗОПАСНОСТІ РЕЙДОВИХ ПЕРЕВОЗОК ЯДОФУМІГАНТОВ НА СУДАХ ПОРТОВОГО ФЛОТА. 31

Belobrov E. P.
ARCHITECTONICS OF SANITARY, ENVIRONMENTAL AND HYGIENIC SAFETY OF ROAD TRANSPORT OF POISONOUS FUMIGANTS ON SHIPS OF THE PORT FLEET31

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА**CLINICAL MEDICINE**

Хареба Г. Г., Лісовий В. М.
 Щукін Д. В.
УСКЛАДНЕННЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОЇ ХІРУРГІЇ ПУХЛИН НИРОК РІЗНОГО СТУПЕНЯ СКЛАДНОСТІ40

Khareba G. G., Lesovoy V. N.
 Shchukin D. V.
COMPLICATIONS OF ORGAN-PRESERVING SURGERY OF KIDNEY TUMORS OF VARIOUS DEGREE OF COMPLEXITY40

Рожко П. Д., Деньга О. В. Вербицкая Т. Г., Шнайдер С. А. ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА TGF-β1 T869C И ИНСУЛИНОВЫХ ФАКТОРОВ РОСТА IGF-1 1245G/A, IGF-2 3323 G/A У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ..... 48	Rozhko P. D., Denga O. V. Verbitskaya T. G., Shnaider S. A. STUDY OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR TGF-β1 T869C GENES POLYMORPHISM AND INSULIN FACTORS OF GROWTH IGF-1 1245G / A, IGF-2 3323 G / A OF PATIENTS WITH 2 TYPE DIABETES AND DENTAL IMPLANTATION48
Тертишник Д. Ю., Лазуренко В. В. ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ В СУЧАСНИХ УМОВАХ55	Tertishnik D. Yu., Lazurenko V. V. MANAGEMENT OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH DIABETES MELLITUS IN MODERN CONDITIONS55

НОВІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

Рибін А. І., Кузнецова О. В. Максимовський В. Є. СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТАЗОВИЙ КАНЦЕРОМАТОЗ, ЗУМОВЛЕНИЙ РАКОМ ЯЄЧНИКІВ 64	Rybin A. I., Kuznetsova O. V. Maximovsky V. E. MODERN STRATEGIES OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PELVIC CANCEROMATOSIS CAUSED BY THE OVARIAN CANCER64
Стецишин Р. В. ВИКОРИСТАННЯ ЛАЗЕРНОЇ УРЕТЕРОЛІТОТРИПСІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ «СКЛАДНИХ КАМЕНІВ» СЕЧОВОДІВ70	Stetsyshyn R. V. USE OF LASER URETEROLITHOTRIPSY IN THE TREATMENT OF COMPLEX URETERAL STONES70
Кравченко Л. С., Івченко Н. А. Давиденко О. М., Цимбалюк О. Г. Беседа Я. В., Дзигал О. Ф. ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАЛЬНО- ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО ГІГІЄНИЧ- НОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ПОРОЖНИНИ РОТА В МІСЦЕВІЙ ТЕРАПІЇ ПАРОДОНТИТУ ПРИ СУПУТНІЙ СОМАТИЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ 76	Kravchenko L. S., Ivchenko N. A. Davydenko O. M., Tsimbalyuk O. G. Beseda Ya. V., Dzygal O. F. FEATURES OF TREATMENT-AND- PROPHYLACTIC EFFICIENCY OF THE NEW HYGIENIC AGENT FOR THE ORAL CAVITY CARE DURING LOCAL THERAPY OF PERIODONTITIS WITH AN ACCOMPANYING SOMATIC PATHOLOGY 76

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО- ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ

EXPERIMENTAL AND TEORETICAL ASPECTS OF BIOLOGY AND MEDICINE

Вишневская А. А. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТЕЙ ЭКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ИНЪЕКЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ АУТОПЛАЗМЫ 86	Vyshnevskaya A. O. REMODELING OF BONE TISSUE OF THE JAW AFTER INJECTION OF AUTOPLASMA IN AN EXPERIMENT IN RATS86
--	--

Марков А. В.
**ВПЛИВ СПОЖИВАННЯ ПАЛЬМОВОЇ
 ОЛІЇ НА ПОКАЗНИКИ ЖИРОВОГО
 ОБМІНУ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕН-
 ТАЛЬНИМ ДИСБІОЗОМ** 92

Markov A. V.
**INFLUENCE OF PALM OIL
 CONSUMPTION ON INDICATORS OF
 FAT METABOLISM IN RATS WITH
 EXPERIMENTAL DYSBIOSIS** 92

Іжа Г. М., Драгомирецька Н. В.
 Насібуллін Б. А., Гушча С. Г.
 Заболотна І. Б.
**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ
 ОБРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ
 МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ В ЛІКУВАННІ
 ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ
 ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ
 НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ
 ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ** 98

Izha A. N., Dragomiretska N. V.
 Nasibullin B. A., Gushcha S. G.
 Zabolotna I. B.
**CLINICAL AND EXPERIMENTAL
 FEASIBILITY DEMONSTRATION OF
 MINERAL WATER USE IN CHRONIC
 HEPATITIS C PATIENTS WITH
 CONCOMITANT NONALCOHOLIC
 FATTY LIVER DISEASE** 98

Ковач І. В., Гутарова Н. В.
**ВПЛИВ ЗБАГАЧЕНОЇ
 ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ НА
 СТАН ЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА
 КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ
 АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВІДРОСТКУ ТА
 ЕПІТЕЛІЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ
 НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ
 НЕЗМІННОЇ ОРТОДОНТИЧНОЇ
 ТЕХНІКИ В УМОВАХ
 ЕКСПЕРИМЕНТУ**109

Kovach I. V., Gutarova N. V.
**THE EFFECT OF PLATELET RICH
 PLASMA ON THE STATE OF THE
 CIRCULATORY BED OF BONE TISSUE
 ALVEOLAR PROCESS AND
 EPITHELIUM OF THE MUCOUS
 MEMBRANE AGAINST THE
 BACKGROUND OF THE USE OF
 CONSTANT ORTHODONTIC
 TECHNIQUES IN EXPERIMENTAL
 CONDITIONS** 109

Анчев А. С.
**ОСОБЕННОСТИ ТИОЛСУЛЬФИД-
 НОЙ СИСТЕМЫ ТОНКОГО КИШЕЧ-
 НИКА КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ
 ХРОНИЧЕСКОМУ ТОТАЛЬНОМУ
 ГАММА - ОБЛУЧЕНИЮ В МАЛЫХ
 ДОЗАХ** 116

Anchev A. S.
**PECULIARITIES OF THE THIOL-
 DISULFIDE SYSTEM OF THE SMALL
 INTESTINE OF RATS EXPOSED TO
 CHRONIC TOTAL GAMMA
 IRRADIATION IN LOW DOSES** 116

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

REVIEWS

Паламарчук А. Л.
**ПОСТІНСУЛЬТНА ДИСФАГІЯ:
 ТОПІЧНИЙ ДІАГНОЗ**122

Palamarchuk A. L.
**POST-STROKE DYSPHAGIA: A
 TOPICAL DIAGNOSIS**.....122

ЛЕКЦІЇ

ЛЕКЦІЇ

Ігнат'єв О. М., Ермоленко Т. О.
 Турчин М. І., Панюта О. І.
 Пругіян Т. Л.
**МАРКЕРИ МЕТАБОЛІЗМУ
 КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ**..... 127

Ignatiev O. M., Yermolenko T. O.
 Turchin M. I., Panyuta O. I.
 Prutiyan T. L.
OSTEAL METABOLISM MARKERS127

СКОРОЧЕННИЙ ЗМІСТ СТАТЕЙ, ЩО НАДРУКОВАНІ В ЖУРНАЛІ «INTERNATIONAL MARITIME HEALTH»	ABSTRACTS FROM «INTERNATIONAL MARITIME HEALTH» JORNAL
.....149149
ЮБІЛЕЇ	JUBILEES
.....158158
ІНФОРМАЦІЯ	INFORMATION
.....162162