

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ:** Том 13, Випуск 4 (44) 2013
ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 2001 році

Виходить 4 рази на рік

Зміст

- С Т А Т Т І -

Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука – 2013»

Клінічна медицина

Бичков М.А., Стасишин А.Р.	4
АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ВІДЕОЛАПАРОСКОПІЧНИХ АНТИРЕФЛЮКСНИХ ОПЕРАЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ	
Вервега Б.М.	7
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕтіОПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО БІЛІАРНОГО ПАНКРЕАТИТУ	
Золотухин С.Е., Нечепорчук А.В., Шпаченко Н.Н., Крюк Ю.Я., Попов С.В.	13
ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ И ТУРНИКЕТНОЙ ТОКСЕМИИ	
Кокоркін О. Д.	19
ПРОГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ОЦІНКИ ЯКОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ СЕЧОВИВІДНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ	
Іфтодій А.Г., Козловська І.М., Білик О.В.	22
КРИТЕРІЙ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ УСКЛАДНЕНІ АНАЛЬНІ ТРІЩИНИ	
Колеснік О.П.	26
ЕФЕКТИВНІСТЬ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З І-ІІ СТАДІЯМИ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ	
Корытная А.Ю.	31
АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ	
Куфтеріна Н.С., Григоров С.М.	36
КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ПОЄДНАНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ТРАВМИ	
Литвинець Є.А., Білик І.В.	40
ВПЛИВ РІЗНИХ ФОРМ РАКУ НИРОК ТА ВЕРХНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ НА ТЕМПЕРАТУРНУ РЕАКЦІЮ ОРГАНІЗМУ	
Литвинець Є.А., Вінтонів О.Р.	43
ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	
Литвинець Є.А., Сандурський О.П.	47
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БАКТЕРІАЛЬНИЙ ПРОСТАТИТ ТА ЕКСКРЕТОРНО-ТОКСИЧНЕ БЕЗПЛІДДЯ	
Литвинець Є.А., Гоцуляк Я.В.	50
ГЕСТАЦІЙНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ: УЛЬТРАЗВУКОВА ДОПЛЕРОГРАФІЯ В ДОСЛІДЖЕННІ НИРКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ	
Сакович В.М., Острікова Т.О.	54
КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ОКСИГЕНАЦІЇ В ЛІКУВАННІ ТРАВМАТИЧНИХ КЕРАТИТІВ	
Стешенко А.А.	58
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПРОСНИКОВ EORTC QLQ - C30, EORTC QLQ - PAN28 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	
Умеров Э.Э.	63
ИЗМЕНЕНИЕ МАРКЕРОВ ЭНДОТОКСИКОЗА У БОЛЬНЫХ С ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ И ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ РАНАМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА НА ФОНЕ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ	

Експериментальна медицина та морфологія

Аветіков Д.С., Стебловський Д.В.	67
КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНЕ ТА БІОМЕХАНІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПРОВЕДЕННЯ РОЗРІЗІВ У СОСКОПОДІБНІЙ ДІЛЯНЦІ	
Аветіков Д. С., Гутник А. А.	70
ПРОВЕДЕННЯ ВЕРХНЬОЇ ТА СЕРЕДНЬОЇ РІТІДЕКТОМІЇ З УРАХУВАННЯМ ТОПОГРАФОАНАТОМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ РІЗНИХ ДІЛЯНОК ГОЛОВИ	
Байбаков В.М.	72
КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЛІМФАТИЧНОГО РУСЛА ЯК ЛАНКИ ДРЕНАЖНИХ СИСТЕМ ЯЄЧКА ПРИ ПОРУШЕННІ ОБЛІТЕРАЦІЇ ВАГІНАЛЬНОГО ПАРОСТКА ОЧЕРЕВИНИ У ДІТЕЙ	
Гайович В.В., Макаренко О.М., Савосько С.І.	77
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ ГОМІЛКИ ЩУРА ПРИ ТРАВМАТИЧНОМУ УШКОДЖЕННІ СІДНИЧОГО НЕРВА РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ	
Гордієнко Л.П.	82
ПРОТЕІНАЗНО-ІНГІБІТОРНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ТА ВІЛЬНО-РАДИКАЛЬНІ ПРОЦЕСИ У ТКАНИНАХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГЛУТАМАТ-ІНДУКОВАНОГО ОЖИРІННЯ	
Гринишин О. Б., Филенко Б.М.*	85
МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ РІЗНИХ ДІЛЯНОК ЗУБА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СЕРЕДНЬОМУ КАРІЄСІ У ЩУРІВ	
Гринь В.В., Звягинцева Т.В.	88
ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ФОТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-12 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-13 В КРОВИ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОМ ОБЛУЧЕНИИ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК В ПОСТЭРИТЕМНЫЙ ПЕРИОД	
Довгий Р.С., Позур В.В., Святецька В.М., Сухомлин М.М., Лівінська О.П., Макаренко О.М.	92
ІМУНОБІОЛОГІЧНА ДІЯ ЕКСТРАКТІВ ТА ЗАСОБІВ, ОТРИМАНИХ ІЗ ВИЩИХ ГРИБІВ <i>GANODERMA LUCIDUM</i> , <i>CORDYCEPS SINENSIS</i> ТА <i>LEUCOAGARICUS MACRORHIZUS</i>	
Желнин Е. В.	97
ПОСТТРАВМАТИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТИ И ЕЕ СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КРОВИ ПРИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ У КРЫС	
Vasylychshyna A.V., Khmara T.V., Vasylychshyn Ya.M.	103
SPECIFIC CHARACTERISTICS OF INNERVATION OF GLUTEAL MUSCLES IN THE HUMAN FETUSES AND NEWBORNS	
Halychanska O.M., Khmara T.V.	107
CORRELATIVE INTERRELATIONS OF THE VAGUS NERVES IN HUMAN FETUSES AND NEWBORNS	
Золотухин С.Е., Нечепорчук А.В., Шпаченко Н.Н., Крюк Ю.Я.	111
ЛЕЧЕБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВЕРЦИТИНА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	
Іванчишин В.В., Новосельцева Т.В.	115
УЛЬТРАСТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ЦЕНТРАЛЬНИХ ЯМОК ЗУБІВ	
Кашперук-Карпюк І.С., Проняєв Д.В.	117
ПЕРИНАТАЛЬНА ГІСТО- ТА АНГІОАРХІТЕКТОНІКА МІХУРОВО-СЕЧІВНИКОВОГО СЕГМЕНТА	
Коптев М.М.	121
ОЦІНКА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ПЕРИФЕРИЧНИХ ВІДДІЛІВ ЛЕГЕНІ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ	
Кучерявченко М.А.	125
ВОВЛЕЧЕНИЕ В ПРОЦЕСС ХРОНИЗАЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ ЛИМФОУЗЛОВ, ОТДАЛЕННЫХ ОТ ОЧАГА ВОСПАЛЕНИЯ	
Лупир М.В.	128
СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЛИЦЕВОГО НЕРВА В КАНАЛЕ ВИСОЧНОЙ КОСТИ	
Марієвський В.Ф., Бубало В.О.	133
ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ САЛЬМОНЕЛ В БІОПЛІВКАХ ДО ДІЇ ХІМІЧНИХ ДЕЗІНФЕКТАНТІВ	
Мешишен І.Ф., Кушнір О.Ю., Яремій І.М., Мешишен І.-С. В.	137
ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ОКРЕМІ ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ З АЛОКСАНОВИМ ДІАБЕТОМ ЗА УМОВ ЦІЛОДОВОЇ ТЕМРЯВИ	
Миронченко С. И., Звягинцева Т. В., Желнин Е. В., Кривошапка А. В.	141
НАРУШЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕЖФАЗНОЙ ТЕНЗИОРЕОМЕТРИИ КРОВИ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ДЕЙСТВИИ НА КОЖУ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ	
Міськів В.А.	145
ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ПАНКРЕАТИЧНИХ ОСТРІВЦІВ У ЩУРІВ 3-МІСЯЧНОГО ВІКУ ТА ЇХ ПЕРЕБУДОВА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ І-ТИПУ	
Нефедов А.А.	150
АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ НАНОСЕРЕБРА ПРИ НОЦИЦЕПТИВНЫХ РАЗДРАЖЕНИЯХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА	
Онул Н.М.	154
ВПЛИВ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЯЄЧНИКІВ ЩУРІВ	
Попик П.М.	158
МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ЛАНОК ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ВПЛИВОМ НАЛБУФІНУ	

Прийма Н.В.	161
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕРИАПИКАЛЬНЫХ ТКАНЯХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПЕРИОДОНТИТЕ	
Proniaiev D.V.	165
VARIANTS OF PERINATAL ANATOMY OF THE INTERNAL FEMALE GENITAL ORGANS	
Савосько С.І., Макаренко О.М., Погоріла Н.Х., Васильєва І.Г.	168
ВПЛИВ ФРАКЦІЙ ЦЕРЕБРАЛУ НА РОЗВИТОК МОРФОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ В КЛІТИНАХ НЕЙРОБЛАСТОМИ ЛЮДИНИ ІМР-32 ПРИ ДІЇ ЕФІРА ДЛЯ НАРКОЗУ	
Сидоренко А.Г.	174
ЭФЕКТЫ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 4-[2-ГИДРОКСИ-2- (2-ОХО-1,2-ДИГИДРО-ИНДОЛ-3-ИЛДЕН)-АЦЕТАМИНО]-МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ГАЛОПЕРИДОЛОВОЙ КАТАЛЕПСИИ	
Сорокін Б.В., Костенко В.О.	178
РОЛЬ NO-СИНТАЗ У МЕХАНІЗМАХ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КІСТОК ПРИ ВІДТВОРЕННІ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО ОСТЕОПОРОЗУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРАТОМ НАТРІЮ	
Стклянина Л.В.	182
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИНДЕКСОВ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕВУШЕК РАЗЛИЧНОЙ ЭТНОТЕРРИТОРИАЛЬНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ: ПРОПОРЦИИ ТЕЛА У ЖИТЕЛЬНИЦ ИНДИИ И АФРИКИ	
Сухомлин А.А.	184
ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ МЕЛАНІНОМ В СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ	
Сухомлин Т.А.	187
ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ПРЕПАРАТОМ «ЛІПІН»	
Шаторна В.Ф., Гарець В.І., Майор В.В., Колосова І.І., Савенкова О.О.	191
ПОШУК НОВИХ БІОАНТОГОНІСТІВ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	
Шаблій Д.Н., Морозова М.Н., Калиберденко В.Б.	196
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКОГО НЕВРИТА НИЖНЕГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА КОМБИНИРОВАННЫМИ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ	
Якушко О.С.	201
СТРУКТУРНИЙ ТА МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ НЕРВОВИХ ВОЛОКОН ЗОРОВОГО НЕРВА ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕВРИТІ	
Обмін досвідом	
Марковский В.Д. , Сорокина И.В. , Калужина О.В., Плитень О.Н. , Маслов А.В.	206
РАССЛАИВАЮЩАЯ АНЕВРИЗМА АОРТЫ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ МАРФАНА (НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ ВРАЧА-ПАТОЛОГОАНАТОМА)	
Гуманітарні проблеми медицини та питання викладання у Вищій медичній школі	
Коваленко К. Г.	211
ПРОДУКТИВНІ СПОСОБИ УТВОРЕННЯ НОВИХ СЛІВ У СУЧАСНІЙ АНГЛІЙСЬКІЙ МОВІ	
Огляди літератури	
Амбросова Т.М.	215
МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: АДИПОКІНОВА ТЕОРІЯ ПАТОГЕНЕЗУ	
Бойків Н.Д.	220
РОЛЬ ЕНДОТЕЛІУ В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРИХ РОЗЛАДІВ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ	
Вахненко А.В.	225
ПЕРСПЕКТИВА ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ОКСИДУ АЗОТУ У ВИДИХУВАНОМУ ПОВІТРІ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНІВ	
Житова В. А., Чернуха С. Н.	231
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАПИЛЛЯРОСКОПИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	
Казаков Ю.М., Чекаліна Н.І., Петров Є.Є.	236
МІСЦЕ ЕВЕЛОРУ (РЕСВЕРАТРОЛУ) У АНТИОКСИДАНТНІЙ ТЕРАПІЇ	
Новак А.С.	242
СУЧАСНИЙ СТАН ВИВЧЕНОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ АСПЕКТІВ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ	
Рибалов О.В., Аветіков Д.С., Іваницька О.С.	248
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ ТОКСИЧНОГО НЕКРОЗУ ЩЕЛПНИХ КІСТОК У НАРКОЗАЛЕЖНИХ ПАЦІЄНТІВ	
Черевко Ф.А., Король Д.М., Малюченко М.М., Малюченко О.М.	254
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ФІКСАЦІЮ ЧАСТКОВИХ ЗНІМНИХ ПЛАСТИНКОВИХ ПРОТЕЗІВ	
Наукові події	
Мельникова С. В.	260
РАБОТА XXII СЪЕЗДА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА ИМЕНИ И.П. ПАВЛОВА	

- С Т А Т Т І -

Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука – 2013» Клінічна медицина

УДК: 616.329-009.17-089.819.7-072-08-036.8

Бичков М.А., Стасишин А.Р.

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ВІДЕОЛАПАРОСКОПІЧНИХ АНТИРЕФЛЮКСНИХ ОПЕРАЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Метою даного дослідження було проаналізувати результати відеолапароскопічних антирефлюксних операцій у пацієнтів з ГЕРХ за показниками добової внутрішньостравохідної рН-метрії. Показано, що відеолапароскопічні антирефлюксні операції є достатньо ефективним способом лікування ГЕРХ. Результати рН-моніторингу стравоходу підтверджують нормалізацію кислотно-лужного стану стравоходу після операції. Не виявлено патологічного шлунково-стравохідного рефлюксу і через 12 місяців після антирефлюксних операцій.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, рН-метрія, відеолапароскопічні антирефлюксні операції.

Фрагмент НДР: «Епідеміологія, діагностика, фактори ризику та патогенетичне обґрунтування лікування функціональних та органічних захворювань органів травлення у людей та на експериментальних моделях», № державної реєстрації 0105U007854.

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – на сьогодні одне з найпоширеніших захворювань гастродуоденальної зони. Всесвітньою організацією гастроентерологів ГЕРХ визнана захворюванням XXI століття, яким страждає від 20 до 50% населення різних країн світу [1]. У 2009 році в Україні було зареєстровано 31190 хворих ГЕРХ. За останні три роки захворюваність ГЕРХ в Україні зросла на 39,3%, переважно за рахунок осіб працездатного віку [1]. ГЕРХ залишається провідною причиною зниження якості життя, працездатності і розвитку ряду ускладнень.

Згідно літературних повідомлень, встановлений взаємозв'язок між ГЕРХ та грижею стравохідного отвору діафрагми: ГЕРХ може сприяти формуванню грижі і навпаки. За спостереженнями окремих авторів, у половини пацієнтів з ГЕРХ виявляють грижу стравохідного отвору діафрагми [2]. На відміну від ГЕРХ без грижі стравохідного отвору діафрагми, коли домінуючим симптомом є печія, за поєднання даних патологій переважає біль в епігастральній ділянці [6].

Проблемі лікування ГЕРХ присвячено велику кількість публікацій. Проте післяопераційна летальність залишається достатньо високою – 25% [7]. Неспроможність стравохідно-шлункового переходу становить 55-70% від загальної кількості ускладнень, а летальність від

стравохідно-шлункових кровотеч складає 22-84% [4].

Факт поширеності ГЕРХ є загальновизнаним і не викликає сумніву. За даними літератури, ГЕРХ виявляється у 6-12% осіб, яким проводили ендоскопічні дослідження. Найбільш поширена форма ГЕРХ – неерозивна, 60% випадків ГЕРХ без ознак езофагіту [7, 10]. За літературними повідомленнями, поширеність ГЕРХ є достатньо високою у розвинених країнах: США – 13-29%, Швеція – 17%, Великобританія – 10%, Іспанія – 10% [8]. Незалежно від раси континенту ГЕРХ зменшує якість життя пацієнтів.

Згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, ГЕРХ – це хронічне рецидивне захворювання, зумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції органів гастроєзофагеальної зони, яке характеризується спонтанним або регулярно повторювальним закиданням до стравоходу шлункового/дуоденального вмісту, що призводить до ушкодження дистального відділу стравоходу з розвитком у ньому виразкових, катаральних або функціональних порушень [5, 7, 11].

Одним з основних механізмів розвитку ГЕРХ є порушення функції стравохідно-шлункового сфінктера (90%) і лише в 10% – порушення функції ніжок діафрагми. Циркулярний м'яз стравохідно-шлункового сфінктера практично завжди

знаходиться в зімкнутому стані і рефлекторно відкривається лише в двох випадках – при проходженні харчової грудки в шлунок і при виході зі шлунка зайвого повітря (фізіологічна норма). Таким чином, нефізіологічні спонтанні розслаблення стравохідно-шлункового сфінктера вважаються пусковим фактором розвитку ГЕРХ [7].

Запропоновані наступні основні типи оперативних втручань: тотальна фундоплікація (метод Nissen-Rosseti, Collins-Nissen); часткова фундоплікація (Besley-270° передня фундоплікація, Toupet-270° задня фундоплікація, Dor – 180° передня фундоплікація); відновлення дугоподібної зв'язки (операція Hill – фіксація малої кривини шлунка до дугоподібної зв'язки) [9].

На сьогодні при лапаротомії і лапароскопії частіше застосовують курорафію з фундоплікацією за Nissen або Toupet. Nissen – фундоплікаційна манжетка охоплює абдомінальний відділ стравоходу циркулярно. За методом Toupet – фундоплікаційна манжетка охоплює абдомінальний відділ стравоходу на 270°. Частота рецидивів при операції за Nissen ГЕРХ складає менше ніж після фундоплікації за Toupet [7].

Фундоплікація за Nissen поряд із перевагами може призвести до різноманітних ускладнень, які виникають у післяопераційному періоді. До ранніх ускладнень відносять некроз стінки дна шлунка, яку використовують для пластики, з подальшим утворенням шлункової нориці. До пізніх ускладнень фундоплікації відносяться виразка шлунка (2,2%), грижі стравохідного отвору діафрагми (3,7%) [7].

З розвитком ендоскопічної хірургії з'явилася можливість виконувати лапароскопічні антирефлюксні операції. Важливим моментом є зниження післяопераційних ускладнень до 2-9% та практично відсутня летальність (0,3-0,8%). Пацієнти значно краще переносять операцію, зменшився термін тимчасової непрацездатності, нівелюється косметичний дефект. Практично єдиним протипоказом до лапароскопічних втручань є масивний спайковий процес у лівому піддіафрагмальному просторі, який є наслідком декількох відкритих операційних втручань [7].

Різнноманітні методи оперативного лапароскопічного лікування ГЕРХ викликають цілий ряд запитань, що вказують на проведення ряду додаткових методів дослідження даної ділянки.

Мета роботи

Метою нашого дослідження було проаналізувати результати відеолапароскопічних антирефлюксних операцій у пацієнтів з ГЕРХ за показниками добового внутрішньошлункового рН-моніторингу.

Матеріали і методи

Проаналізовано результати добової внутрішньошлункової рН-метрії у 35 пацієнтів з ГЕРХ (19 чоловіків, 16 жінок, середній вік – 47,5±0,8 років), які оперовані в клініці хірургії та ендоско-

пії ФПДО. Аналізували скарги хворого, анамнез захворювання, загальноклінічні аналізи, дані езофагогастродуоденоскопії та рН-моніторингу стравоходу, рентгеноскопії шлунково-кишкового тракту та грудної клітки.

Стандартизоване опитування та анкетування пацієнтів проводили за допомогою анкети Лікєрта, шкали DeMeester та розрахунку індексу якості життя (Gastro Intestinal Quality of Life Index).

Для опису змін у стравоході при рефлюкс-езофагіті використано Лос-Анжелеську класифікацію (1994). Добовий рН-моніторинг здійснювався за допомогою комп'ютерної системи аналізу внутрішньопорожнинного рН стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки мобільним ацидографом АГ 1Д-02 ("Орімет" м. Вінниця) за методикою проф. В.М. Чернобрового. Після калібровки рН-електрод пропускали через нижній носовий хід і розміщували на 5 см вище від нижнього стравохідного сфінктеру (попередньо ендоскопічно визначали відстань від різців до кардії). Проведення добового рН-моніторингу стравоходу дозволило достовірно диференціювати фізіологічний і патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс. Для підтвердження патологічного гастроєзофагеального рефлюксу використовували наступні загальноприйняті параметри: частота рефлюксу ≥ 50 епізодів за 24 години; $\text{pH} \leq 4,0$; тривалість рефлюксу $\geq 4,2\%$ від 24 годин. За тиждів до проведення рН-моніторингу хворим відміняли інгібітори протонної помпи та антацидні препарати.

Статистична обробка отриманого матеріалу проводилась з використанням комп'ютерної програми Excel. Вірогідними вважали відмінності при рівні значимості $p < 0,05$ [3].

Результати та їх обговорення

Протягом 2005-2013 років у клініці хірургії та ендоскопії ФПДО прооперовано 155 пацієнтів з ГЕРХ відеолапароскопічним способом. Серед усіх обстежених рефлюкс-езофагіт ступеня А встановлено у 6 пацієнтів (3,9%), ступінь В – у 95 (61,3%), ступінь С – у 40 (25,8%), ступінь D – у 14 (9,0%) осіб згідно Лос-Анжелеської класифікації. Серед ускладнень ГЕРХ, пептичну виразку стравоходу діагностовано у 15 (9,7%), пептичну стриктуру стравоходу у 3 (1,9%), стравохід Барретта у 6 (3,9%), стравохідно-шлункову кровотечу у 18 (11,6%) пацієнтів, серед яких синдром Меллорі-Вейса у 8, ерозивно-виразкову кровотечу у 10 осіб. Грижу стравохідного отвору діафрагми діагностовано у 145 (93,5%) хворих (ковзну у 128 (88,3%), параезофагеальну у 3 (2,0%), змішану у 14 (9,7%) випадках).

У 128 (82,6%) пацієнтів виконано відеолапароскопічну фундоплікацію за Nissen, у 22 (14,2%) – фундоплікацію за Toupet, у 5 (3,2%) хворих – фундоплікацію за Nissen-Rosseti. Застосована методика із введенням п'ятих троакарів (10, 10, 10, 5, 5). Виконували наступні етапи операції: 1) мобілізували нижній сегмент

стравоходу; 2) ідентифікували почергово праву і ліву ніжки діафрагми; 3) виділяли п. vagus; 4) мобілізували дно шлунка; 6) звужували стравохідний отвір зшиванням ніжок діафрагми (1-3 «Z» подібні і/або вузлові шви за допомогою відеолапароскопічної техніки і/або з використанням EndoStich); 5) формували антирефлюксну манжету за допомогою вузлових швів.

Середня тривалість операції становила 90±25 хвилин. Серед інтраопераційних ускладнень було ушкодження селезінки з кровотечею у 3 пацієнтів (1,9%), післяопераційний період ускладнювався пневмотораксом у 2 (1,3%) хво-

рих. Не було жодного випадку міграції антирефлюксної манжети, післяопераційних гнійно-септичних чи тромбоемболічних ускладнень, конверсій та повторних операційних втручань. Середня тривалість перебування хворого в стаціонарі становила 3 дні. Рецидив грижі стравохідного отвору діафрагми і ГЕРХ – у 2 пацієнтів (1,3%) через 12 та 18 місяців після операції, які первинно оперовані з приводу гігантської грижі стравохідного отвору діафрагми, “короткого стравоходу”.

Результати рН-моніторингу дистального відділу стравоходу наведені у таблиці 1.

Таблиця 1.
Показники рН-моніторингу дистального відділу стравоходу

Параметр	До операції (n=35)	Після операції (n=35)
Загальний% часу з рН ≤ 4,0	21,7	4,3*
Кількість епізодів з рН < 4,0	57,4	18,2*
Середнє значення рН	3,1±0,1	4,0±0,2*

*Примітка: p<0,05.

Як видно з табл.1, після проведення відеолапароскопічних антирефлюксних операцій кисло-лужний стан стравоходу нормалізується, що в свою чергу призводить до усунення симптоматики ГЕРХ та одужання хворого.

Проведення в окремих пацієнтів рН-моніторингу слизової оболонки дистального відділу стравоходу через 12 місяців після оперативного втручання не виявило зрушень в «кислий» бік, що свідчить про достатню ефективність відеолапароскопічного антирефлюксного оперативного лікування ГЕРХ.

Висновки

1. Добовий рН-моніторинг стравоходу підтверджує нормалізацію кислотно-лужного стану стравоходу в ранні та віддалені терміни після операційного лікування ГЕРХ.

2. Відеолапароскопічні антирефлюксні операції є ефективним методом лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні механізмів езофагопротекції серед прооперованих пацієнтів у віддалені терміни.

Література

1. Губергриц Н.Б. Ингибиторы протонной помпы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: стоит ли ждать полного оправдания надежд или признать легкое разочарование? Часть 1 /

- Н.Б. Губергриц, О.А. Голубова, Г.М. Лукашнович, В.С. Рахметова // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – №2 (70). – С. 99-103.
2. Губергриц Н.Б. Грижи пищевода и диафрагмы: современные представления о патогенезе и лечении / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашнович, О.А. Голубова // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – №3(65). – С. 105-113.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико – биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К. : «Морион», 2000. – 315 с.
4. Рева В.Б. Топографо-анатомічне обґрунтування пластики діафрагми з приводу діафрагмальних гриж / В.Б. Рева // Клініч. анат. та опер. хірургія. – 2003. – Т.2, №1. – С. 41-45.
5. Рева Т.В. Сучасні тенденції лікування хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу / Т.В. Рева, В.Б. Рева // Одес. мед. журнал. – 2009. – №2. – С. 55-59.
6. Руководство по внутренним болезням для врача общей практики: от симптома и синдрома – к диагнозу и лечению / Под ред. Ф.И. Комарова. – М. : ООО «Мед. информ. агенство», 2007. – 872 с.
7. Товкач Ю.В. Сучасні технології в хірургічному лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби / Ю.В. Товкач // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – №1 (43). – С. 194-196.
8. Томаш О.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: традиционный взгляд и новые подходы к лечению / О.В. Томаш, Н.Н. Руденко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №3. – С. 55-59.
9. Шалимов А.А. Атлас операций на органах пищеварения / А.А. Шалимов, А.П. Радзиховский. – К. : Наукова думка, 2003. – Т.1 – 338 с.
10. Wykiel H. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease (GERD) with respect to reflux induced carcinogenesis / H. Wykiel, M. Gadenstatter, F.A. Granderath [et al.] // Eur. Surg. – 2002. – V. 34. – P. 296-302.
11. Vakil N. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence Based Consensus / N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – V. 101. – P. 1900-1920.

Реферат

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВИДЕОЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ АНТИРЕФЛЮКСНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Бычков Н.А., Стасишин А.Р.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рН-метрия, видеолaparоскопические антирефлюксные операции.

Целью данного исследования было проанализировать результаты видеолaparоскопических антирефлюксных операций у больных с ГЭРБ по показателям суточной внутрипищеводной рН-метрии. Показано, что видеолaparоскопические антирефлюксные операции являются достаточно эффективным способом лечения ГЭРБ. Результаты рН-мониторинга пищевода подтверждают нормализацию кислотно-щелочного состояния пищевода после операции. Не установлено патологического желудочно-пищеводного рефлюкса и через 12 месяцев после антирефлюксных операций.

Summary

ANALYSIS OF RESULTS OF VIDEOLAPAROSCOPIC ANTIREFLUX OPERATIONS IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Bychkov M.A., Stasyshyn A.R.

Key words: gastroesophageal reflux disease, pH-metry, videolaparoscopic antireflux surgery.

Introduction. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common gastroduodenal diseases nowadays. GERD is the leading cause of decreased quality of life. It also may result in a number of complications. One of the main mechanisms of GERD is a dysfunction of the esophageal gastric sphincter (90%) and only 10% cases are caused by the dysfunction of the crura of diaphragm. Today laparotomy and laparoscopy are often combined with curoraphy and fundoplication by Nissen or Toupet. Nissen-fundoplication cuff captures abdominal segment of esophagus around. But this can also lead to various complications that arise in the postoperative period.

Objective. The aim of this study was to analyze the results videolaparoscopic antireflux operations in patients with GERD in terms of 24-hour pH-metry.

Materials and Methods. We analyzed the results of 24-hour pH-metry in 35 patients with GERD (19 men, 16 women, mean age – $47,5 \pm 0,8$ years) who operated in the clinic surgery and endoscopy FPDO. Complaints of the patients, medical history, general clinical analyzes, data esophagogastroduodenoscopy and esophageal pH monitoring, X-rays of the gastrointestinal tract and chest were analyzed. Statistical analysis of the obtained material was performed using the computer program Excel. Likely to consider the differences in the level of significance $p < 0,05$.

Results. During the years 2005-2013 in the Clinic of Surgery and Endoscopy FPDO operated on 155 patients with GERD videolaparoscopic way. Among all surveyed reflux esophagitis grade A found in 6 patients (3,9%), the degree of B - in 95 (61,3%), the degree of C - in 40 (25,8%), the degree of D - in 14 (9,0%) individuals as Los Angeles-based classification. Among the complications of GERD, peptic ulcer of the esophagus was diagnosed in 15 (9,7%), peptic esophageal stricture in 3 (1,9%), Barrett's esophagus in 6 (3,9%), esophageal- gastric bleeding in 18 (11,6%) patients, including Mallory -Weiss syndrome in 8, erosive- ulcer bleeding in 10 people. Hiatal hernia was diagnosed in 145 (93,5%) patients (moving in 128 (88,3%), paraezofagealnu in 3 (2,0%), mixed in 14 (9,7%) cases). In 128 (82,6%) patients completed videolaparoscopic fundoplication by Nissen, in 22 (14,2%) – by fundoplication Toupet, in 5 (3,2%) patients - fundoplication by Nissen-Rosseti. After antireflux operations videolaparoscopic acid-base status returned to normal esophagus, which in turn leads to the elimination of GERD symptoms and cure the patient. Conducting individual patients pH monitoring mucosa distal esophagus at 12 months after surgery showed no changes in the "sour" side, indicating sufficient efficacy videolaparoscopic antireflux surgical treatment of GERD.

Conclusions. 24-hour esophageal pH monitoring confirms the normalization of acid-base esophageal status in immediate and remote periods of post-surgical treatment of GERD. Videolaparoscopic antireflux surgery is an effective treatment for gastroesophageal reflux disease.

616.37-002-02-092-08

Вервега Б.М.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО БІЛІАРНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

У статті викладено результати вивчення ролі біліарних чинників у розвитку гострого панкреатиту і розробки тактики лікування із застосуванням ендоскопічних методів оперативних втручань на великому дуоденальному сосочку і жовчних протоках. Отримані результати свідчать про те, що ендоскопічна папілосфінктеротомія, проведена протягом перших 48 годин від початку захворювання, ліквідовує біліарну гіпертензію і умови для рефлюксу жовчі у панкреатичну систему (холедохолітаз, папіліт, дивертикул), запобігає можливому наступному приступу панкреатиту при новій міграції конкрементів, у тому числі мікролітів.

Ключові слова: гострий біліарний панкреатит, ендоскопічна ретроградна холангіографія, ендоскопічна папілосфінктеротомія, мікрохолелітаз, великий дуоденальний сосочок, біліарна гіпертензія.

Вступ

Актуальність проблеми гострого панкреатиту (ГП) у сучасній хірургії зумовлена, з одного боку, зростаючою частотою захворювання, а з другого – незадовільними результатами лікування. У 15-20% спостережень розвиток ГП носить деструк-

тивний характер. За тяжкого перебігу цього ускладнення смертність сягає 20-80% [3, 4, 7, 9, 14, 15].

Введення в практику ендоскопічних втручань відкриває широкі можливості, що дозволяють протягом останніх років уникнути виконання конвенційних оперативних втручань на великому

дуоденальному сосочку (ВДС) [16], і розраховувати на значне покращення результатів лікування хворих на гострий біліарний панкреатит (ГБП). Володіючи перевагами не операційного інструментального втручання, ендоскопічна папілосфінктеро-томія (ЕПСТ) дає можливість ліквідувати причину ГБП із мінімальною кількістю ускладнень і, відповідно, летальністю [1, 2, 5, 6, 8, 10, 13].

Дослідження, проведені останнім, часом показали, що застосування ЕПСТ попереджує розвиток некрозу та сепсису, дозволяє знизити відсоток проведення хірургічних втручань і летальність [1, 8, 16], попередити приступи панкреатиту у майбутньому [2, 10, 11, 12].

Мета дослідження

Вивчити роль біліарних чинників у розвитку гострого біліарного панкреатиту та розробити тактику лікування із застосуванням ендоскопічних методів оперативних втручань на великому дуоденальному сосочку та жовчних протоках.

Матеріали та методи дослідження

З метою оцінки загального стану пацієнтів проводили загальноклінічні аналізи (загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові, коагулограма, група крові, цукор крові, загальний аналіз сечі), мікроскопічне дослідження жовчі (з метою виявлення мікрохолелітіазу), фіброгастродуоденоскопія (для виявлення патології в ділянці папіли та непрямих ознак порушення моторики дванадцятипалої кишки), рентгеноскопія та рентгенографія (виявлення непрямих ознак панкреатиту та його ускладнень), ультрасонографія (для діагностики ГБП і його ускладнень), ендоскопічна ретроградна холангіографія (ЕРХГ).

Результати дослідження та їх обговорення

До першої групи ми віднесли 38 хворих на ГБП, що були госпіталізовані в терміни до 48 годин від моменту захворювання. Згідно з Міжнародною класифікацією (Атланта США, 1992) у 76,3% хворих першої групи діагностовано легкий (набрякова форма) і у 23,7% важкий (некротична форма) перебіг ГП. До другої групи ми віднесли 84 хворих, які поступили пізніше 48 годин від моменту захворювання і яким ми провели рентген-ендоскопічні втручання при наявності таких ускладнень холедохолітіазу або панкреатиту, як наростаюча або тривала жовтяниця, холангіт, повторний приступ ГБП, вклинення конкременту в папілі з гострим папілітом. Серед 84 хворих другої групи було 69,0% з легким і 31,0% – з важким перебігом ГБП.

На момент госпіталізації всі пацієнти першої і другої груп скаржились на біль у верхніх відділах живота з іррадіацією в поперекову ділянку, нудоту. У 87,7% пацієнтів спостерігалось одно- чи багаторазове блювання. Здуття живота відзначали у 42,1% хворих першої групи та 61,9% дру-

гої, іктеричність шкірних покривів і слизових оболонок відповідно – у 31,6% та 54,8%, гіпертермію понад 38°C – у 13,2% та 17,9%. Позитивні симптоми Кера й Ортнера виявлено у 39,5% хворих першої та 29,8% другої групи, відповідно у 60,5% та 67,9% – позитивний симптом Керте. Клінічні ознаки гострого холангіту на час поступлення виявлено у 13,2% пацієнтів першої та 14,3% другої групи.

Усім пацієнтам проводили оглядову рентгеноскопію органів грудної клітки, черевної порожнини і контрастне дослідження травного каналу. Виявили розгорнуту петлю дванадцятипалої кишки у 18,4% пацієнтів першої і 38,1% другої групи, сповільнений пасаж по ній відповідно – у 10,5% і 21,4%, метеоризм – у 15,8% і 28,6%, чаші Клойбера – у 5,3% і 11,9% хворих. За допомогою рентгенологічного методу вдалося виявити непрямі ознаки ГП та його ускладнення у 50,0% хворих першої і другої груп.

При ультрасонографічному обстеженні у 10,5% хворих візуалізувати підшлункову залозу не вдалося. Збільшення розмірів лише головки підшлункової залози спостерігали у 50,0% хворих, дифузне збільшення залози із загальним зниженням її ехогенності – у 35,3%. У 62,9% пацієнтів візуалізували потовщення стінки жовчного міхура, у 34,3% – збільшення його розмірів. Різні за розміром конкременти в жовчному міхурі ідентифікували у 88,6% пацієнтів, причому в 74,2% випадках холелітіазу переважали дрібні конкременти, а конкременти понад 1 см спостерігали лише у 9,7% випадків. Розширення холедоха спостерігали у 71,4% хворих, конкременти у ньому – в 17,1%.

Згідно отриманих нами даних достовірність ультрасонографічного методу обстеження при ГБП та його ускладненнях у першій групі становить 60%.

При ультрасонографічному обстеженні другої групи в зв'язку з метеоризмом у 14,3% пацієнтів візуалізувати підшлункову залозу не вдалося. Збільшення розмірів лише головки підшлункової залози спостерігали у 31,9% хворих, дифузне збільшення залози із загальним зниженням її ехогенності – у 43,1%. Набряк паранкреатичної клітковини виявлено у 17,9% пацієнтів, навколопанкреатичні накопичення рідини – у 15,5%. Дилатацію панкреатичної протоки з внутрішнім діаметром понад 2 мм спостерігали у 9,5% хворих. У 9,5% пацієнтів жовчний міхур був попередньо оперативно видалений. У 48,7% пацієнтів візуалізували потовщення стінки жовчного міхура, у 31,6% – збільшення його розмірів. У 13,2% хворих виявили камінь у шийці жовчного міхура. Різні за розміром конкременти в жовчному міхурі ідентифікували у 88,2% пацієнтів, причому в 76,1% випадках холелітіазу переважали дрібні конкременти, а конкременти понад 1 см спостерігали у 17,9%.

В зв'язку з метеоризмом у 10,7% пацієнтів не вдалося візуалізувати холедоха. Розширення хо-

ледоха спостерігали у 62,7% хворих, потовщення стінки холедоха – у 8,0%. Неоднорідний вміст у загальній жовчній протоці спостерігали у 9,3% пацієнтів, у 8,0% – дрібні, у 4,0% – середні за розміром конкременти.

Клінічні ознаки холангіту (дрощі, фебрильна температура тіла на фоні жовтяниці) і відповідні знахідки при ультрасонографії були у 6,7% пацієнтів. Достовірність ультрасонографічного методу обстеження у другій групі хворих на ГБП становить 62%.



Усім хворим першої групи в ургентному порядку було проведено рентген-ендоскопічне дослідження. При огляді шлунка і початкової частини дванадцятипалої кишки у 18,4% хворих спостерігали різного ступеня ерозивний процес, у 23,7% – виражений підслизовий набряк медіальної і задньої стінок низхідного відділу дванадцятипалої кишки (рис. 1.1а). У 73,7% пацієнтів було знайдено ознаки гострого папіліту (рис. 1.1б), у 10,5% – парапапілярні дивертикули, у 21,1% – стеноз ВДС.

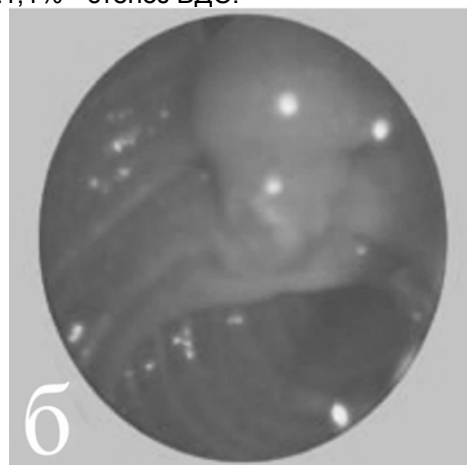


Рис. 1. Ендоскопічні знахідки у хворих на гострий біліарний панкреатит:
а – підслизовий набряк стінки низхідного відділу дванадцятипалої кишки; б – гострий папіліт

Сосочок канюлювали катетером, маркіровавши наконечником, який вводили на глибину 1–1,5 см. Канюлювання папіли виконували дуже обережно, уникаючи попадання контрасту у панкреатичну протоку, що вважаємо досить небезпечним в умовах гострого панкреатиту. Аспіраційна проба – поява жовчі в канюлі при аспірації, дозволяє з мінімальним ризиком переконатися у правильності проведення процедури та отримати жовч для мікробіологічного та мікроскопічного дослідження.

В зв'язку з неможливістю відразу заканюлювати папілу, попередня папілотомія була проведена у 28,9% хворих. При ЕРХГ холедох шириною понад 9 мм (у середньому $11,6 \pm 0,4$ мм) виявили у 81,6% хворих, а конкременти різних розмірів у ньому – у 86,8%. Холангіт був у 13,2% пацієнтів, що визначалося за наявністю відходження гною або гнійної жовчі з папіли при її огляді, інструментальній пальпації або після ЕПСТ.

Отже, проведення рентген-ендоскопічних методів діагностики у хворих на ГБП дозволило встановити діагноз у 93% пацієнтів першої групи.

Під час канюлювання ВДС проводили забір жовчі (1,0 мл) з холедоха шляхом аспірації шприцом, під'єднаним до сухої стерильної стандартної канюлі. Жовч поміщали в центрифужну пробірку та центрифугували протягом 10 хвилин при швидкості 1500 обертів за хвилину. Надосадову рідину зливали, а до осаду додавали 2 краплі 1% розчину метиленової синьки, витри-

мували 5 хв. Потім готували препарати, які досліджували за допомогою світлового мікроскопа. Гранули білірубінату кальцію ідентифікують на основі їхнього червоно-коричневого забарвлення та здатності до агрегації, кристали моногідрату холестерину – на основі ромбоподібної форми та ворсистості.

Мікрохолелітіаз у першій групі ідентифікували у 81,6% випадках захворювання. Гранули білірубінату кальцію ми виявили у 48,4% хворих, кристали моногідрату холестерину – у 9,7%. В 41,9% пацієнтів спостерігали поєднання кристалів моногідрату холестерину та білірубінату кальцію.

У другій групі під час рентген-ендоскопічного дослідження у 28,6% хворих спостерігали застій у шлунку. Перешкодою для огляду папіли та проведення ендоскопічного ретроградного втручання часом була піна у кишці, для ліквідації якої використовували піногасник симетикон у вигляді емульсії еспумізану. Починаючи з третьої доби, а при деструкційних формах ГБП, особливо з локалізацією процесу в головці підшлункової залози, відзначено виражений підслизовий набряк задньої і медіальної стінок дванадцятипалої кишки у 54,8%. У 21,4% пацієнтів спостерігали численні ерозії, які часом створювали вигляд суцільно ерозованої поверхні дванадцятипалої кишки з геморагічним синдромом. У 32,1% пацієнтів було знайдено ознаки гострого папіліту, у 8,3% – парапапілярні дивертикули, у 15,5% – стеноз ВДС, у 17,9% – холангіт.

При ЕРХГ розширення холедоха виявили у

82,1%, хворих наявність різних за розміром конкрементів – у 79,8%.

Таким чином, рентген-ендоскопічні методи діагностики дозволили встановити діагноз у 92% хворих на ГБП другої групи.

Під час мікроскопічного дослідження жовчі мікрохолелітіаз встановлено у 73,8% хворих. Гранули білірубінату кальцію знаходили в 50,0% випадків мікрохолелітіазу (рис.2), кристали моногідрату холестерину – у 6,5%. Поєднання кристалів моногідрату холестерину та білірубінату кальцію відзначали у 43,5% пацієнтів.

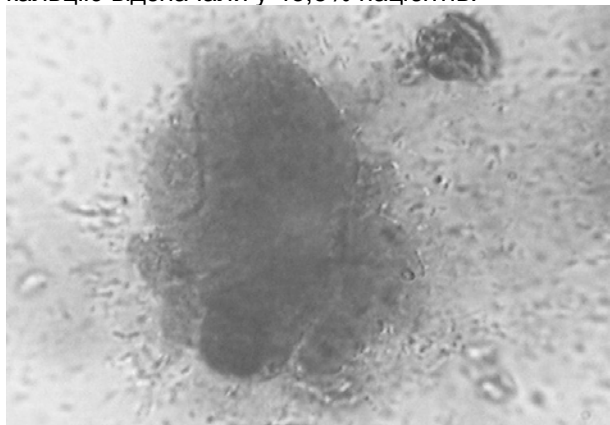


Рис.2. Гранули білірубінату кальцію

У першій групі ЕПСТ виконали за типовим способом у 76,3% хворих (струну папілотому проводили через вічко ВДС до інтрамурального відділу загальної жовчної протоки). У всіх 38 хворих розікли ВДС на протязі 1-2 см залежно від його розмірів, ступеня розширення поздовжньої складки дванадцятипалої кишки, наявності навколососочкових дивертикулів та особливостей їх розташування (рис.3).

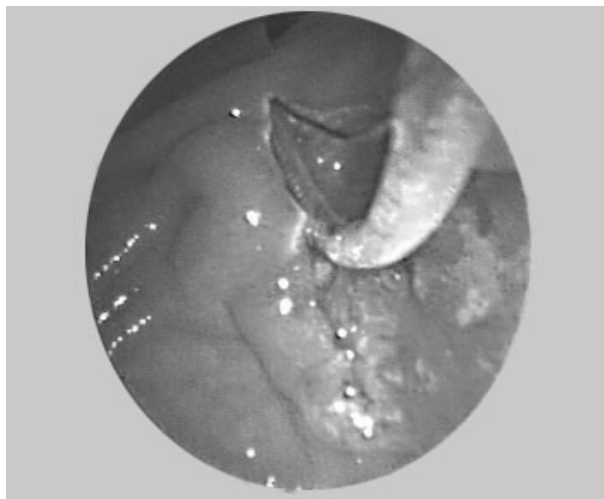


Рис.3. Ендоскопічна папілосфінктеротомія

У 23,7% випадках, при виявленні вклиненого конкремента у папілі, ЕПСТ проводили за допомогою "голчастого" папілостома, розрізаючи зовнішню стінку ампули ВДС по верхньому краю на 11-12 год. за циферблатом, поки конкремент не потрапляв у просвіт дванадцятипалої кишки. ЕПСТ виконували до зияння вічка загальної жовчної протоки, при цьому намагалися максимально зберегти сфінктер її дистального відділу. Широке розсікання ВДС забезпечувало вільне витікання жовчі і панкреатичного секрету, причому характер та темп надходження вмісту з ВДС підтверджували наявність гіпертензії в протоках.

У другій групі типову ЕПСТ провели у 84,5% пацієнтів, у 15,5% – ЕПСТ за допомогою "голчастого" папілостома.

Літоекстракцію при холедохолітіазі була виконано у 31,6% хворих першої та 11,9% пацієнтів другої групи (рис. 3).

Об'єм рентген-ендоскопічних втручань у хворих першої та другої групи наведено у таблиці 1.

Таблиця 1
Характер діагностичних і оперативних малоінвазивних втручань у хворих на ГБП

Вид втручання	кількість хворих (перша група)		кількість хворих (друга група)	
	N	%	N	%
ендоскопічна ретроградна холангіографія	38	100	84	100
ЕПСТ	38	100	84	100
літоекстракція	12	31,6	10	11,9
лаваж жовчних протоків	5	13,2	12	14,3

Завершували ендоскопічне обстеження проведенням по провіднику зонда за Трайцеву зв'язку для раннього ентерального харчування хворого. Тривалість рентген-ендоскопічного втручання складала відповідно від 5 до 22 хвилин у першій та від 15 до 27 хвилин у другій групі. До і після проведення ендоскопічного втручання всім хворим проводилася відповідна консервативна терапія ГП.

У 5,3% хворих першої групи під час виконання рентген-ендоскопічних втручань виникли ускладнення: кровотеча, яка ще під час втручання самостійно припинилася, і виражений больо-

вий синдром. У другій групі ускладнення виникли в 9,5% хворих (кровотеча, больовий синдром, транзиторна амілаземія).

Результатом ЕПСТ у першій і другій групах було значне суб'єктивне покращання стану хворого у той же день або через добу після втручання, що було особливо виражено у випадках защемлення конкременту в папілі та виконанні ЕПСТ у перші дві доби від початку приступу. Суб'єктивне покращання стану пацієнтів супроводжувалося позитивною динамікою активності амілази, концентрації білірубину (табл. 2).

Таблиця 2
Динаміка лабораторних показників на етапах дослідження у хворих на ГБП (М±m)

Показник	Етап дослідження					
	при поступленні		через 1 добу після ЕПСТ		через 3 доби після ЕПСТ	
	I гр	II гр	I гр	II гр	I гр	II гр
Амілаза г/год. л	88,6±7,3	63,2±5,4	46,2±5,5	31,9±4,1	28,3±1,9	25,5±3,6
АсАТ ммоль/год. л	1,2±0,1	0,9±0,1	0,7±0,1	0,7±0,1	0,5±0,04	0,6±0,1
АлАТ ммоль/год. л	2,7±0,2	2,4±0,2	2,1±0,2	1,8±0,2	1,4±0,1	0,9±3,6
Білірубін загальний мкмоль/л	66,6±6,9	56,4±8,3	30,1±5,2	32,5±4,1	16,0±1,4	24,0±3,7
Лужна фосфатаза од.	381,5±51,8	320,1±27,2	363,2±67,8	277,4±28,3	299,1±47,3	266,6±32,4
Глюкоза ммоль/л	6,2±0,4	5,8±0,4	4,4±0,3	4,9±0,4	4,3±0,2	4,6±0,2

У першій групі прооперовано 26 осіб; з них 24 пацієнтам виконано лапароскопічну холецистектомію і лише 2 – конвенційну холецистектомію. 26,9% хворим виконано ранні вимушені оперативні втручання (24-72 год). У плановому порядку прооперовано 73,1% хворих. У 3 пацієнтів холецистектомія була виконана раніше (від 7 місяців до 5 років), вони отримували консервативне лікування. В післяопераційному періоді лише в одного пацієнта виникло ускладнення – післяопераційне нагноєння рани. Летальних наслідків не було.

У другій групі прооперовано – 58,3% хворих; з них 77,6% пацієнтам виконано лапароскопічну холецистектомію. В післяопераційному періоді в 8,2% хворих розвинулися ускладнення (зовнішня панкреатична нориця, септичні ускладнення). Померло 2 пацієнтів від поліорганної недостатності.

Висновки

1. Мікрохолелітіаз під час пасажу через папілу може не викликати клінічних проявів механічної жовтяниці, проте бути фактором її реактивного запалення і стійкого спазму із запуском механізму виникнення панкреатиту.

2. У хворих на ГБП мікрохолелітіаз було виявлено у більшості випадків, особливо у ранні періоди захворювання, що підтверджує доцільність виконання невідкладної ЕПСТ, зокрема й тим хворим, у котрих відсутні вказівки про холедохолітіаз за вислідами ультрасонографічного обстеження та ЕРХГ.

3. В терміни до 48 годин ЕПСТ показана всім пацієнтам з ГБП, тому що надійно ліквідує біліарну і панкреатичну гіпертензію як етіопатогенетичний чинник панкреатиту і дозволяє досягнути абортного перебігу захворювання.

4. У терміни понад 48 годин від початку панкреатиту показанням до ЕПСТ є наявність клініко-лабораторних ознак біліарної обструкції – механічної жовтяниці, холангіту, вклинення в папілі конкременту.

Література

1. Грубник В.В. Эффективность лапароскопических вмешательств по поводу острого билиарного панкреатита / В.В. Груб-

- ник, А.С. Дюжев, А.А. Петренко // Клінічна хірургія. – 2008. – № 4-5. – С.46.
2. Дейкало І.М. Імунокорекція та екстракорпоральні методи детоксикації в патогенетичному лікуванні гострого деструктивного панкреатиту / І.М. Дейкало, І.В. Чепіль, Р.Д. Левчук [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 2. – С. 27-30.
3. Кондратенко П.Г. Острый панкреатит / П.Г. Кондратенко, А.А. Васильев, М.В. Конькова. – Донецьк, 2008. – 352 с.
4. Мартинюк О.В. Деякі питання інтенсивної терапії при гострому панкреатиті та сучасна антибактеріальна терапія (Огляд літератури) / О.В. Мартинюк // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 4(35). – С. 11-18.
5. Ковальчук О.Л. Можливості прогнозування перебігу гострого деструктивного панкреатиту із врахуванням клініко-лабораторних та імунологічних змін / О.Л. Ковальчук, А.Д. Беденюк, О.В. Олійник [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 4. – С. 43-45.
6. Ничитайло М.Ю. Мініінвазивні технології й ендоскопічні втручання у лікуванні деструктивних форм гострого панкреатиту / М.Ю. Ничитайло, О.П. Кондратюк, В.А. Кондратюк // Здоров'я України. – 2011. – №2. – С. 15.
7. Ничитайло М.Ю. Ендоскопічні хірургічні втручання при хронічному панкреатиті, ускладненому псевдо кістами / М.Ю. Ничитайло, П.В. Огородник, А.Г. Дейниченко // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 3. – С. 8-9.
8. Ничитайло М.Ю. Лапароскопічна хірургія гострого панкреатиту / М.Ю. Ничитайло, О.П. Кондратюк // Клінічна хірургія. – 2008. – № 4-5. – С.53.
9. Пасієшвілі Л.М. Інструментальна діагностика захворювань підшлункової залози / Л.М. Пасієшвілі, А.А. Заздравнов // Мистецтво лікування. – 2009. – № 2. – С. 3-7.
10. Підмуняк О.О. Стан імунної системи організму при гострому післяопераційному панкреатиті після мініінвазивних та лапаротомічних оперативних втручань на органах гепатобіліарної системи / О.О. Підмуняк // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 4. – С. 19-23.
11. Ткачук О.Л. До питання показань до дренування жовчних шляхів при гострому міліарному панкреатиті / О.Л. Ткачук, В.А. Мессеєдова, Р.Я. Федорика // Український Журнал Хірургії. – 2009. – № 2. – С.136-137.
12. Чорномидз А.В. Роль вільних радикалів у прогресуванні перебігу гострого панкреатиту / А.В. Чорномидз // Український журнал хірургії. – 2013. – № 1. – С. 21-26.
13. Шейко В.Д. Оцінка ефективності загальноклінічних обстежень у ранній діагностиці гострого панкреатиту / В.Д. Шейко, О.О. Кизименко, С.П. Кравченко // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 2. – С. 53-58.
14. Mitchell S. Cappell. Common Hepatic Emergencies Acute Pancreatitis: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Therapy / S. Mitchell Cappell // Medical Clinics of North America. – 2008. – V. 92. – P. 889-923.
15. Thiruvengadam Muniraj. Acute Pancreatitis Acute Pancreatitis / Muniraj Thiruvengadam, Mahesh Gajendran, Sudha Thiruvengadam, Karthik Raghuram [et al.] //Disease-a-Month. – 2012. – V. 58. – P. 98-144.
16. Attasaranya Siriboon. Benign Pancreatic Disorders Endoscopic Management of Acute and Chronic Pancreatitis / Siriboon Attasaranya, Ayman M. Abdel Aziz, Glen A. Lehman // Surgical Clinics of North America. – 2007. – V. 87. – P.1379-1402.

Реферат

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО БИЛИАРНОГО ПАНКРЕАТИТА

Вервега Б.М.

Ключевые слова: острый билиарный панкреатит, эндоскопическая ретроградная холангиография, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, микрохолелитиаз, большой дуоденальный сосочек, билиарная гипертензия.

В статье изложены результаты изучения роли билиарных факторов в развитии острого билиарного панкреатита и разработки тактики лечения с применением эндоскопических методов оперативных вмешательств на большом дуоденальном сосочке и желчных протоках. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эндоскопическая папиллосфинктеротомия, проведенная в течение первых 48 часов от начала заболевания, устраняет билиарную гипертензию и условия для рефлюкса желчи в панкреатическую систему (холедохолитиаз, папиллит, дивертикул), предотвращает возможный следующий приступ панкреатита при последующей миграции конкрементов, в том числе микрохолелитов.

Summary

MODERN VIEW ON ETIOPATOGENIC TREATMENT OF ACUTE BILIARY PANCREATITIS

Verveha B.M.

Keywords: acute biliary pancreatitis, endoscopic sphincterotomy, microlithiasis, papilla, biliary hypertension.

Introduction. The importance of acute pancreatitis in modern surgery is predefined, on the one hand, by the increasing frequency of the disease, and on the other hand, by the unsatisfactory results of the treatment. The introduction into practice of endoscopic surgery opens wide possibilities, which enable to avoid conventional surgical interventions on the papilla, and to expect a significant improvement of the treatment results of patients with acute biliary pancreatitis (ABP).

Objectives. The research was aimed to study the role of biliary factors in the development of ABP and to develop therapeutic algorithm using endoscopic surgical interventions on the papilla and bile ducts.

Materials and research methods: In order to evaluate the patients' general condition universal clinical tests, microscopic examination of bile, upper gastrointestinal endoscopy, X-ray examinations, ultrasonography, endoscopic retrograde cholangiography (ERC) were conducted.

Research results and their discussion. The first group included 38 patients with ABP, who were hospitalized during 48 hours from the onset of the disease. The second group was formed by 84 patients who were taken to hospital later than in 48 hours after the beginning of the attack.

All 38 patients of the first group urgent procedure of X-ray endoscopic intervention was performed, i.e. ERC, and according to the endoscopic findings (choledocholithiasis was detected in 86.8% of patients, symptoms of acute papillitis were observed in 73.7% of cases, cholangitis was in 13.2% of cases, parapapilla diverticulum was in 10.5% of cases) all patients were subjected to endoscopic sphincterotomy (ES). Lithoextraction was performed on in 31,6% of the patients with choledocholithiasis. 5.3% of patients while performing X-ray endoscopic surgery developed some complications: bleeding, which during the intervention stopped by itself, and expressed pain syndrom. During the microscopic examination of bile microlithiasis was found in 81.6% of patients.

In the second group during ERC the signs of acute papillitis were found in 32,1% of patients, and parapapilla diverticulum in 8,3 %. Concrements were found in 79,8 % of patients, cholangitis – in 17,9 %, stenosis of papilla – in 15,5 %. Taking into account the endoscopic findings and the results of ERC, all 84 patients underwent ES. 9,5 % of patients had complications (bleeding, pain syndrome). To conduct ERC and ES on three patients was not possible technically. During the microscopic examination of bile microlithiasis was found in 73.8% of patients.

Conclusions: 1. Microlithiasis, during the passage through pappila may not cause the clinical manifestation of mechanical jaundice, however it may be the factor of pappila irritation, its reactive inflammation and evident cramp with the start of the mechanism of pancreatitis. 2. The results of the study showed high rate in detecting microcrystals in early terms of ABP. 3. ERC and ES has been established expedient to be performed within 48 hours from the onset of the disease in all cases of acute biliary pancreatitis. On the early stages of development of pancreatitis ES eliminates the main factor of the disease development – the disturbances of the bile outflow and the conditions for the bile reflux into the pancreatic system (choledocholithiasis, papillitis, diverticulum), stops the possible next attack of pancreatitis as a result of concretment migration, including biliary sludge. 4. Endoscopic interventions after 48 hours were found to be assigned for patients with the disease symptoms of increasing intensity clinico-laboratory and ultrasonography manifestations of biliary hypertension, cholangitis, and signs of impacted papillary stone.

УДК 618.831–001:612.017.1

Золотухин С.Е., Нечепорчук А.В., Шпаченко Н.Н., Крюк Ю.Я., Попов С.В.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ И ТУРНИКЕТНОЙ ТОКСЕМИИ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Экспериментальные исследования, выполненные на 106 белых беспородных крысах-самцах, проведены с целью определения патогенетической значимости иммунологических расстройств при черепно-мозговой травме, протекающей на фоне травматического токсикоза в зависимости от индивидуальной реактивности организма. Моделировали изолированную ЧМТ, турникет и сочетанную травму – ЧМТ + турникет. В зависимости от индивидуальной реактивности у крыс развивается 3 типа посттравматической реакции. Выраженность иммунологической реакции при возбуждаемом типе ЧМТ носит умеренный характер, сильный при промежуточном и чрезмерный при тормозном типе. Она также коррелирует с продолжительностью жизни травмированных животных. Декомпрессия на начальном (30-ти минутном) этапе существенно не изменяет иммунный ответ. На позднем (60-ти минутном) этапе резко его активизирует. Такой характер иммунологического ответа отражает процесс поступления в кровь токсических веществ из ишемизированных тканей конечностей. Выявленные нарушения являются основанием для проведения в начальном периоде травмы интенсивной иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, иммунологические нарушения, токсемия.

Наиболее частой травмой в современных условиях жизни людей является черепно-мозговая травма (ЧМТ) [4, 10, 16]. Особенно тяжело протекает ЧМТ при сочетании с синдромом позиционного сдавления, либо с синдромом длительного раздавливания (СДР) мягких тканей [1, 7, 19]. Такие сочетанные повреждения часто имеют место при завалах в шахте, при стихийных бедствиях или во время военных конфликтов [3, 9, 17]. Развившийся СДР утяжеляет любую сопутствующую патологию, и в том числе ЧМТ, увеличивает летальность и частоту осложнений травмы во всех периодах травматической болезни [2, 6, 18].

Нарушения функциональной активности иммунной системы в патогенезе сочетанной ЧМТ на фоне травматической интоксикации, всегда приводят к развитию гнойно-воспалительных осложнений [7, 13, 15]. Поэтому знания о механизмах расстройств иммунной системы в начальном периоде травматической болезни имеют важное значение для выработки ранних и адекватных способов фармакологической коррекции этих нарушений.

Цель исследования

Определение патогенетической значимости иммунологических нарушений на начальном этапе черепно-мозговой травмы, протекающей на фоне травматического токсикоза в зависимости от индивидуальной реактивности организма.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 106 белых беспородных крысах-самцах весом 250-300 г, которые содержались на стандартном рационе при свободном доступе к пище и воде в условиях вивария НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Всего выполнено 4 серии экспериментов. Из всего числа животных 98 использованы в 3 основных

(изолированная ЧМТ – 24, турникет – 24, сочетанная ЧМТ – 50), 8 – в контрольной серии. Контрольная серия была необходима для сравнения иммунологических показателей, полученных в основных сериях.

Травму черепа моделировали нанесением одного удара с помощью пружинного механизма. Сила удара по черепу составляла 1325 Н/см². Наркотизированную крысу фиксировали в станке с помощью лямок. Вводили пружину механического ударника и оставляли взведенный механизм на предохранителе. В нужный момент, убирая фиксатор пружинного механизма, осуществляли удар. Модель ЧМТ описана в работе [8]. Сама травма мозга по морфофункциональным критериям идентифицирована нами как ЧМТ средней степени тяжести.

Летальность в остром периоде моделируемой ЧМТ (до 1 суток) составила 40,0%. Продолжительность жизни животных при ЧМТ средней степени тяжести лежала в широком интервале значений – от 12 до 75 часов, в среднем 34,5±3,3 часа. Для выявления причины такого большого разброса данных, а также учета роли индивидуальной реактивности крыс при ЧМТ применяли методику, связанную с измерением электро кожного сопротивления. В динамике ЧМТ вычисляли по данным электро кожного сопротивления показатель «К» [11]. На основании значений показателя «К» в течение 4-х часов травмы строили графики и дифференцировали три основных типа посттравматической реакции. Первый тип реакций крыс, погибших на третьи сутки после травмы, назван нами «возбуждаемым», второй тип реакций крыс, погибших на вторые сутки – «промежуточным», а третий тип реакций крыс, погибших в течение первых суток – «тормозным». В процентном отношении структура распределения типов выглядела соответственно 30:30:40.

Сдавление мягких тканей бедер моделировали путем наложения турникета на область

бедер. После фиксации наркотизированных крыс в станке на область верхней трети бедер накладывали из круглой резины турникет. Сдавление мягких тканей бедер осуществляли на протяжении 4 часов. При моделировании сочетанной травмы – ЧМТ + турникет сначала моделировали ЧМТ по описанному выше способу, а затем накладывали на задние лапы крыс турникет.

У животных 3-х основных серий опыта в крови определяли иммунологические показатели. В первой серии экспериментов использованы крысы, у которых моделировали типы посттравматической реакции, возникавшие при изолированной ЧМТ. Во второй серии определяли эти показатели в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета. В третьей серии – при сочетанной ЧМТ в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета. Забор крови на исследование осуществляли через 4 часа после моделирования травмы, а в опытах, в которых изучали роль эндотоксемии – через 30 и 60 минут после декомпрессии.

В работе использованы общепринятые иммунологические (количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, фагоцитарный индекс и фагоцитарное число, концентрация иммуноглобулинов основных классов - А, G, М), иммуноферментные (определение в крови концентрации ИЛ-1, -2, -4, -6, -8, ФНО- α) и статистические методы исследования [11, 12, 14].

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования выявляли особенности нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у животных с тремя типами посттравматической реакции при изолированной ЧМТ. При этом виде травмы установлено, что в наибольшей степени отклонения иммунологических показателей от уровня показателей контроля (интактных крыс) имели место при тормозном типе посттравматической реакции. Далее по степени увеличения градиента этих изменений следовали крысы с промежуточным и возбудимым типами. При возбудимом типе, в частности, общее число лейкоцитов увеличивалось на 37% ($p < 0,05$), при промежуточном оно увеличивалось в 2,5 раза ($p < 0,05$), а при тормозном – в 3,2 раза ($p < 0,05$). Из лейкоцитарной формулы при промежуточном и тормозном типах исчезали эозинофилы, уменьшалась доля лимфо- и моноцитов, но увеличивалась доля сегментоядерных нейтрофилов. У крыс с этими двумя типами посттравматической реакции снижались ФИ и ФЧ. Указанные изменения в числе лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови характеризовались лейкоцитозом со сдвигом формулы крови влево и отражали увеличивающуюся в этом направлении тяжесть состояния организма травмированных крыс. Показатели гуморального иммунитета при трех типах посттравматической реакции (рис. 1) также отражали разную степень отклонения от значений контроля.

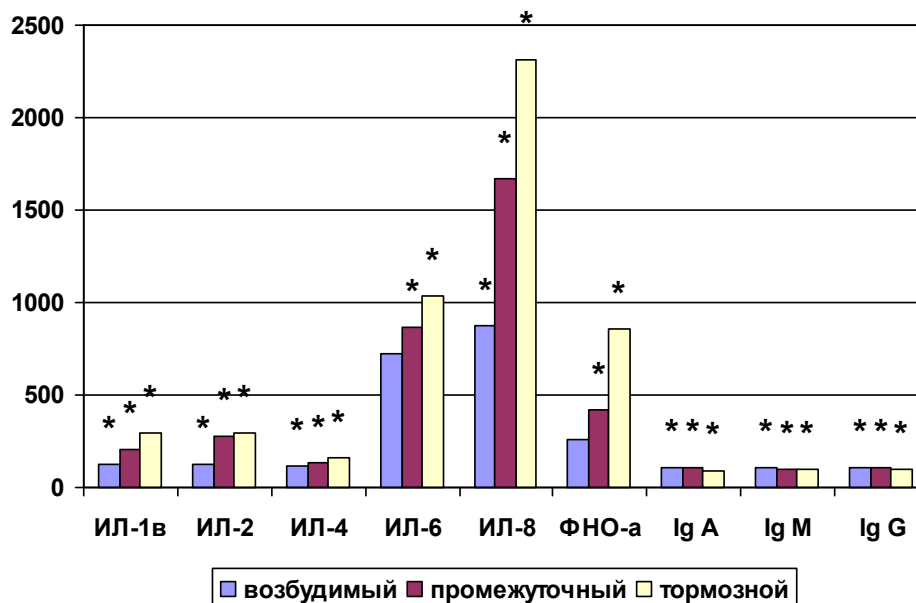


Рис. 1. Изменение показателей гуморального звена иммунной системы при изолированной черепно-мозговой травме (%).
Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных.

Минимальными были отклонения иммунологических показателей при возбудимом типе, средними – при промежуточном и максимальными при тормозном типе. В структуре цитокинов наибольшие изменения происходили с ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . Указанные цитокины, в зави-

симости от типа посттравматической реакции, повышались в 7-20 раз ($p < 0,05$). Существенных отклонений в числе и структуре иммуноглобулинов исследованных типов мы не увидели. Наблюдалась лишь тенденция к снижению концентрации иммуноглобулинов, причем за счет пока-

зателей Ig A и Ig M ($p < 0,05$). В направлении от возбудимого типа к тормозному увеличение концентрации цитокинов происходило с теми, которые характеризовали состояние воспалительного ответа. Уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α был максимальным при тормозном типе посттравматической реакции. Изменения в концентрации и структуре исследованных цитокинов указывали на бурный характер воспалительной реакции, развивающейся у крыс с ЧМТ, причем в наибольшей степени у крыс с тормозным типом посттравматической реакции.

В целом изменения в иммунологических показателях при изолированной ЧМТ свидетельствовали о развитии выраженной ответной иммунологической реакции организма на травму. Эта реакция у крыс с возбудимым типом была умеренной, при промежуточном типе сильной, а при тормозном, видимо, чрезмерной. В целом, иммунологические нарушения соответствовали изменениям, которые описаны в литературе [2, 6, 18].

На втором этапе исследования мы определяли иммунологические показатели у крыс в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета. Все исследованные показатели изменялись менее показательно, чем при изолированной ЧМТ. В компрессионном периоде турникета имелись незначительные изменения только в структуре лейкоцитарной формулы. В ней увеличивалась на 39% ($p < 0,05$) лишь доля палочкоядерных нейтрофилов. Практически не было существенных изменений и при декомпрессии на 30-й минуте. В этом периоде дости-

галось снижение на 22% ($p < 0,05$) моноцитов и увеличивалась на 40% ($p < 0,05$) величина ФЧ. Однако, к 60-й минуте декомпрессионного периода увеличивалось количество лейкоцитов на 34% ($p < 0,05$). Достигали в лейкоцитарной формуле изменения палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов ($p < 0,05$). ФЧ снижалось на 33% ($p < 0,05$). Указанные изменения могли свидетельствовать о том, что при декомпрессии в кровоток поступали токсические продукты, образующиеся в ишемизированных тканях во время их сдавления турникетом. Выход этих тканевых продуктов был постепенным. На действие токсических веществ организм отвечал стандартной реакцией иммунной системы – лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, снижением фагоцитарной способности моноцитов, что согласуется с данными литературы [1, 3, 10].

Анализ изменения показателей гуморального звена иммунной системы (рис. 2) показывает, что во время компрессии тканей в кровоток в основном поступали цитокины аварийного регулирования – ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . Их количество возрастало на 39% ($p < 0,05$) за счет ФНО- α , на 88% ($p < 0,05$) за счет ИЛ-6 и в 2,8 раза ($p < 0,05$) за счет ИЛ-8. При декомпрессии на 30-й минуте концентрация всех цитокинов практически не изменялась. Однако, на 60-й минуте декомпрессии уровень аварийных цитокинов вырастал в 2-4 раза, а других на 50-80% ($p < 0,05$). Концентрация иммуноглобулинов практически не изменялась в компрессионном и декомпрессионных периодах турникета, только уровень Ig G на 60-й минуте возрос на 12% ($p < 0,05$).

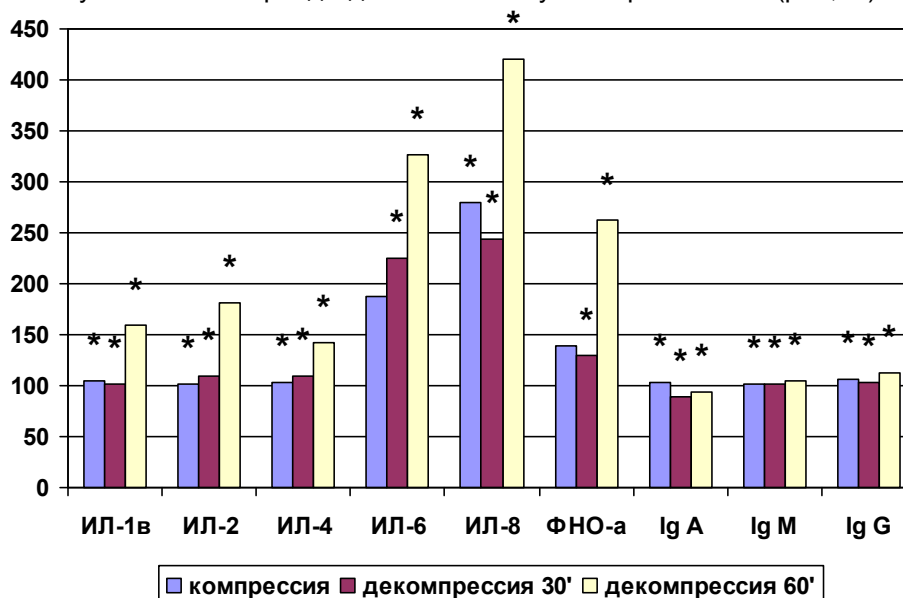


Рис. 2. Изменение показателей гуморального звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета (%). Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных.

Изменения в числе и составе цитокинов и иммуноглобулинов в динамике турникета свидетельствовали о некоторой неспецифической активации гуморального звена иммунной системы

в компрессионном и раннем декомпрессионном периодах турникета и о существенной активации этого звена в позднем декомпрессионном периоде. Характер активации иммунной систе-

мы соответствовал стандартной воспалительной реакции. Этот характер был обусловлен как состоянием стресса, так и действием токсических веществ, поступивших в кровоток из ишемизированных тканей конечностей в декомпрессионном периоде [13, 15, 19].

На третьем этапе мы исследовали иммунологические показатели при сочетанной ЧМТ в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета. Нами показано, что изменения иммунологических показателей возникали как у крыс с разными типами посттравматической реакции, так и в динамике декомпрессии внутри каждого типа этой реакции. Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы были в меньшей степени изменены при возбудимом типе, чуть в большей степени – при промежуточном и в максимальной степени при тормозном типе. В частности, число лейкоцитов при возбудимом типе превышало значения контроля на 59% ($p < 0,05$), при промежуточном типе – в 2,5 раза ($p < 0,05$), а при тормозном типе – в 3 раза ($p < 0,05$).

В таком же направлении увеличивался сдвиг формулы лейкоцитов, уменьшалась фагоцитарная активность. В крови увеличивалась концентрация провоспалительных цитокинов (таблица 1). Уровень ИЛ-6 при возбудимом типе превышал значения контроля в 7 раз ($p < 0,05$), при промежуточном типе – в 9 раз ($p < 0,05$), а при тормозном типе – в 16 раз ($p < 0,05$). С такой же динамикой увеличивались значения ИЛ-8 и ФНО- α . Концентрация иммуноглобулинов в компрессионном периоде у крыс трех типов посттравматической реакции не изменялись.

Показатели иммунной системы в декомпрессионном периоде на 30-й минуте были практически такими же, как и во время компрессии. На 60-й минуте декомпрессионного периода происходило резкое увеличение лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы, угнетение фагоцитоза, гиперцитокинемия, происходило угнетение синтеза антител. Максимальные изменения в иммунной системе происходили у крыс тормозного типа в позднем декомпрессионном периоде. Так число лейкоцитов возрастало до 3-х кратной отметки контроля ($p < 0,05$). Фагоцитоз у этих крыс снижался в 2 раза ($p < 0,05$). Величина ИЛ-1 β была в 6 раз выше, чем у крыс контроля ($p < 0,05$), ИЛ-2 – в 7 раз ($p < 0,05$). Показатели ИЛ-6 превышали отметку контрольного уровня в 29 раз ($p < 0,05$), ИЛ-8 – в 39 раз ($p < 0,05$), ФНО- α – в 13 раз ($p < 0,05$). Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 была увеличена только в 2 раза ($p < 0,05$). На таком же уровне ИЛ-4 был и у крыс с другими типами посттравматической реакции. Видимо такой уровень этого цитокина был максимальным и не мог сдерживать выраженность чрезмерного воспаления, наблюдаемого у крыс, особенно в позднем декомпрессионном периоде.

Изменения всех иммунологических показате-

лей при сочетанной ЧМТ были выражены сильнее, чем при изолированной травме и турникете. Эти изменения превышали значения даже суммарных показателей при ЧМТ и турникете. Такой характер нарушения иммунологической защиты организма наглядно отражал характер синдрома взаимного отягощения. Именно наличие такого синдрома часто ограничивает эффективность используемых стандартных схем фармакотерапии [4, 5, 17].

Выводы

Использованная нами модель ЧМТ, сочетанная с наложением на бедра крыс турникета, адекватно отражает основные звенья патогенеза одного из видов частой травмы (средней степени тяжести ЧМТ и травматического токсикоза). Снятие турникета с бедер крыс приводит к постепенному восстановлению кровотока в конечностях и вымыванию из них токсинов. Такой же механизм эндотоксемии имеет место при освобождении пострадавших из-под завалов. При ЧМТ возникает выраженная иммунологическая реакция. Эта реакция имеет воспалительную природу и выражается в лейкоцитозе, сдвиге лейкоцитарной формулы, в угнетении фагоцитарной активности макрофагов, в гиперцитокинемии и незначительных изменениях концентрации основных типов иммуноглобулинов. Выраженность иммунологической реакции при турникете, изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме зависит от характера травмы, от индивидуальной реактивности животных, а при турникетной травме и сочетанной ЧМТ – от времени декомпрессии.

Выраженность иммунологической реакции при возбудимом типе ЧМТ носит умеренный характер, сильный при промежуточном и чрезмерный при тормозном типе. Она также коррелирует с продолжительностью жизни травмированных животных. Декомпрессия на начальном (30-ти минутном) этапе существенно не изменяет иммунный ответ. На позднем (60-ти минутном) этапе резко его активизирует. Такой характер иммунологического ответа отражает процесс поступления в кровь токсических веществ из ишемизированных тканей конечностей. Иммунологические нарушения при сочетанной ЧМТ отражают характер синдрома взаимного отягощения повреждений, свойственных ЧМТ и турникету. Максимальные иммунологические расстройства приходятся на поздний декомпрессионный период тормозного типа посттравматической реакции крыс, имеющих сочетанную ЧМТ. Выявленные нарушения являются основанием для проведения в начальном периоде травмы интенсивной иммуномодулирующей терапии.

Литература

1. Бадинов О.В. Современные представления о патогенезе эндотоксикоза посттравматического генеза / О.В. Бадинов, В.Д. Лукьянчук, Л.В. Савченко // Сучасні проблеми токсикології. – 2003. – № 4. – С. 37-42.

2. Борщикова Т.И. Функциональный профиль цитокинов и иммунологическая дисфункция у нейрореанимационных больных / Т.И. Борщикова Н.Н. Елифанцева, Ю.А. Чурляев // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 42-45.
3. Германашивили Т. Иммунологическая реактивность организма во время синдрома длительного сдавления / Т. Германашивили, М. Моисирапишвили, Г. Орахелашвили // Изв. АН Грузии. Сер. биол. – 2002. – Т. 28, № 3-4. – С.267-272.
4. Городник Г. А. Патогенез набряку-набухання головного мозку та обґрунтування оптимальної фармакотерапії при тяжкій черепно-мозковій травмі (клініко-експериментальне дослідження): автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.04 / Г. А. Городник ; Донец. нац. мед. ун-т ім. М.Горького. – Донецьк, 2010. – 35 с. – укр.
5. Денисенко В.Н. Клинико-патофизиологическое обоснование феномена взаимного отягощения у пострадавших при сочетанной закрытой травме / В.Н. Денисенко, В.В. Бурлука, Я.Н. Заруцкий [и др.] // Проблемы военного здравоохранения. – К. : "Янтар", 2002. – С. 15-20.
6. Донченко Л.И. Оценка иммунного статуса и процессов метаболизма у пострадавших в динамике травматической болезни на основе кластерного анализа / Л.И. Донченко, А.В. Степура, И.А. Самардина, Н.В. Анпилова // Український журнал телемедицини та медичної телематики. – 2009. – Т.7, № 2. – С. 154-159.
7. Ельський В.Н. Нейрогуморальні регуляторні механізми при черепно-мозговій травмі / В.Н. Ельський, С.В. Зяблицев. – Донецьк : Из-во «Новый мир», 2008. – 240 с.
8. Зенько Н. А. Особливості порушень та корекція кальцієвого обміну при черепно-мозковій травмі на фоні глюкокортикоїдного остеопорозу: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04 / Н. А. Зенько ; Харк. нац. мед. ун-т. – Х., 2011. – 20 с. – укр.
9. Золотухин С.Е. Особенности метаболизма при травматическом шоке, протекающем в условиях глубоких угольных шахт / С.Е. Золотухин, В.Н. Ельський, Ю.Я. Крюк [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 1997. – Т.6, № 2. – С. 142-144.
10. Зяблицев С.В. Патогенетичні механізми нейроендокринної та імунної регуляції в гострому періоді травматичної хвороби / С.В. Зяблицев, М.С. Кишеня, С.В. Піщуліна, С.Я. Коровка // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 2. – С. 127-128.
11. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / [В.Н. Ельський, В.Г. Климовицкий, С.Е. Золотухин и др.]. – Донецьк : ООО «Лебедь», 2002. – 360 с.
12. Калашников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / Калашников В.С. – Минск : Беларусь, 2002. – Т. 2. – 360 с.
13. Крутько Е.Н. Синдром системного воспалительного ответа у пострадавших в позднем периоде травматической болезни / Е.Н. Крутько // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т.14, № 4. – С. 51-54.
14. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н. – К. : Морисон, 2000. – 320 с.
15. Матоліч У.Д. Цитокінова та імунна дисфункція в патогенезі запальних ускладнень переломів нижньої щелепи: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.04 / У.Д. Матоліч; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького МОЗ України, Держ. вищ. навч. закл. "Терноп. держ. мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського". – 2012. – Т. 2. – 18 с.
16. Перцов В.И. Анализ причин летальности при механических травмах на догоспитальном этапе в возрастном аспекте. (По данным Запорожского областного бюро судебно-медицинской экспертизы за 2009 год) / В.И. Перцов, Д.С. Иващенко, К.В. Миренков, Я.В. Телушко // Хірургія України. – 2010. – № 2. – С. 77-80.
17. Черний В.И. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии отека и набухания головного мозга у пациентов с острой церебральной недостаточностью и у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой / В.И. Черний, В.Н. Ельський, А.М. Кардаш [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2008. – С. 4-26.
18. Daurinas E.E. The regional production of citocines and lactate in sepsis -retated multiple organ failure / E.E. Daurinas, Z.B. Tsidemadon, M.T. Pitaridis [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – №1. – P. 53-59.
19. Greve M.W. Pathophysiology of traumatic brain injury / M.W. Greve, B.J. Zink // Mt Sinai J. Med. – 2009. – V.76, № 2. – P. 97-104.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ПОЄДНАНІЙ ЧЕРЕПНОМОЗКОВІЙ ТРАВМІ І ТУРНИКЕТНІЙ ТОКСЕМІЇ

Золотухин С. Е., Нечепорчук А.В., Шпаченко Н.Н., Крюк Ю.Я., Попов С.В.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, імунологічні порушення, токсемія.

Експериментальні дослідження, виконані на 106 білих безпородних щурах-самцях, проведені з метою визначення патогенетичної значущості імунологічних розладів при черепно-мозковій травмі, що відбувається на тлі травматичного токсикозу залежно від індивідуальної реактивності організму. Моделювали ізольовану ЧМТ, турнікет і поєднану травму (ЧМТ + турнікет). Залежно від індивідуальної реактивності у щурів розвивається 3 типи посттравматичної реакції. Вираженість імунологічної реакції при збудливому типі ЧМТ носить помірний характер, сильний при проміжному і надмірний при гальмівному типі. Вона також корелює з тривалістю життя травмованих тварин. Декомпресія на початковому (30–хвилинному) етапі істотно не змінює імунну відповідь. На пізньому (60–хвилинному) етапі різко його активує. Такий характер імунологічної відповіді відбиває процес потрапляння в кров токсичних речовин з ішемізованих тканин кінцівок. Виявлені порушення є основою для проведення в початковому періоді травми інтенсивної імуномодельючої терапії.

Summary

FEATURES OF IMMUNOLOGICAL DISTURBANCES IN CASES OF ASSOCIATED CRANIOCEREBRAL INJURY AND TOURNIQUET TOXEMIA

Zolotukhin S.E., Nepochorchuk A.V., Shpachenko N.N., Kryk Y.Y., Popov S.V.

Keywords: craniocerebral trauma, immunological disorders, toxemia.

The modeled associated craniocerebral trauma and tourniquet toxemia reflects the most common traumas among miners and during natural destruction and military uprising.

Experimental researches carried out on 106 white outbred male rats were aimed to study the pathogenic significance in evaluating immunological disturbances in case of craniocerebral trauma and concomitant traumatic toxemia depending on individual body reactivity. Three types of trauma were modeled as isolated craniocerebral trauma (CCT), tourniquet and combined trauma (CCT+tourniquet). On the basis of electrophysiological researches distributes 3 types of posttraumatic reaction: excitable, intermediate and torpid.

We observed immunological disturbances in cases of isolated CCT, tourniquet and combined CCT. There were high deviations of immunological indices from the level of control (intact rats) indexes took place at the torpid type of posttraumatic reaction. Further on the degree of increase, of the gradient changes rats leucocytosis with intermediate and excitable types. Was distributed changes were characterized by leucocytosis with the blood formula change of to the left and reflected increasing in this direction weight of the organism condition of trauma rats.

On the second stage of research we determined immunological indices in rats under compression and

decompression tourniquet periods.

На втором этапе исследования мы определяли иммунологические показатели у крыс в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета. Все исследованные показатели изменялись менее показательно, чем при изолированной ЧМТ. В компрессионном периоде турникета имелись незначительные изменения только в структуре лейкоцитарной формулы. В ней увеличивалась на 39% ($p < 0,05$) лишь доля палочкоядерных нейтрофилов. Практически не было существенных изменений и при декомпрессии на 30-й минуте. В этом периоде достигалось снижение на 22% ($p < 0,05$) моноцитов и увеличивалась на 40% ($p < 0,05$) величина ФЧ. Однако, к 60-й минуте декомпрессионного периода увеличивалось количество лейкоцитов на 34% ($p < 0,05$).

In the compression tourniquet period, there were insignificant changes only in the structure of leukocyte formula. The only of stab neutrophils increased by 39% ($p < 0,05$). Was determined there were not substantial changes at decompression on the 30th minute. In this period was determined 22% ($p < 0,05$) monocyte decrease and 40% ($p < 0,05$) FN increase. However, on the 60th minute of decompression period the amount of leucocytes increased on 34% ($p < 0,05$). We active a leukocyte formula change of stab neutrophils, lymphocyte and monocyte ($p < 0,05$). FN went down on 33% ($p < 0,05$). The indicated changes could testify that at decompression blood stream toxic metabolites, appearing in ischemized tissues during their compression by a tourniquet. The analysis of indexes of change of humoral link of the immune system shows that during the compression of tissues blood stream cytokines of the emergency adjusting entered mainly – IL – 6, IL – 8 and TNC- α . Their amount increased on 39% ($p < 0,05$) due to TNC- α , on 88% ($p < 0,05$) due to IL- 6 and in 2,8 time ($p < 0,05$) due to IL- 8. At decompression on the 30th minute the concentration of all cytokines did not change significantly. However, on the 60th minute of decompression the level of emergency cytokines grew in 2-4 times, and other on 50-80% ($p < 0,05$). The concentration of immunoproteins practically did not change in compression and decompression periods tourniquet, only the level of Ig G on the 60th minute grew on 12% ($p < 0,05$). On the third stage, we investigated immunological indexes at combined CCT in compression and decompression periods of tourniquet.

The number of leucocytes at an excitable type exceeded the values of control on 59% ($p < 0,05$), at an intermediate type - in 2,5 time ($p < 0,05$), and at a torpid type - in 3 times ($p < 0,05$).

The change of leucocytes formula increased in the same direction, phagocytes' activity decreased. The concentration of proinflammatory cytokine was increased in blood. The level of IL – 6 at an excitable type exceeded the control values in 7 times ($p < 0,05$), at an intermediate type - in 9 times ($p < 0,05$), and at a torpid type - in 16 times ($p < 0,05$). With the same dynamics increased IL – 8 and ФНО- α the value.

Decompression on the initial (30th minute) stage substantially does not change an immune answer. On the late (60th minute) stage sharply activates him. Such character of immunological answer reflects an of toxic metabolites from ischemized tissues of extremities entering into blood process. Immunological violations at combined CCT reflect character of the mutual burdening of damages syndrome, with CCT and the tourniquet. Maximal immunological disorders are on the late decompression period of torpid type of post-traumatic reaction of rats, having combined CCT. The developed disorders are the basis for immunocorrection therapy in the initial period of trauma.

УДК 616.61/62-007.1-07-053.2

Кокоркін О. Д.

ПРОГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ОЦІНКИ ЯКОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ СЕЧОВИВІДНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

У статті проаналізовано результати перинатальної діагностики вроджених вад розвитку сечової системи на основі ультразвукового дослідження та магніто-резонансної томографії. Під час дослідження проаналізовано перебіг вагітності, пологів, наявність маніфестації аномалій розвитку у вигляді інфекційних захворювань СВС, спектр діагностичних заходів та обсяг оперативних та консервативних лікувальних методик, що застосовувалися у групах порівняння. Нами представлений частотний розподіл зустрічаємості різних значень тих чи інших додаткових методів дослідження у дітей двох груп (УЗД плоду є чи немає), а також діагностичні коефіцієнти. Розроблений алгоритм свідчить про ефективність проведення допологової діагностики можливих вад розвитку СВС та дозволить не тільки проводити оцінку якості ранньої діагностики аномалій нирок та верхніх сечових шляхів, а й допоможе лікарям окреслити спектр основних діагностичних заходів з метою покращення ранньої діагностики вад розвитку сечової системи у дітей на до- та післяпологовому етапі. Встановлено, що оцінка антенатального розвитку дитини та аналіз результатів морфометрії основних структур сечової системи за допомогою проведення пренатальних УЗД та МРТ підвищують якість ранньої діагностики вроджених аномалій розвитку СВС у дітей.

Ключові слова: діти, вроджені вади розвитку, діагностичний алгоритм, якість.

Стаття містить результати дисертаційного дослідження, що є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії та анестезіології Запорізького державного медичного університету «Діагностика та лікування вроджених вад розвитку сечової системи, шлунково-кишкового тракту, опорно-рухового апарату у дітей»

Вступ

Серед першочергових завдань сучасної медицини одне з перших місць посідає профілактика та прогнозування можливих ризиків виникнення захворювань [1]. Особливо актуальними ці заходи є в умовах педіатричної практики, адже визначення функціонального стану систем та органів плоду та дитини першого року життя з різноманітними природженими аномаліями розвитку дає змогу прогнозувати перебіг захворювання та розрахувати можливі ризики стосовно життя та майбутньої працездатності індивідууму. Саме тому, розробка нових методів ранньої діагностики та оптимізація вже існуючих методів є запорукою вдалого лікування та прогнозу стосовно життя дітей із вродженими вадами розвитку [1, 3]. У спектрі природжених аномалій розвитку одне з перших місць серед дитячого населення України посідають вади сечовивідної системи (СВС) [2, 4-6]. На даний час застосовуються достатньо ефективні діагностичні методики виявлення та деталізації вад розвитку нирок та верхніх сечових шляхів у дітей, однак не завжди вчасно лікарі первинної ланки звертають увагу на чинники розвитку аномалій СВС. У наших попередніх роботах показано ефективність комплексного застосування ультразвукової діагностики СВС плоду під час вагітності у рекомендовані строки та використання магніто-резонансної томографії (МРТ) за умов неможливості однозначного трактування результатів ультразвукових досліджень [7-10]. Саме тому, в рамках дисертаційного дослідження, що є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії та анестезіології Запорізького державного медичного університету «Діагностика та лікування вроджених вад розвитку сечової системи, шлунково-кишкового тракту, опорно-рухового апарату у дітей», нами розроблено алгоритм оцінки якості ранньої діагностики вроджених вад СВС у дітей.

Мета дослідження

Розробити алгоритм оцінки якості ранньої діагностики вад розвитку нирок та верхніх сечових шляхів за допомогою результатів УЗД та МРТ плодів.

Матеріали та методи

Аналізувалися результати досліджень функціонального стану СВС у дітей першого року життя, які були госпіталізовані до відділення планової хірургії Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні (n=105), за період з 2009 по 2012 роки. УЗД плодів було проведено у 57 випадках, 48 дітей не мали пренатального УЗД та надійшли до стаціонару з тими чи іншими ознаками уражень СВС. Серед дітей, включених у дослідження, 16 малюків мали неоднозначні ультразвукові дані під час вагітності, їм було проведено МРТ сечової системи. Включення у дослідження відбувалося після отриманої інформованої згоди від батьків пацієнтів. Під час дослідження проаналізовано перебіг вагітності, пологів, наявність маніфестації аномалій розвитку у вигляді інфекційних захворювань СВС, спектр діагностичних заходів та обсяг оперативних та консервативних лікувальних методик, що застосовувалися у групах порівняння. Ми застосували аналіз А. Вальда для створення загрозоетричного діагностичного алгоритму оцінки якості ранньої діагностики вад розвитку СВС у дітей. Розраховувався діагностичний коефіцієнт (ДК) за формулою: $ДК = 10 \times \log x$ коефіцієнт відношення правдоподібності. Для прогнозування мали значення не порівняння середніх показників симптомів, а варіаційний розподіл їх в порівняльних групах. Алгебраїчна сума цих ДК дозволить прогнозувати ефективність ранньої діагностики вад розвитку нирок та верхніх сечових шляхів у дітей. Застосування

алгоритму, або деяких елементів його дозволить покращити якість ранньої діагностики природжених аномалій СВС у дітей.

Результати та їх обговорення

Нами представлений частотний розподіл зустрічаємості різних значень тих чи інших додаткових методів дослідження у дітей двох груп (УЗД плоду є чи немає), а також діагностичні коефіцієнти.

Аntenатальний період має вагоме значення в гармонійному розвитку дитини. Саме тому, порушення перебігу або наявність патологічних відхилень у перебігу вагітності та пологів є фактором ризику розвитку вроджених вад. Так, перша вагітність (ДК=-0,03) може бути чинником розвитку аномалій нирок у дітей, адже відомо, що перша вагітність має більше ускладнень (ДК=-0,2) та патологічних відхилень у перебігу, ніж повторна. Для оцінки якості ранньої діагностики істотне значення мають усвідомлення батьками можливих ризиків виникнення патології у дітей. Саме тому, серед повторно вагітних більша кількість зацікавлена у визначенні пренатального здоров'я майбутньої дитини (ДК=+0,01), також відсутність ускладнень вагітності покращує якість ранньої діагностики вищезазначених станів (ДК=+0,07). Під час аналізу результатів морфометрії ниркових та поза ниркових структур у дітей за допомогою МРТ та УЗД, було встановлено, що на якість ранньої діагностики впливають виявлення наступних ознак: ширина лоханки правої нирки >9мм (ДК=+0,78) збільшує вірогідність раннього встановлення діагнозу, тоді як розмір цієї лоханки 6-7мм зменшує якість ранньої діагностики (ДК=-0,48), аналогічний розмір протилежної нирки (6-7мм) також знижує можливість раннього встановлення вірного діагнозу за допомогою УЗД та МРТ (ДК=-0,1). Визначення розміру чашково-мискової системи лівої нирки, що дорівнює 6-8мм зменшує якість ранньої діагностики (ДК=-0,21).

Оцінка ефективності постнатальних інвазивних методів дослідження функціонального стану СВС у дітей дослідних груп встановила, що проведення цистоскопії (ДК=+0,23), мікційної цистографії (ДК=+0,7) та внутрішньовенної урографії (ДК=+0,08) покращує якість діагностики тоді як відсутність можливості застосування перерахованих діагностичних методик значно знижує якість постнатальної діагностики первинності ураження СВС (ДК=-0,004; ДК=-0,2; ДК=-0,24 відповідно). Наявність проявів запального ураження нирок також покращує діагностичний пошук (ДК=+0,18), хоча й свідчить про ускладнення перебігу основного захворювання. Ефективність оперативного втручання серед дітей із вродженими вадами нирок та верхніх сечових шляхів підвищується за умов раннього застосування та підвищує якість допомоги таким пацієнтам. Проведення хірургічної корекції в ранні строки під-

вищує якість медичної допомоги (ДК=+0,33), тоді як віддалення застосування оперативного втручання знижує якість відновлення ураженої системи (ДК=-0,18). Відсутність післяопераційних ускладнень хоча й у незначній мірі, але свідчить про вищу якість діагностики описаних станів (ДК=+0,01).

Розроблений алгоритм свідчить про ефективність проведення допологової діагностики можливих вад розвитку СВС та дозволить не тільки проводити оцінку якості ранньої діагностики аномалій нирок та верхніх сечових шляхів, а й допоможе лікарям окреслити спектр основних діагностичних заходів з метою покращення ранньої діагностики вад розвитку сечової системи у дітей на до- та післяпологовому етапі.

Висновки

Встановлено, що оцінка антенатального розвитку дитини та аналіз результатів морфометрії основних структур сечової системи за допомогою проведення пренатальних УЗД та МРТ підвищують якість ранньої діагностики вроджених аномалій розвитку СВС у дітей. Таким чином, на основі проведеного дослідження, розроблений діагностичний алгоритм оцінки якості ранньої діагностики вад розвитку СВС у дітей. Подальші наукові дослідження в цьому напрямку слід направити на розширення обсягів пренатального скринінгу вад розвитку СВС серед вагітних за допомогою УЗД та МРТ та впровадження результатів розроблених методів в практику широкого медичного загалу.

Література

1. Антипкін Ю. Г. Новітні перинатальні технології та їх роль у зниженні захворюваності плода і новонароджених / Ю. Г. Антипкін, В. В. Подольський // Здоров'я жінки. – 2010. – № 5. – С. 166-170.
2. Барухович В. Я. Оцінка віддалених результатів лікування вродженого гідронефрозу у дітей / В.Я. Барухович, О. Д. Кокоркін // Актуальні питання медичної науки та практики. 36. наук. праць ЗМАПО. – 2011. Вип. 78, Том 1, книга 1. – С. 12-14.
3. Майданик В. Г. Резолюція II Конгреса педіатрів стран СНГ [Електронний ресурс]. – Режим доступу : www.fpcis.org/sites/default/rezolution_iikongress_o.pdf.
4. Соловьев А. Е. Современные аспекты ранней диагностики обструктивных уротатий / А.Е. Соловьев, В.Я. Барухович, А.Д. Кокоркин // Актуальні питання медичної науки та практики. 36. наук. праць ЗМАПО. – 2007. – Т.1. – С. 269-275.
5. Соловьев А. Е. Исходы пренатально выявленных пиелоектазий / А.Е. Соловьев, В.Я. Барухович, А.Д. Кокоркин // Актуальні питання медичної науки та практики. 36. наук. праць ЗМАПО. – 2010. – Вип. 77, Т.1, книга 1. – С. 244-247.
6. Abdelazim I.A. Complementary roles of prenatal sonography and magnetic resonance imaging in diagnosis of fetal renal anomalies / I.A. Abdelazim [et al.] // Aust NZJ Obstet Gynaecol. – 2010. – №50. – P.237-241.
7. Cerwinka W.H. Magnetic resonance urography in pediatric urology / W. H. Cerwinka, A. J. Kirsch // Curr Opin Urol. – 2010. – №20. – P. 323-329.
8. Chertin B. Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up / B. Chertin, A. Pollack, D. Koulikov [et al.] // Eur Urol. –2006. – №49. – P.734-738.
9. De Wilde J.P. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus / J.P. De Wilde, A.W. Rivers, D.L. Price // Prog Biophys Mol Biol. – 2005. – №87. – P. 335-353.
10. Jones R.A. Pediatric magnetic resonance urography / R. A. Jones, J. D. Grattan-Smith, S. Little // Magn Reson Imaging. – 2011. – №33. – P. 510-512.

Реферат

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Кокоркин О. Д.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки развития, диагностический алгоритм, качество.

В статье проанализированы результаты перинатальной диагностики врожденных пороков развития мочевыделительной системы на основе ультразвукового исследования и магнито-резонансной томографии. Во время исследования проанализировано течение беременности, родов, наличие манифестации аномалий развития в виде воспалительных заболеваний мочевыделительной системы, спектр диагностических мероприятий и объем оперативных и консервативных терапевтических методик, которые применялись в группах сравнения. Нами представлен частотное распределение встречаемости различных значений тих или иных дополнительных методов исследования у детей двух групп (УЗИ плода есть или нет), а также диагностические коэффициенты. Разработанный алгоритм свидетельствует об эффективности проведения дородовой диагностики возможных пороков развития мочевыделительной системы и позволит не только проводить оценку ранней диагностики аномалий почек и верхних мочевых путей, но и поможет врачам очертить спектр основных диагностических мероприятий с целью улучшения ранней диагностики пороков развития мочевой системы у детей на до- и послеродовом этапе. Установлено, что оценка антенатального развития ребенка и анализ результатов морфометрии основных структур мочевой системы при помощи проведения пренатального УЗИ и МРТ повышает качество ранней диагностики врожденных аномалий развития МВС у детей.

Summary

PROGNOSTIC ALGORITHM FOR QUALITY ASSESSMENT OF EARLY DIAGNOSIS OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF URINARY SYSTEM IN CHILDREN

Kokorkin O. D.

Keywords: children, congenital anomaly, diagnostic algorithm, quality.

Introduction Among the priority tasks of modern medicine, one of the first places is prevention and forecasting possible risks of diseases. Especially relevant are these measures in pediatric practice, because the definition of the functional state of systems and organs of the fetus and the child's first year of life with a variety of congenital and developmental anomalies allows pediatricians to predict the progress of the disease and calculate possible risks concerning the life and the future of person.

The purpose of the study was to develop a quality assessment algorithm for early diagnostics of kidney and upper urinary tract malformations by using ultrasound and MRI results.

Materials and methods. We analysed the results of research of functional condition of the urinary system in the first year of life children ($n = 105$), for the period from 2009 to 2012. Ultrasonic (US) scanning was carried out in 57 cases, 48 children had no prenatal signs of abnormalities and came to the hospital with those or other signs of lesions of the urinary system. Among the children included in the study, 16 kids had mixed US data during prenatal period, they were subjected to MRI for urinary system. We applied the Vald's analysis to create the diagnostic algorithm quality evaluation early diagnosis malformation of urinary tract in children.

Results. The first pregnancy ($DK = -0.03$) can be a predisposing factor for the development of kidney anomalies in children, because it is known that the first pregnancy has more complications ($DK = -0.2$) and pathological deviations compared with following. That is why it is more interesting to determine prenatal health of the unborn child ($DK = +0.01$), and also the absence of pregnancy complications in early diagnosis improves the quality of the aforementioned States ($DK = +0.07$). During the analysis of the results of morphometry of renal and non-kidney structures in children by using MRI and ultrasound, it was found that the quality of early diagnosis affected detection of the following symptoms: kidney caps were right width 9 mm ($DK = +0.78$) increased the likelihood of early diagnosis, while the size of this renal pelvis was 6-7 mm reduces the quality of early diagnosis ($DK = -0.48$), similar to the size of the opposite kidney (6-7 mm) also reduces the possibility of an early establishment of a correct diagnosis using ultrasound and MRI ($DK = -0.1$). Determine the size of the calyx system of the left kidney, which was 6-8 mm reduced the quality of early diagnosis ($DK = -0.21$). Evaluating the effectiveness of postnatal invasive research methods of functional state of the urinary system in children research groups found that conduct cystoscopy test ($DK = +0.23$), mmk-cional cystography ($DK = +0.7$) and intravenous urography ($DK = +0.08$) improves the quality of the diagnosis while the lack of applicability of these diagnostic methods significantly reduces the quality of postnatal the diagnosis of firstly lesions of the urinary system ($DK = -0.004$; $DC = -0.2$; $DC = 0.24$, respectively). The presence of inflammatory kidney also improves diagnostic search ($DK = +0.18$), although evidence of the complications of the underlying disease. Of surgical correction in the early terms improves the quality of medical care ($DK = +0.33$), whereas the removal of surgical intervention reduced the quality of the recovery of affected systems ($SC = -0.18$).

Conclusions. We have found out the assessment of the antenatal child development and analysis of results obtained by morphometry of the basic structures of uric system and by conducting technology prenatal US scanning and MRI increases the quality of the early diagnosis of congenital abnormalities of urinary tract in children. Thus, the development of diagnostic algorithm for quality evaluation of early urinary tract malformation in children is of great clinical value.

УДК: 616.351–007.251–085

Іфтодій А.Г., Козловська І.М., Білик О.В.

КРИТЕРІЙ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ УСКОДНЕНІ АНАЛЬНІ ТРІЩИНИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Проаналізовані результати хірургічного лікування 98 пацієнтів на хронічні ускладнені анальні тріщини, яким застосовували загальноприйняті методи лікування (відповідно до затверджених МОЗ України протоколів лікування) і в доопераційному періоді та протягом 5 діб післяопераційного лікування проводили сеанси внутрішньотканинного електрофорезу з етіопатогенетично обґрунтованими лікарськими засобами. Найменшу частоту післяопераційних ускладнень та найвищу якість життя після операційного лікування відзначали у пацієнтів, яким проводили внутрішньотканинний електрофорез з диоксизоль-гелем густиною струму 0,025 мА/см², тривалістю 60 хвилин, впродовж 3-5 діб. Рекомендовано вважати запропоноване комплексне лікування хронічних ускладнених анальних тріщин методом вибору у хворих на таку патологію.

Ключові слова: анальна тріщина, внутрішньотканинний електрофорез, якість життя, післяопераційні ускладнення, больовий синдром.

Публікація пов'язана з НДР кафедри хірургії та урології БДМУ «Використання фізичних факторів в хірургії (№ 0108U004423), обґрунтування, розробка та впровадження нових методів профілактики та лікування гнійно-септичних ускладнень в хірургії та урології з використанням фізичних чинників».

Вступ

Лікування хворих на хронічні ускладнені анальні тріщини має давню історію й досі залишається актуальною та складною проблемою сучасної проктології. У структурі захворювань прямої кишки дана патологія є третьою після геморою та парапроктиту. Загалом захворюваність становить 20-23 випадків на 1 тис. дорослого населення [1]. Вагому соціальну значущість проблеми анальної тріщини зумовлює значна її розповсюдженість (90-92%) серед осіб працездатного віку (20-65 років), хоча така патологія може трапитися в будь-якому віці. Слід відзначити зростання частоти захворювань на анальну тріщину в осіб молодого та середнього віку протягом останніх 20 років [3,6]. Беручи до уваги основні патогенетичні механізми виникнення хронічних ускладнених анальних тріщин, а саме виникнення спазму анального жому та больового синдрому, які взаємопов'язані один з одним, лікування пацієнтів з даною патологією слід направити саме на дані патогенетичні ланки [4]. Консервативні методи лікування, включаючи найсучасніші препарати для медикаментозної релаксації внутрішнього анального сфінктера, за ефективністю незначно перевищують плацебо [2]. Тривалість ефективності консервативної терапії є незначною. Нині відомо більше 30 різних методів хірургічного лікування хронічних анальних тріщин, однак частота післяопераційних ускладнень та незадовільних результатів лікування залишається високою. Загалом частота ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень сягає 35% [5,7].

Вищевикладене вказує на необхідність пошуку шляхів підвищення ефективності лікування хронічних анальних тріщин та опрацювання методів лікування, які б ґрунтувалися на анатомо-патогенетичних аспектах даної патології з метою поліпшення ефективності лікування та забезпечення стійкої медичної та трудової реабілітації таких пацієнтів. Віддалені результати лікування

та ускладнення операційного лікування є вирішальними в оцінці якості лікування та соціальної реабілітації хворих на хронічну анальну тріщину.

Мета дослідження

Поліпшення безпосередніх та віддалених результатів комбінованого лікування хворих на хронічні ускладнені анальні тріщини шляхом розробки, обґрунтування та впровадження нових методів лікування, передопераційної підготовки та післяопераційного лікування даної патології.

Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження та анкетування 98 пацієнтів, що лікувалися з приводу хронічних ускладнених анальних тріщин в I та II хірургічних відділеннях лікарні швидкої медичної допомоги та в проктологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Чернівці з 2008 по 2013 роки. Усі пацієнти були поділені на 2 групи. До I групи ввійшли 48 чоловік, у комплексне лікування яких було включено в до- та післяопераційному періодах поєднане застосування електричного поля постійного струму та етіопатогенетично обґрунтованих лікарських засобів. У II групі, яка була контрольною і становила 50 чоловік, застосовували загальноприйняті методи лікування хронічних ускладнених анальних тріщин.

Групи за своїм складом були однотипними. Середній вік обстежених хворих становив $44,04 \pm 1,70$ року, середній вік чоловіків був $44,52 \pm 3,07$ року, середній вік жінок – $43,69 \pm 1,96$ року. Вікова характеристика хворих на хронічні ускладнені анальні тріщини обох груп свідчить, що більшість пацієнтів – це особи працездатного віку (86 хворих (88%)). Обстежені хворі входили до вікових груп 31-40 та 41-50 років (відповідно 22 та 36%), 51-60 (16%) та 21-30 років (14%). Найменш чисельною була категорія 61-70 років – 12% хворих основної та контрольної груп.

В основній групі хворих на хронічні ускладнені анальні тріщини для лікування даної патології в до- та післяопераційному періодах проводили

сеанси внутрішньотканинного електрофорезу, використовуючи апарат «Поток-1» з диоксизольгелем, тривалістю 30 хвилин, згідно з методиками, розробленими на кафедрі хірургії та урології Буковинського державного медичного університету.

Оскільки одним з основних показників ефективності лікування хворих, у тому числі й операційним шляхом, є поліпшення їх життя, проводили оцінку якості життя всіх обстежених хворих до та після хірургічного лікування за допомогою анкетування GIQLI (Gastrointestinal Index Quality Life Index) та оцінки фізичного, соціального та психоемоційного статусу пацієнтів, яка ґрунтується на їх суб'єктивному сприйнятті свого здоров'я.

Оцінку больового відчуття пацієнти здійснювали за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою (VAS). Візуальна аналогова шкала – це лінія певної довжини, кінці якої відповідають

крайнім ступеням вираженості болю (“біль відсутній” – на одному кінці, “біль нестерпний” – на іншому). Пацієнту пропонували оцінити інтенсивність болю і визначали результат у балах: 0 балів – біль відсутній, 1-3 бали – біль незначний, 3-5 – біль помірний, 5-7 – біль інтенсивний, більше 8 балів – біль нестерпний.

Хворі основної групи спостерігалися нами протягом року.

Результати та їх обговорення

У процесі лікування у пацієнтів основної групи, починаючи з першої доби проведення внутрішньотканинного електрофорезу з диоксизольгелем, знижувалась інтенсивність больового синдрому в ділянці анального каналу. На початку лікування біль в осіб обох груп сягав майже 8 балів за візуальною аналоговою шкалою. Динаміка болю в процесі лікування наведена на рис. 1.

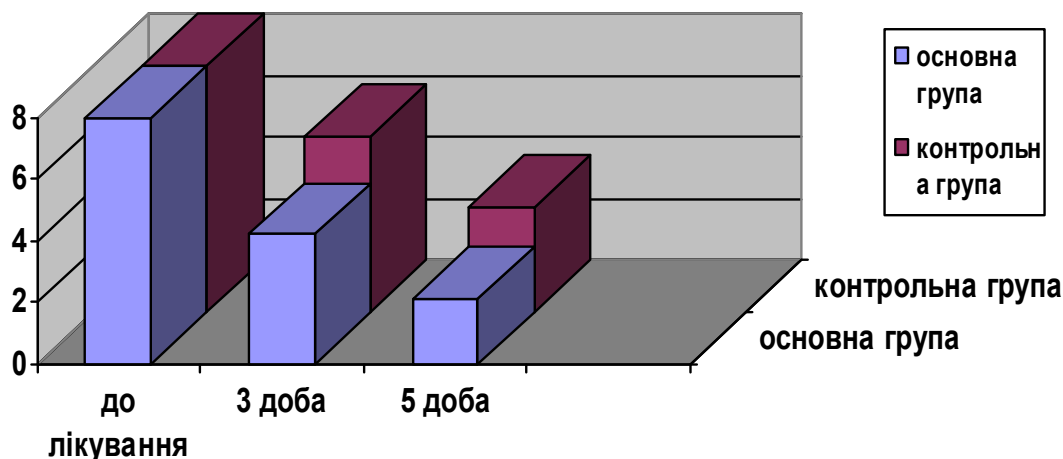


Рисунок 1.

Рис. 1. Динаміка інтенсивності болю у пацієнтів на хронічні ускладнені анальні тріщини (основна група – із проведенням внутрішньотканинного електрофорезу в до- та післяопераційному періоді, контрольна – загальноприйнятні методи лікування).

У післяопераційному періоді в пацієнтів основної групи, починаючи з 2 доби, проводили сеанси гальванізації з диоксизольгелем. Динаміка зниження больового синдрому була більш інтенсивною порівняно з пацієнтами контрольної групи. В основній групі протягом 5 діб після операційного лікування больові відчуття швидко вщухають – до 2,1 балів, тоді як у контрольній групі це відбувається значно повільніше і довше.

Поряд з купуванням больового синдрому відзначали і нормалізацію показників тону анального сфінктера за даними сфінктерометрії. Тонус анального сфінктера зберігається підвищеним відповідно до больового синдрому.

Як свідчать дані в табл. 1, в основній групі у 3 хворих, яких оперували реконструктивно-пластичним методом, виявлено післяопераційне ускладнення (що становить 6,25% від загальної кількості пацієнтів даної групи): з них у 2 пацієн-

тів – ранні ускладнення (1 – нагноєння післяопераційної рани; 1 – рання післяопераційна гематома), в одного пацієнта виявили рецидив тріщини.

Порівняно з основною групою, у контрольній групі хворих, після запропонованого їм операційного втручання, ускладнення відзначали в 11 пацієнтів, що становить 22% від їх загальної кількості. Ранні післяопераційні ускладнення в контрольній групі відзначали в 5 пацієнтів контрольної групи, з них: 2 – нагноєння післяопераційної рани, 1 – утворення гематоми, 1 – нетримання швів, 1 – рання післяопераційна кровотеча. У 6 пацієнтів контрольної групи виявили й пізні післяопераційні ускладнення: 2 – функціональна неспроможність анального каналу, 1 – стриктура анального каналу, 1 – прямокишкова нориця, у 2 пацієнтів – рецидив захворювання.

Таблиця 1
Характеристика післяопераційних ускладнень

Ускладнення	Основна група	Контрольна група	Всього
Ранні	Нагноєння післяопераційної рани	1	2
	Утворення гематоми	1	2
	Нетримання швів	1	1
	Післяопераційні кровотечі	1	1
Пізні	Функціональна неспроможність	2	2
	Рецидив тріщини	2	3
	Стриктри анального каналу	1	1
	Нориці	1	1
Загалом	3	11	14

Проведено аналіз тривалості перебування хворих обох досліджуваних груп на стаціонарному лікуванні (табл. 2), показники якого засвід-

чили зменшення середнього ліжко-дня у хворих основної групи на 3,4 доби, порівняно з контрольною.

Таблиця 2
Середній ліжко-день хворих на хронічні ускладнені анальні тріщини ($X \pm Sx$)

Показники	Основна група, n=48	Контрольна група, n=50
Середня кількість ліжко-днів у хірургічному стаціонарі	9,8 \pm 0,31	6,4 \pm 0,23 p<0,001

Примітка: p – ступінь вірогідності різниці показників основної та контрольної груп; n – кількість хворих у групі.

Таблиця 3
Динаміка гастроінтестинального індексу якості життя у хворих з ХАТ після операційного лікування ($X \pm Sx$)

	GIQLI		Фізичний стан		Психо-емоційний статус		Соціальна адаптація	
	Основна група, n=48	Група порівняння, n=50	Основна група, n=48	Група порівняння, n=50	Основна група, n=48	Група порівняння, n=50	Основна група, n=48	Група порівняння, n=50
До операції	86,0 \pm 1,3	88,0 \pm 1,4	47,0 \pm 0,7	47,9 \pm 0,9	20,8 \pm 0,9	21,0 \pm 1,0	25,4 \pm 1,0	26,5 \pm 0,7
	p=0,05		p=0,05		p=0,05		p=0,05	
Через 6 міс. після операції	120,6 \pm 0,7	115,7 \pm 1,0	64,6 \pm 0,3	62,3 \pm 0,6	33,9 \pm 0,6	31,9 \pm 0,8	31,8 \pm 0,3	30,8 \pm 0,5
	p<0,001		p<0,001		p<0,05		p>0,05	

Примітка: p – ступінь вірогідності різниці показників відносно групи порівняння; n – кількість хворих у групі.

Аналізуючи показники, одержані під час обстеження хворих основної групи та групи порівняння до та через 6 місяців після операції за допомогою системи тестів GLQI, дійшли висновку (табл. 3), що застосування запропонованого методу комбінованого хірургічного лікування хронічних ускладнених анальних тріщин достовірно підвищує рівень якості життя хворих після операції. Через 6 місяців після операційного лікування в основній групі хворих показник гастроінтестинального індексу рівня життя наближається до значень індексу здорових людей. Уже через 6 місяців після операції відзначають перевагу запропонованого методу комбінованого лікування хронічних ускладнених анальних тріщин.

Висновок

Найменшу частоту післяопераційних ускладнень та найвищу якість життя післяопераційного лікування хронічних анальних тріщин відзначено у пацієнтів, яким у до- та післяопераційному періодах проводили сеанси внутрішньотканинного електрофорезу з етіопатогенетично обґрунтованими лікарськими засобами. Аналізуючи отримані результати, вважаємо запропонований алгоритм комплексного лікування хронічних ускладнених анальних тріщин є методом вибору лікування даної патології.

Застосування в комплексному лікуванні хронічних ускладнених анальних тріщин внутрішньотканинного електрофорезу з диоксизоль-гелем,

привело до швидкого вщухання больового синдрому (на 6 балів після 5 сеансів електрофорезу в ранньому післяопераційному періоді) та відсутності рецидиву даного захворювання. Лікувальна ефективність розробленого нами методу комплексного лікування хронічних ускладнених анальних тріщин є технічно простою, не потребує спеціального медичного інструментарію, не має особливих протипоказань та вікових обмежень, що дає можливість застосовувати його в будь-яких хірургічних стаціонарах з метою поліпшення результатів лікування хворих на хронічні ускладнені анальні тріщини. Вибір методу лікування хворих має вагоме значення у розвитку післяопераційних ускладнень та істотний вплив на якість життя, забезпечує високий рівень соціальної та трудової реабілітації пацієнтів.

Перспектива подальших досліджень

Визначення показників якості життя пацієнтів після хірургічного лікування є перспективним і набуває широкого значення при оцінці результатів лікування та реабілітації пацієнтів. В першу чергу це стосується захворювань, де виконують хірургічне лікування не за абсолютними (життєвими) показниками, а за відносними, коли немає безпосередньої загрози життю пацієнта, а лише зниження показників якості життя.

Література

Воробьев Г.И. Основы колопроктологии / Воробьев Г.И. — Ростов-на-Дону : Издательство „Феникс”, 2001. — 416 с.
Захараш М.П. Качество жизни больных после реконструктивно-восстановительных операций / М.П. Захараш, В.И. Мельник, А.М. Поида // Лікарська справа. — 2007. — № 5-6. — С. 70-75.
Крылов Н.Н. Хроническая анальная трещина / Н.Н. Крылов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2008. — № 1. — С. 5-11.

Тутченко М.І. Патогенетичне обґрунтування лікувальної тактики у разі гострої анальної тріщини / М.І. Тутченко, В.С. Андрієць, І.В. Ключко [та ін.] // Здоровье мужчины. — 2011. — № 1. — С. 22-24.

Тумак І. Захворювання періанальної ділянки / І. Тумак // Медицина світу. — 2004. — №4. — С. 266-277.

Herzig Daniel O. Anorectal Disease Anal Fissure / Daniel O. Herzig, Kim C. Lu // Surgical Clinics of North America. — 2010. — V. 90, №1. — P. 33-44.

Jenkins J. T. Anterior anal fissures are associated with occult sphincter injury and abnormal sphincter function / J. T. Jenkins, A. Urie, R. G. Molloy // Colorectal Disease. — V. 10, № 3. — 2008. — P. 280-285.

Реферат

КРИТЕРИЙ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛЕЧЕННЯ БОЛЬНИХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕННЫМИ АНАЛЬНЫМИ ТРЕЩИНАМИ

Ифтодий А.Г., Козловская И.М., Билык А.В.

Ключевые слова: анальная трещина, внутритканевой электрофорез, качество жизни, послеоперационные осложнения, болевой синдром.

Проанализированы результаты хирургического лечения 98 пациентов с хроническими осложненными анальными трещинами, которым применяли общепринятые методы лечения (в соответствии с утвержденными МЗ Украины протоколов лечения) и в дооперационном периоде, в течение 5 суток послеоперационного лечения проводили сеансы внутритканевого электрофореза с этиопатогенетически обоснованными лекарственными средствами. Наименьшую частоту послеоперационных осложнений и наивысшее качество жизни после операционного лечения отмечали у пациентов, которым проводили внутритканевой электрофорез с Диоксизоль-гелем плотностью тока 0,025 мА/см², продолжительностью 60 минут, в течении 3-5 суток. Рекомендуются считать предложенное комплексное лечение хронических осложненных анальных трещин методом выбора у больных с этим диагнозом.

Summary

EFFICIENCY CRITERIA FOR EVALUATING TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC COMPLICATED ANAL FISSURE

Iftodiy A., Kozlovskaya I., Bilyk O.

Keywords: anal fissure, interstitial electrophoresis, quality of life, postoperative complications, pain.

Introduction: Anal fissures are one of the most prevalent diseases of the rectum. The mobility constitutes 20–23 persons per 1000 of adult population. The majority of patients are persons of working ability age (20–60 years), although this pathology occurs at any age, women suffer more often (60 – 70 %). High social importance of the problem concerning chronic anal fissures is stipulated by their considerable incidence (90–92%) among able-bodied population and the tendency of their development among individuals of young and middle age. Late seeing a doctor for medical aid should be noted here, as on early stages of the disease patients do not attach importance to the first signs of the pathology, when conservative treatment gives positive results and allows to cure or achieve stable remission.

Objective: to improve immediate and long-term results of combined treatment of chronic anal fissures complicated by the development, justification and implementation of new therapies, preoperative preparation and postoperative treatment of diseases.

Material and methods: intra-tissular electrophoresis with “Dioxyzol” gel by means of the device “Potok-1” was conducted before and after surgery for 5 days with electric power 0,025 mA/cm² for 60 minutes. Assessment of pain sensation, patients performed a 10-point visual analogue scale (VAS). We assessed quality of life in all patients before and after surgery using questionnaires GIQLI (Gastrointestinal Index Quality Life Index).

Results: The results of surgical treatment carried on 98 patients with chronic complicated anal fissures were analyzed. The patients were managed according to the protocols approved by the Ministry of Healthcare of Ukraine. During the preoperative period and for 5 days of postoperative treatment sessions of interstitial electrophoresis with proper etiopathogenetical drugs were performed. The lowest incidence of postoperative complications and the highest quality of life following operative treatment was observed in patients who underwent intra-tissue electrophoresis for 3-5 days after surgical treatment.

Conclusion: The number of complications after surgery decreased on 26±0.2% when compared with the control group of patients who were treated without electrophoresis. The lowest incidence of postoperative complications and the highest quality of life after operative treatment of chronic anal fissures observed in patients who were performed interstitial electrophoresis in pre- and postoperative periods

УДК: 616.24-006.-089

Колеснік О.П.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З I-II СТАДІЯМИ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ

Запорізький державний медичний університет, кафедра онкології, Запоріжжя, Україна

Рак легенів залишається провідним онкологічним діагнозом за кількістю щорічно зареєстрованих випадків захворюваності та смертності. Операція є єдиним методом лікування, що дозволяє пацієнту отримати шанс на видужання. Однак навіть після „радикально” проведеного хірургічного втручання до 50-60% хворих гинуть від прогресування хвороби у наступні п'ять років. Метою дослідження було визначення факторів, що впливають на ефективність хірургічного лікування. Дослідження проведено кафедрою онкології Запорізького державного медичного університету з червня 2006 по грудень 2012 року. Всього у дослідження включено 254 пацієнта. Всім хворим проводили обстеження та лікування згідно національних рекомендацій з онкології. Лобектомію виконано 159 хворим, в той час як пневмонекомію провели 94 пацієнтам. Одному пацієнту проведено оперативне лікування в об'ємі атипичної резекції легені. У хворих з лобектомією відмічається значно краще виживання, ніж у хворих, яким виконано пневмонекомію ($p=0,007$). При цьому медіана виживаності не досягнена в обох групах, однак 75-й процентиль виживаності склав $30,0 \pm 9,5$ місяців у хворих яким виконано лобектомію, та $13,0 \pm 2,4$ місяців у хворих після пневмонекомії. Основним фактором, що визначав об'єм оперативного втручання є локалізація пухлини. Так при центральних формах недрібноклітинного раку легені частіше виконували пневмонекомію ($p<0,001$), а при периферичних пухлинах – лобектомію. Ще одним фактором, що впливав на вибір виду операції був розмір пухлини. Зі збільшенням розміру пухлини підвищується вірогідність виконання пневмонекомії ($p<0,001$). Факторами, при яких відмічається найбільш несприятливий прогноз після виконання пневмонекомії є жіноча стать хворих, II стадія НДКРЛ, ІМТ $<30 \text{ м}^2/\text{м}^2$, периферична локалізація новоутворення та наявність некрозів у пухлині.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, прогноз, виживання, хірургічне лікування, клініко-морфологічні фактори.

Дослідження, результати якого наведено в роботі, виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри онкології Запорізького державного медичного університету «Пошук шляхів поліпшення методів лікування злоякісних пухлин з урахуванням їх фенотипу», № державної реєстрації 01080005118.

Вступ

Рак легені залишається провідним онкологічним діагнозом за кількістю щорічно зареєстрованих випадків захворюваності та смертності. Так за уточненими даними, в Україні у 2011 році зареєстровано 17418 нових випадків захворюваності на рак легені та 13621 випадків смерті від цього злоякісного новоутворення [2]. Операція є єдиним методом лікування, що дозволяє пацієнту отримати шанс на видужання. Однак навіть після „радикально” проведеного хірургічного втручання до 50-60% хворих гинуть від прогресування хвороби у наступні п'ять років [4,5,6]. Визначення факторів, що впливають на ефективність хірургічного лікування дозволить виділити хворих з підвищеним ризиком прогресування захворювання. Завдяки цьому буде можливо індивідуалізувати тактику лікування цих пацієнтів, та поліпшити їх виживаність.

Мета дослідження

Визначення факторів, що впливають на ефективність хірургічного лікування хворих з ранніми стадіями недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено співробітниками кафедри онкології Запорізького державного медичного університету на базі відділення торакальної хірургії Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Набір хворих проводили з червня 2006 по грудень 2012 року. Всього у

дослідження включено 254 пацієнта. Всім хворим проводили обстеження та лікування згідно рекомендацій МОЗ України [1]. На доопераційному етапі виконували фізикальне обстеження, лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ), сечі, рентгенографію в 2-х проекціях та комп'ютерну томографію органів грудної порожнини, УЗД органів черевної порожнини та заочеревинного простору, фіброезофагогастродуоденоскопію, електрокардіографію, ехокардіоскопію, дослідження функції зовнішнього дихання, фіброbronхоскопію з цитологічним та гістологічним дослідженням отриманих зразків пухлини (при центральній локалізації новоутворення). Після повного обстеження кожен хворий був консультований терапевтом, хіміотерапевтом, радіологом, анестезіологом, онкохірургом, торакальним хірургом. У таблиці 1 представлено розподіл хворих в залежності від виду проведеного оперативного втручання.

Таблиця 1
Розподіл хворих на НДКРЛ залежно від виду оперативного втручання

Вид оперативного втручання	Кількість хворих	
	n	% \pm m%
Атипична резекція	1	0,4 \pm 0,4
Верхня лобектомія	80	31,5 \pm 2,9
Середня лобектомія	6	2,4 \pm 1,0
Верхня білобектомія	20	7,9 \pm 1,7
Нижня лобектомія	44	17,3 \pm 2,4
Нижня білобектомія	9	3,5 \pm 1,2
Пульмонекомія	94	37,0 \pm 3,0
Загалом	254	100

Атипова резекція виконана одному хворому, що було зумовлено загальним станом пацієнта та високим ризиком виконання більшого об'єму хірургічного втручання.

З таблиці видно, що більшій кількості хворих виконано лобектомії – 159 хворих, в той час як пневмонектомію провели 94 пацієнтам. При проведенні аналізу зв'язку виду оперативного втручання з клініко-морфологічними факторами (таблиця 2) визначено, що жінкам частіше виконували лобектомію, а чоловікам – пневмонекто-

мію ($p=0,008$). Це пов'язано насамперед з тим, що у жінок частіше діагностували периферичні пухлини легені ($p=0,002$), що виявлені при профоглядах ($p=0,001$). Також нами відмічено, що у хворих на рак правої легені значно частіше виконували лобектомію, порівняно з пацієнтами з лівобічними пухлинами ($p<0,001$). При збільшенні розміру пухлини у хворих з новоутворенням правої легені можливе виконання білобектомії, яка внаслідок анатомічних особливостей будови при локалізації пухлини зліва неможлива.

Таблиця 2

Клініко-морфологічна характеристика пацієнтів з лобектомією та пневмонектомією

Фактор	Вид оперативного втручання		p
	лобектомія (n)	пневмонектомія (n)	
Стать			
Чоловіки	127	86	0,008
Жінки	33	8	
Вік			
<59	65	52	0,07
60–74	91	41	
75–89	4	1	
Індекс маси тіла			
$\geq 30 \text{ кг/м}^2$	29	12	0,17
$< 30 \text{ кг/м}^2$	131	82	
Локалізація			
Периферичний рак	130	23	0,000
Центральний рак	30	71	
T			
T1	28	4	0,009
T2	126	86	
T3	6	4	
N			
N0	120	61	0,06
N1	40	33	
Гістологічна форма			
Неплоскоклітинний рак	81	24	0,000
Плоскоклітинний рак	79	70	
Диференціювання			
G1	40	19	0,27
G2	75	54	
G3	45	21	
Стадія			
I стадія	92	41	0,02
II стадія	68	53	
Розмір пухлини			
$\geq 3 \text{ см}$	49	7	0,000
$< 3 \text{ см}$	111	87	
Некрози у первинній пухлині			
Наявні некрози	96	45	0,04
Відсутні некрози	64	49	
Інвазія вісцеральної плеври пухлиною			
Існує	88	58	0,18
Відсутня	72	36	

Основним фактором, що визначав вид проведення оперативного втручання, була локалізація пухлини. Так при центральних формах НДКРЛ частіше виконували пневмонектомію ($p<0,001$), а при периферичних пухлинах – лобектомію. Ще одним фактором, що впливав на вибір виду операції, був розмір пухлини. Зі збільшенням розміру пухлини підвищується вірогідність виконання пневмонектомії ($p<0,001$).

Не визначено залежності виду оперативного втручання від віку хворих ($p=0,07$), ваги ($p=0,88$), зросту ($p=0,45$), індексу маси тіла ($p=0,17$), лока-

лізації первинної пухлини у частці легені ($p=0,07$), критерію N, морфологічного диференціювання новоутворення ($p=0,27$), інфільтрації вісцеральної плеври ($p=0,18$). Також не встановлено зв'язку скарг на біль ($p=0,133$), зниження апетиту ($p=0,291$), задишки ($p=0,091$), кашель ($p=0,069$) і виконання різного обсягу оперативного втручання.

Важливим питанням оперативного лікування хворих є виконання не тільки обсягу видалення паренхіми легені, але й об'єм лімфодисекції. Хворим, що увійшли у дослідження, виконували

повну систематичну лімфодисекцію (n=81) або неповну лімфодисекцію середостіння (n=173). Під повною/ систематичною медіастинальною лімфодисекцією розуміють видалення клітковини праворуч: паратрахеальна ділянка (від підключичних судин до трахеобронхального кута), біфуркаційна зона, параезофагеальна клітковина та ділянка нижньої легеневої зв'язки. Ліворуч: видалення клітковини аортального вікна, біфуркаційної, параезофагеальної зони, клітковини нижньої легеневої зв'язки [3]. В теперішній час усім хворим, що проходять оперативне лікування з приводу раку легенів у відділенні виконується лише повна, систематична медіастинальна лімфодисекція.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою пакету STATISTICA 6.0.

Результати та їх обговорення

В першу чергу проведено порівняльний аналіз виживаності хворих, яким виконано лобектомію з виживаністю пацієнтів після пневмонектомії. У хворих з лобектомією відмічається значно краще виживання, ніж у хворих яким виконано пневмонектомію ($p=0,007$). При цьому медіана виживаності не досягнена в обох групах, однак 75-й процентиль виживаності склав $30,0 \pm 9,5$ місяців у хворих яким виконано лобектомію, та $13,0 \pm 2,4$ місяців у хворих після пневмонектомії.

Для виділення факторів, що впливають на виживаність у хворих з різним об'ємом хірургічного втручання проведений аналіз виживаності прооперованих хворих з I-II стадіями НДКРЛ в залежності від клініко-морфологічних факторів та об'єму оперативного втручання (таблиця 3,4).

Таблиця 3
Вплив клінічних факторів на виживаність хворих з I-II стадіями НДКРЛ після хірургічного втручання

Фактор	Вид оперативного втручання	Процентілі		p
		50-й	75-й	
Стать				
Чоловіки	лобектомія	-	29,0±8,9	0,006
	пневмонектомія	-	12,0±2,3	
Жінки	лобектомія	44,0	29,0±9,3	0,07
	пневмонектомія	17,0±3,9	13,0±3,9	
Вік				
<59 років	лобектомія	-	41,0±11,9	0,045
	пневмонектомія	-	15,0±3,0	
60–74 роки	лобектомія	-	29,0±5,5	0,02
	пневмонектомія		12,0±3,1	
75–89 років	лобектомія	9,3	-	0,046
	пневмонектомія	7,0	7,0	
Індекс маси тіла				
≥30 мг/м ²	лобектомія		42,0±14,8	0,96
	пневмонектомія		22,0	
<30 мг/м ²	лобектомія	-	29,0±4,3	0,001
	пневмонектомія	29,0	12,0±1,9	
Локалізація				
Периферичний рак	лобектомія		25,0±4,4	0,014
	пневмонектомія	26,0	8,0±2,2	
Центральний рак	лобектомія	-	-	0,02
	пневмонектомія	-	16±2,1	
T				
T1	лобектомія	-	54,0±16,2	0,78
	пневмонектомія	-	10,0	
T2-3	лобектомія	-	21,0±4,0	0,01
	пневмонектомія	-	13,0±1,8	
N				
N0	лобектомія	-	44,0±9,3	0,007
	пневмонектомія	-	17,0±3,2	
N1	лобектомія	38,0±9,1	18,0±2,8	0,244
	пневмонектомія	26,0	12,0±2,2	
Стадія				
I стадія	лобектомія	-	44,0±9,8	0,11
	пневмонектомія	-	16,0±6,2	
II стадія	лобектомія	-	20,0±3,7	0,027
	пневмонектомія	26,0±5,3	12,0±1,9	

Як видно з представленої таблиці 3, незалежно від статі, віку, локалізації пухлини у хворих після пневмонектомії спостерігалась значно гірша виживаність ніж у пацієнтів після проведення видалення долі легені ($p < 0,05$).

В той же час, у хворих з індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 30 \text{ мг/м}^2$, виконання пневмонектомії віро-

гідно не знижує виживання ($p=0,001$). В порівнянні з тим, у пацієнтів з ІМТ $< 30 \text{ мг/м}^2$ виживаність після оперативного втручання нижча, ніж у хворих з ІМТ $\geq 30 \text{ мг/м}^2$, причому виконання пневмонектомії значно погіршує виживаність в порівнянні з лобектомією.

Відсутність вірогідної різниці у виживаності

після виконання лобектомії та пневмонекомії також спостерігається у хворих з первинною пухлиною розміром <3 см (T1). Можливо це пояснюється відсутністю мікрометастатичного ураження при наявності вказаного критерію. Однак наявність макрометастатичного ураження лімфатичних вузлів кореня легені (N1) значно погіршувало виживання як у хворих після лобектомії, так і у пацієнтів, яким виконано пневмоне-

томію. Медіана виживаності склала відповідно 38,0±9,1 та 26,0 місяців. Вірогідної різниці у виживаності при цьому не відмічено ($p=0,244$). Критерії T, N та M формують стадію захворювання, тому не дивно, що у пацієнтів з I-ю стадією спостерігається закономірність, що відмічена у хворих з T1 та N0 критеріями - сприятливе виживання після виконання як лобектомії так і пневмонекомії.

Таблиця 4

Вплив морфологічних факторів на виживаність хворих з I-II стадіями НДКРЛ після хірургічного втручання

Фактор	Вид оперативного втручання	Процентілі		p
		50	75	
Гістологічна форма				
Неплоскоклітинний рак	лобектомія		21,0±4,5	0,000
	пневмонекомія	16,0±2,4	9,0±2,6	
Плоскоклітинний рак	лобектомія		54,0±18,7	0,036
	пневмонекомія		17,0±4,5	
Диференціювання				
G1	лобектомія	-	21,0±7,7	0,034
	пневмонекомія	17,0±4,2	12,0±2,5	
G2-3	лобектомія	-	38,0±9,4	0,01
	пневмонекомія	-	14,0±2,3	
Некрози у первинній пухлині				
Наявні некрози	лобектомія	-	25,0±10,8	0,007
	пневмонекомія	29,0	10,0±1,9	
Відсутні некрози	лобектомія	-	29,0±7,2	0,17
	пневмонекомія	-	17,0±1,2	
Інвазія вісцеральної плеври пухлиною				
Існує	лобектомія	-	38,0±10,0	0,02
	пневмонекомія	-	13,0±2,6	
Відсутня	лобектомія	-	29,0±5,3	0,03
	пневмонекомія	-	13,0±3,1	

Таким чином, виконання пневмонекомії у хворих з ранніми стадіями НДКРЛ значно погіршує виживаність, особливо у пацієнтів жіночої статі, хворих з II стадією НДКРЛ, ІМТ <30 мг/м², та периферичною локалізацією пухлини.

Аналіз виживаності хворих після хірургічного лікування в залежності від морфологічних факторів виявив, що лише при відсутності некрозів у первинній пухлині вірогідної різниці виживаності пацієнтів після лобектомії та пневмонекомії не відмічається ($p=0,17$). При аналізі інших морфологічних факторів, виживаність після пневмонекомії значно гірша і це залежить від гістологічної форми, морфологічного диференціювання та наявності інфільтрації вісцеральної плеври.

Висновки

1. У хворих з I-II стадіями НДКРЛ після виконання лобектомії відмічається значно краще виживання, ніж у хворих яким виконано пневмонекомію ($p=0,007$).

2. Факторами, при яких відмічається найбільш несприятливий прогноз після виконання пневмонекомії, є жіноча стать хворих, II стадія

НДКРЛ, ІМТ <30 мг/м², периферична локалізація новоутворення та наявність некрозів у пухлині.

3. Необхідні подальші дослідження проведення додаткового лікування у хворих з несприятливим прогнозом.

Література

1. Рак в Україні, 2011-2012. Бюлетень національного канцер-реєстру України №14 / [З.П. Федоренко, А.В. Гайсеренко, Л.О. Гулак та ін.]. – К., 2013. – 120 с.
2. Стандарти діагностики і лікування онкологічних хворих [затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України „Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „онкологія” від 17.09.2007 № 554]. – К. : СГД Морозов, 2007. – 199 с.
3. Martini N. Mediastinal lymph node dissection for lung cancer / N. Martini // Chest Surg Clin North Am. – 1995. – V.5. – P.189-203.
4. Filipits M. Cell Cycle Regulators and Outcome of Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: The International Adjuvant Lung Cancer Trial Biologic Program / M. Filipits, R. Pirker, A. Dunant [et al.] // J Clin Oncol. – 2007. – V. 25. – P. 2735-2740.
5. Gold K. A. Biologic risk model for recurrence in resected early-stage non-small cell lungcancer (ES NSCLC) / K.A. Gold, J. J. Lee, Y. Ping [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – V. 29, №15. – P. 7053.
6. Ikeda N. Individualized adjuvant chemotherapy for surgically resected lung cancer and the roles of biomarkers / N. Ikeda, S. Nagase, T. Ohno // Ann thorac cardiovasc surg. – 2009. – V.15, №3. – P. 144-149.

Реферат

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С I-II СТАДИЯМИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО
Колесник А.П.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, прогноз, выживаемость, хирургическое лечение, клинко-морфологические факторы

Рак легких остается ведущим онкологическим диагнозом по количеству ежегодно регистрируемых случаев заболеваемости и смертности. Операция является единственным методом лечения, что позволяет пациенту получить шанс на выздоровление. Однако даже после "радикально" проведенного

хирургического вмешательства до 50-60% больных погибают от прогрессирования болезни в следующие пять лет. Целью исследования было определение факторов, влияющих на эффективность хирургического лечения. Исследование проведено кафедрой онкологии Запорожского государственного медицинского университета с июня 2006 по декабрь 2012 года. Всего в исследование включено 254 пациента. Всем больным проводили обследование и лечение согласно национальным рекомендациям по онкологии. Лобэктомия выполнена 159 больным, в то время как пневмонэктомия провели 94 пациентам. Одному пациенту проведено оперативное лечение в объеме атипичной резекции легкого. У больных с лобэктомией отмечается значительно лучшее выживание, чем у больных которым выполнена пневмонэктомия ($p = 0,007$). При этом медиана выживаемости недостижута в обеих группах, однако 75 -й перцентиль выживаемости составил $30,0 \pm 9,5$ месяцев у больных, которым выполнена лобэктомия, и $13,0 \pm 2,4$ месяцев у больных после пневмонэктомии. Основным фактором, определявшим объем оперативного вмешательства является локализация опухоли. Так при центральных формах немелкоклеточного рака легкого чаще выполняли пневмонэктомия ($p < 0,001$), а при периферических опухолях - лобэктомия. Еще одним фактором, влияющим на выбор вида операции, был размер опухоли. С увеличением размера опухоли повышается вероятность выполнения пневмонэктомии ($p < 0,001$). Факторами, при которых отмечается наиболее неблагоприятный прогноз после выполнения пневмонэктомии, является женский пол больных, II стадия НМКРЛ, ИМТ < 30 мг/м² периферическая локализация новообразования и наличие некрозов в опухоли.

Summary

EFFECTIVENESS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CARCENOMA I-II STAGES

Kolesnik O.P.

Key words: non small cell lung cancer, prognosis, survival, surgical treatment, clinico-morphological factors.

Introduction: Lung cancer is the main cause of oncology incidence and mortality. There were 17418 new cases of incidence and 13621 fatal cases registered in Ukraine in 2011. Surgery is the best method of treatment patients with lung cancer. But about 50-60% of patients experience relapse of the disease and die for five years after "radical" operation. Clinical and morphological factors can help distinguish patients with high risk of cancer progression after surgery. It will allow us to develop patient-centered management and to improve survival rate.

Objective: survival rate of patients with I-II stages of non-small cell lung cancer after surgical treatment due to clinico-morphological factors.

Materials and Methods: Study was conducted in the chair of oncology, Zaporozhye state medical university. The clinical base was thoracic department of Zaporozhye regional clinical oncology center. The patients inclusion were from June 2008 to December 2012. It were included 254 patients. Examinations and treatment were conducted due to National Ukrainian guidelines. Lobectomy was performed for 159 patients. Pneumonectomy was conducted in 94 cases. There was one atypical resection.

Results: Lobectomy was conducted in women more often than in men ($p=0,008$). This might result from more peripheral location of tumors in women ($p=0,002$), that was diagnosed by screening program ($p=0,001$). We also observed that lobectomy was more often performed in the patients with right lungs tumor ($p<0,001$). This might be due to the presence of three lobes in the right side and only two in the left one. And it was possible to perform bilobectomy for cancer spreading in two lobes in right lung cancer and only pneumonectomy in the left side.

Location of the tumor was the main factor for making decision on the volume of resection. For central located tumor pneumonectomy was more often conducted than for peripheral cancers ($p<0,001$). Size of the malignant tumor was another factor than influenced to surgical resection. Patients with larger tumors more often had pneumonectomy ($p<0,001$).

The better survival rate was shown by the patients after lobectomy than in patients after pneumonectomy ($p=0,007$). Median of survival time was not reached in both groups. But for 75 % of the patients the survival time was $30,0 \pm 9,5$ months after lobectomy and $13,0 \pm 2,4$ month for patients after pneumonectomy.

Body mass index (BMI) ≥ 30 mg/m², improve survival patients with pneumonectomy ($p=0,001$). Patients with BMI < 30 mg/m² had lower survival after surgical treatment than patients with BMI ≥ 30 mg/m².

There were no differences of survival patients after lobectomy and pneumonectomy why had tumors size < 3 cm (T1). Metastatic lesion in lymph node of root of lung significantly worsened survival patients after lobectomy and pneumonectomy. Median of survival were $38,0 \pm 9,1$ and $26,0$ months respectively. "T", "N" and "M" criteria create stage of disease. So, patients with a first stage of non small cell lung cancer repeated regularly as in patients with T1 and N0 criteria. It is favorable survival after lobectomy and after pneumonectomy.

Analysis of survival rate in patients with early stages of non-small cell lung cancer after surgical treatment was conducted. This analysis showed that there were no differences in survival after lobectomy and pneumonectomy only for patients who did not develop necrosis in primary tumor ($p=0,17$). Another morphological factors (histological form, morphological differentiation, presence of visceral pleura infiltration) had no influence to survival of patients with lobectomy and pneumonectomy.

Conclusions: Patients with I-II stages of non-small cell lung cancer after lobectomy had significantly better

survival than patients after pneumonectomy ($p=0,007$). The worse survival time was detected in patients with following factors: female sex, II stage of disease, BMI $<30 \text{ mg/m}^2$, peripheral location of the primary tumor and presents of necrosis in the malignance. It is necessary to carry out future investigations to assess the effectiveness of additional treatment for patients with aggressive prognosis.

УДК: 616.37-002:616.94-08

Корытная А.Ю.

АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Одесский областной медицинский центр

Одесский областной центр хирургии печени и поджелудочной железы

Одесский национальный медицинский университет

Проанализированы результаты комплексного хирургического лечения 151 больного с ОДП, находившихся на лечении в хирургическом стационаре Одесского областного центра хирургии печени и поджелудочной железы с 2004 по 2013 г.г. с применением различных методов коррекции синдрома эндогенной интоксикации. Основную группу наблюдения (73 (48,3%) больных) составили больные, которым оперативное лечение и в/в инфузионная терапия дополнялись использованием мембранного плазмафереза с целью коррекции синдрома эндогенной интоксикации. В основной группе выделено две подгруппы: в первую вошло 32 (43,8%) больных, которым сеанс мембранного плазмафереза был проведен в первые 24 часа от начала заболевания, по разработанной в клинике методике, во второй подгруппе – 41 (56,2%) больных, которым плазмаферез проводился в более поздние сроки от начала заболевания. В контрольной группе коррекция синдрома эндогенной интоксикации проводилась без использования мембранного плазмафереза (78 (51,7%) больных). Проведение мембранного плазмафереза в составе ИТ в первые 24 ч развития заболевания позволяет эффективно коррегировать эндотоксикоз, предотвратить гибель пациентов от панкреатогенного шока, снизить частоту возникновения ранних гнойных осложнений с 34,2% до 12,5%, летальность от ПОН с 19,2% до 6,3% и общую летальность с 28,2% до 12,5%.

Ключевые слова: острый панкреатит, детоксикация, мембранный плазмаферез, эндотоксикоз, комплексная терапия.

Фрагмент плановой научно- исследовательской темы «Разработка методов диагностики, лечения и профилактики острых, хронических и опухолевых заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны» (№ госрегистрации 0109Y008575).

Вступление

В настоящее время больные острым панкреатитом (ОП) составляют 10-13% от общего числа больных хирургического профиля [1].

Ключевым патогенетическим механизмом острого деструктивного панкреатита (ОДП) является острое воспаление и первично асептический ферментативный аутолиз паренхимы ПЖ, обусловленные активацией протеаз и нарушением равновесия в системе факторов острого воспаления [2]. Системные осложнения ОП (дыхательная недостаточность, артериальная гипотензия, преренальная азотемия, тубулярный некроз, развитие ДВС- синдрома, а при тяжёлом течении заболевания- гнойно- септический шок, сепсис и полиорганная недостаточность (ПОН)) возникают вследствие уклонения активированных панкреатических ферментов, медиаторов воспаления и продуктов тканевой дегенерации в системный кровоток [3; 4]. Развивающиеся печёночная и сердечно- лёгочная недостаточность, как органов- мишеней первого порядка, особенно на фоне хронической алкогольной интоксикации, предопределяет тяжесть состояния больных. [5; 6; 7].

Следствием накопления токсических метаболитов в организме является нарушение функции естественных систем детоксикации, их ис-

тощение и развитие синдрома эндогенной интоксикации. Именно эндогенная интоксикация при ОДП сопровождает все этапы развития заболевания, определяет тяжесть течения и высокую летальность [8].

Эндогенная интоксикация при ОДП сопровождает все этапы развития заболевания, определяет тяжесть течения и высокую летальность. Наиболее частой причиной прогрессирования тяжелой эндогенной интоксикации является недостаточная по объему и составу детоксикационная терапия вследствие неправильного выбора, как самих методов экстракорпоральной детоксикации, так и сроков их включения в программу интенсивной терапии.

Цель исследования

Улучшение результатов комплексного лечения больных с ОДП на разных этапах развития заболевания за счет применения методов экстракорпоральной детоксикации.

Материалы и методы

Проанализированы результаты комплексного хирургического лечения 151 больного с ОДП, находившихся на лечении в хирургическом стационаре Одесского областного центра хирургии печени и поджелудочной железы с 2004 по 2013 г.г. с применением различных методов коррек-

ции синдрома эндогенной интоксикации. Основную группу наблюдения (73 (48,3%) больных) составили больные, которым оперативное лечение и в/в инфузионная терапия дополнялись использованием мембранного плазмафереза с целью коррекции синдрома эндогенной интоксикации. В основной группе выделено две подгруппы: в первую вошло 32 (43,8%) больных, которым сеанс мембранного плазмафереза был проведен в первые 24 часа от начала заболевания, по разработанной в клинике методике, во второй подгруппе – 41 (56,2%) больных, которым плазмаферез проводился в более поздние сроки от начала заболевания. В контрольной группе коррекция синдрома эндогенной интоксикации проводилась без использования мембранного плазмафереза (78 (51,7%) больных).

Отечная форма ОДП диагностирована у 22 (28,2%) больных контрольной группы, и у 27 (84,4%) и у 18 (43,9%) больных первой и второй подгрупп основной группы. В основной группе асептический панкреонекроз диагностирован у 5 (15,6%) больных первой подгруппы и у 14 (34,1%) больных второй подгруппы, в контрольной группе – у 30 (38,5%) больных соответственно. Острые жидкостные скопления выявлены у 3 (7,3%) и 6 (7,7%) больных второй подгруппы основной и контрольной группы соответственно. Постнекротический парапанкреатический инфильтрат (ППИ) во второй подгруппе основной группы выявлен у 4 (9,8%), в контрольной группе у 6 (7,7%) больных. Количество случаев впервые выявленного инфицированного панкреонекроза составило – 2 (4,9%) и 14 (17,9%) больных второй подгруппы основной и контрольной группы соответственно. Острые жидкостные скопления, ППИ, инфицированный панкреонекроз в первой подгруппе основной группы выявлены не были.

Тактика ведения больных с отечной формой ОДП и неосложненным асептическим панкреонекрозом предусматривала проведение мощной многокомпонентной консервативной терапии, направленной на «обрыв» прогрессирования процессов аутолиза, некробиоза и апоптоза в паренхиме скомпрометированной ПЖ и парапанкреатических тканях. Проведение данной терапии продолжалось и в послеоперационном периоде больных с осложненным асептическим панкреонекрозом, а у больных с инфицированным крупноочаговым панкреонекрозом консервативная терапия дополняла оперативное лечение, объем которого заключался в лапаротомии и релапаротомии, некрсеквестрэктомии, санации и дренирования брюшной полости – по возможности «по требованию», а не «по программе».

Инфузионная терапия соответствовала общепринятым стандартам и предусматривала проведение обезболивания, антиферментной,

антиоксидантной и антицитокиновой защиты, коррекции кислотно-основного и водно-электролитного баланса, детоксикации, антисекреторной и иммуномодулирующей терапии, профилактики и лечение гнойно-септических осложнений, коррекцию метаболических нарушений. Особое внимание уделяли коррекции синдрома эндогенной интоксикации, в связи с чем больные были распределены в соответствии с методом коррекции эндотоксикоза на указанные выше группы.

В контрольной группе коррекция синдрома эндогенной интоксикации проводилась без использования методов эфферентной терапии. Больным проводилась многокомпонентная инфузионная терапия, форсирование диуреза в сочетании с хирургической детоксикацией.

Для коррекции эндотоксикоза больным основной группы наряду с инфузионной терапией, хирургическими вмешательствами проводились сеансы мембранного плазмафереза. Основная группа наблюдения разделена на две подгруппы. В первую подгруппу вошли 32 больных, которым стартовый сеанс плазмафереза был выполнен в первые 24 часа от начала заболевания, по разработанной в клинике методике. Мембранный плазмаферез осуществляли с помощью аппарата «Гемофеникс», используя плазмафильтры ПФМ-01-ТТ, однократно удаляли от 800мл до 1300мл плазмы, с последующей регидратацией и коррекцией водно-солевых изменений. Антикоагулянтная тактика – комбинированное применение гепарина 1000 ЕД до начала сеанса внутривенно и 150 мл глюцира фракционно капельно в экстракорпоральный контур во время сеанса. Количество сеансов зависело от степени тяжести эндотоксикоза, в тяжелых случаях достигало 5. Во вторую подгруппу основной группы наблюдения вошел 41 больной, которым проведение мембранного плазмафереза начато спустя сутки после развития заболевания.

Показаниями к оперативному лечению на ранних этапах развития заболевания были явления перитонита вследствие наличия свободной жидкости в брюшной полости, формирование жидкостных скоплений, билиарная гипертензия, высокая гастродуоденальная непроходимость, деструктивные изменения в желчном пузыре, прогрессирование синдрома системной воспалительной реакции и нарастание эндогенной интоксикации.

Разнообразие форм панкреонекроза и сопутствующих ранних и поздних, локальных и распространенных осложнений послужило поводом для проведения разнообразных хирургических вмешательств, спектр которых представлен в таблице 1.

Таблица 1.
Спектр оперативных вмешательств у больных осложнённым ОП

Вид оперативного вмешательства	Количество больных		
	Основная группа (n=73)		Контрольная группа (n=78)
	Первая подгруппа (n=32)	Вторая подгруппа (n=41)	
Миниинвазивные вмешательства (n=94):			
Лечебно-диагностическая лапароскопия (n=83):	13 (40,6%)	23 (56,0%)	47 (60,2%)
- с санацией и дренир. Брюшной полости и сальниковой сумки	13 (40,6%)	23 (56,0%)	47 (60,2%)
- с дренированием параколярных пространств	1 (3,1%)	4 (9,8%)	16 (20,5%)
- с ЛХЭ	8 (25,0%)	8 (19,5%)	13 (16,7%)
- с ЭПСТ	3 (9,3%)	9 (21,9%)	9 (11,5%)
- с люмботомией, ретроперитонеоскопией, «программированной» некрэктомией, дренированием	1 (3,1%)	2 (4,9%)	9 (11,5%)
УЗ-контролируемые пункционные вмешательства (n=11)	2 (6,2%)	3 (7,3%)	6 (7,7%)
Миниинвазивные миниассистированные вмешательства (n=8):			
Бурсоментоскопия, некрэктомия, наружное дренирование по «полуоткрытому» типу	-	2 (4,9%)	6 (7,7%)
Открытые «лапаротомные» вмешательства (n=19):	-	4 (9,8%)	15 (19,2%)

Результаты и их обсуждение

Оценка эффективности проводимых детоксикационных мероприятий в исследуемых группах основывалась на контроле и анализе прогностически значимых клинико-лабораторных критериев: болевого синдрома, показателей гемодинамики (ЧСС, АД), характера церебральных расстройств, гипертермии, почасового диуреза, наличия выпота в плевральной и брюшной полостях, показателей гемоглобина, лейкоцитоза и СОЭ, 2-х лейкоцитарных индексов интоксикации, содержания в сыворотке крови креатинина и мочевины, определении активности АлАТ и АсАТ, амилазы, уровня гликемии, общего билирубина, которые в интегральной форме достоверно отражали функциональное состояние основных жизнеобеспечивающих систем организма, выраженность системной воспалительной реакции и катаболических процессов, а также уровень эндотоксемии.

При анализе полученных в контрольной группе результатов было установлено, что программа детоксикации, основанная только на использовании детоксикационной инфузионной терапии (ДИТ) и форсированного диуреза (ФД) неспособна в исследуемые сроки нормализовать уровень эндотоксемии в связи с тем, что детоксикационный эффект ДИТ и ФД целиком зависит от исходного состояния детоксикационных возможностей печени и почек и, в случае «дефицита» их детоксикационных возможностей на момент развития ОДП, не только не предотвращает их токсическое повреждение, но и создает условия для прогрессирования их функциональной недостаточности. Исследования показали, что в течение первых 3 суток ИТ, на фоне максимального поступления ЭТС в кровеносное русло, снижение токсичности крови достигается ценой значительного напряжения всех детоксикационных резервов органов и систем естественной детоксикации и, в случае «срыва» их компенсаторных возможностей, приводит к гибели от панкреатогенного шока (ПШ) до 7,7% пациентов группы.

Летальность от ПОН в контрольной группе составила 19,2%.

На 5 сутки от начала интенсивной терапии (ИТ) показатели СОЭ, лейкоцитоза, ЛИИ по Химич и ЛИИ по Чиркину превышали показатели нормы, указывали на недостаточный эффект проводимого объема детоксикационных мероприятий, а наблюдаемый в течение 5 суток ИТ рост всех исследуемых биохимических показателей позволил предположить, что снижение уровня токсичности крови достигается за счет максимального напряжения всех систем естественной детоксикации и сопровождается развитием их токсического повреждения. На этом фоне гнойные осложнения к концу 5 суток ИТ наблюдались у 34,2% больных.

Показатель общей летальности в контрольной группе составил 28,2%.

Проведенный в подгруппе 2 основной группы анализ полученных результатов показал, что при включении через 24 часа от начала заболевания в комплекс лечебных мероприятий методов экстракорпоральной детоксикации позволяет повысить эффективность проводимого лечения, что выражалось в более значительном уменьшении активности воспалительного процесса, снижении уровня токсемии, нормализации нарушений углеводного обмена и уровня панкреатогенной ферментемии на фоне снижения явлений токсического поражения органов и систем естественной детоксикации.

Было установлено, что недостаточные темпы снижения уровня эндогенной интоксикации и развитие токсического повреждения органов функциональной системы естественной детоксикации в течение первых 3 суток ИТ не позволяли, даже при проведении в период с 3 по 5 сутки ИТ курса экстракорпоральной детоксикации, предотвратить развитие ранних гнойных осложнений уже к концу 5-суток лечения у 22,2% больных. Анализ причин неэффективности детоксикационных мероприятий и развития летальных исходов у пациентов данной группы показал, что при начале проведения экстракорпоральной детоксикации при выраженных клинико-

— лабораторных проявлениях ПОН детоксикационного резерва методов экстракорпоральной детоксикации может хватить лишь на снижение уровня токсичности крови, но не на коррекцию развившейся печеночно-почечной недостаточности, что привело к гибели от ПОН 9,6% больных в группе. От панкреатогенного шока (ПШ) погибло 6,3%. Показатель общей летальности в исследуемой группе составил 21,9%.

При изучении полученных в подгруппе 1 основной группы результатов было установлено, что включение уже в первые 24 часа от начала заболевания в комплекс лечебных мероприятий методов экстракорпоральной детоксикации позволяет повысить эффективность проводимого лечения, что выражалось в более значительном уменьшении активности воспалительного процесса, снижении уровня токсемии, нормализации нарушений углеводного обмена и уровня панкреатогенной ферментемии, на фоне снижения явлений токсического поражения органов и систем естественной детоксикации.

То, что на 5 сутки от начала ИТ показатели СОЭ, лейкоцитоза, ЛИИ по Химич и ЛИИ по Чиркину, активности АлАТ и АсАТ, креатинина, мочевины и общего билирубина крови не превышали показатели нормы, указывало на достаточный эффект проводимого объема детоксикационных мероприятий.

Значительные темпы снижения уровня эндогенной интоксикации и предотвращение развития токсического повреждения органов функциональной системы естественной детоксикации уже в течение первых 3 суток ИТ позволили эффективно бороться с явлениями ПШ (летальность — 0%), снизить развитие ранних гнойных осложнений к концу 5 суток ИТ до 12,5% и показатель летальности от ПОН — до 6,3%.

Показатель общей летальности в группе составил 12,5%.

Анализ включения экстракорпоральной детоксикации в реактивной фазе и фазе расплавления и секвестрации показал, что во 2 подгруппе в течение первых 14 суток лечения не отмечается более значительного, чем в контрольной группе снижения всех исследуемых лабораторных показателей, свидетельствующее не достаточно эффективной детоксикационной «разгрузке» органов и систем детоксикации.

Сравнительная оценка результатов интенсивной терапии в исследуемых группах показала, что включение уже в первые 24 часа от начала заболевания в комплекс лечебных мероприятий методов экстракорпоральной детоксикации (подгруппа 1 основной группы) позволяет снизить:

— вероятность возникновения развития ранних гнойных осложнений по сравнению с контрольной группой - в 2,7 раза, а с подгруппой 2 - в 1,8 раза;

— летальность от ПШ до 0%, тогда как в контрольной группе данный показатель составлял

7,7%, а в подгруппе 2 - 6,3%;

— летальность от ПОН, по сравнению с контрольной группой - в 6,3 раза, а с подгруппой 2 - в 1,6 раза;

— показатель общей летальности по сравнению с контрольной группой в 2,3 раза и с подгруппой 2 - в 1,8 раза.

Выводы

1. Проведение детоксикационной терапии ОДП в составе ДИТ и ФД в сочетании с оперативными методами лечения не позволяет предотвратить развитие синдрома эндогенной интоксикации и смерть от ПШ у 7,7%, от ПОН - у 19,2%, развитие ранних гнойных осложнений - у 34,2% пациентов. В результате показатель общей летальности достигает 28,2%.

2. Проведение мембранного плазмафереза в составе ИТ в первые 24 ч развития заболевания позволяет эффективно корригировать эндотоксикоз, предотвратить гибель пациентов от панкреатогенного шока, снизить частоту возникновения ранних гнойных осложнений с 34,2% до 12,5%, летальность от ПОН с 19,2% до 6,3% и общую летальность с 28,2% до 12,5%.

3. Проведение мембранного плазмафереза в составе ИТ, спустя 24 ч от момента развития заболевания, позволяет снизить летальность от панкреатогенного шока с 7,7% до 6,3%, снизить частоту возникновения ранних гнойных осложнений с 34,2% до 22,2%, летальность от ПОН с 19,2% до 9,3% и общую летальность с 28,2% до 21,9%.

4. При проведении мембранного плазмафереза в реактивной фазе и фазе расплавления и секвестрации не наблюдается значительных отличий в динамике лабораторных показателей и клинических проявлениях СЭИ у пациентов исследуемых групп.

Литература

1. Костенко В.С. Современные медицинские технологии в комплексной терапии синдрома эндогенной интоксикации / В.С. Костенко // Украинський журнал хірургії. — 2008. — № 2. — С. 109-110.
2. Агапов М.А. Роль цитокинов в развитии острого панкреатита / М.А. Агапов, В.А. Горский, М.В. Хорева [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2009. — Т. 14, № 3. — С. 85-90.
3. Агапов М.А. Острый панкреатит: биохимические маркеры и патогенетические подходы к лечению с использованием ингибиторов протеиназ / М.А. Агапов, М.И. Федосов, И.И. Фомочкина [и др.] // Клінічна хірургія. — 2009. — № 10. — С. 47-53.
4. Sun G. H. Pancreatic encephalopathy and Wernicke encephalopathy in association with acute pancreatitis: A clinical study / G. H. Sun, Y. S. Yang, Q.S. Liu et al // World J. Gastroenterol. — 2006. — V. 12. — P. 4224-4227.
5. Рожков А. Г. Аппаратная детоксикация лимфы и крови в лечении больных острым панкреатитом / А. Г. Рожков, В. И. Карандин, В. П. Петров, В. В. Машкин // Анналы хир. гепатол. — 2007. — Т. 12, № 2. — С. 38-45.
6. Власов А.П. Системный липидный дистресс-синдром при остром панкреатите / А.П. Власов, В.Г. Крылов, С.Б. Келейников [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2008. — Т. 13, № 2. — С. 90-95.
7. Климов А.В. Опыт применения лечебного плазмафереза при заболеваниях поджелудочной железы // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференций. — М., 2007. — С. 38.
8. Багненко С. Ф. Возможности использования плазмафереза при остром деструктивном панкреатите / С. Ф. Багненко, В. Б. Краснорогов, В. Р. Гольцов // Анналы хир. гепатол. — 2007. — Т. 12, № 1. — С. 15-22.

Реферат

АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Корытная А.Ю.

Ключові слова: острый панкреатит, детоксикация, мембранный плазмаферез, эндотоксикоз, комплексна терапія.

Проаналізовано результати комплексного хірургічного лікування 151 хворого з ГДП, що знаходилися на лікуванні в Одеському обласному центрі хірургії печінки та підшлункової залози з 2004 по 2013 р.р. із застосуванням різних методів корекції синдрому ендогенної інтоксикації. Основну групу спостереження (73 (48,3%) хворих) склали хворі, яким оперативне лікування і в/в інфузійна терапія доповнювалися використанням мембранного плазмаферезу з метою корекції синдрому ендогенної інтоксикації. В основній групі виділено дві підгрупи: в першу увійшло 32 (43,8%) хворих, яким сеанс мембранного плазмаферезу було проведено у перші 24 години від початку захворювання, за розробленою в клініці методикою, у другій підгрупі - 41 (56,2%) хворих, яким плазмаферез проводився в більш пізні терміни від початку захворювання. У контрольній групі корекція синдрому ендогенної інтоксикації проводилася без використання мембранного плазмаферезу (78 (51,7%) хворих). Проведення мембранного плазмаферезу у складі інтенсивної терапії в перші 24 год розвитку захворювання дозволяє ефективно корегувати ендотоксикоз, запобігти загибелі пацієнтів від панкреатогенного шоку, знизити частоту виникнення ранніх гнійних ускладнень з 34,2% до 12,5%, летальність від ПОН з 19,2% до 6,3% і загальну летальність з 28,2% до 12,5%.

Summary

ANALYSIS OF THE DEVELOPMENT OF ENDOTOXEMIA AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION IN PATIENTS WITH ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

Korytnaya A. Yu.

Key words: acute pancreatitis, detoxification, membrane plasmapheresis, endotoxemia, complex therapy.

Introduction. Endogenous intoxication incases f ADP(acute dectructive pancreatitis) and accompanies all stages of the disease, determines severity and high mortality. The most common cause of severe progression of endogenous intoxication is insufficient extension and failure of detoxication therapy due to incorrect choice of both methods of extracorporal detoxication, and the terms of their inclusion into the program of intensive therapy. The study was aimed to improve the results of the integrated treatment of the patients with ADP at different stages of the disease through the application of extracorporal detoxication. **Materials and methods.** We analyzed the results of the surgical treatment of 151 patients with ADP treated at the surgical department of the Odessa Regional Center of Surgery of the liver and pancreas from 2004 to 2013 by using a variety of methods for correction of endogenous intoxication. The main observation group consisted of 73 patients (48.3 %) patients who were subjected to that surgical treatment and iv infusion therapy supplemented by the use of membrane plasmapheresis to correct endogenous intoxication. The main group was divided into two subgroups: the first included 32 (43.8 %) patients who received membrane plasmapheresis session in the first 24 hours after onset of the disease, according to the method developed in the clinic, and the second group included 41 (56.2 %) patients who received plasmapheresis in remote period since the onset had occurred. The control group was made up of f 78 (51.7 %) patients who were carried out the correction of endogenous intoxication without the use of membrane plasmapheresis. **Results and discussion.** Comparative evaluation of intensive care in different groups showed that the inclusion of already the first 24 hours of onset of the disease in the combined treatment methods of extracorporeal detoxication (a subgroup of the main group 1) to reduce: * Probability of septic complications developed in early period compared to the control group - 2.7 times, and a subgroup of 2 - 1.8 times; * PS(pancreatic shock) lethality to 0 % whereas in the control group this index was 7.7%, and in group 2-6.3%; * POI lethality in comparison with the control group - 6.3 times, and the subgroup 2 -1.6times; * Total mortality rate compared to the control group is 2.3 times the subgroup 2 - to 1.8 –f old.

Conclusions.Detoxification ADP as part of the DIT and the PhD in combination with the surgical methods of treatment does not prevent the development of endogenous intoxication, and death of the PS has been recorded in 7.7 % of cases and the death of POI in 19.2 % of cases as well as the development of early septic complications in 34.2 % of patients. As a result, the overall mortality rate reaches 28.2%.

Including membrane plasmapheresis in the IC protocol within first 24 hours of the beginning of the disease has decreased level of endotoxemia, has prevented the death of patients from pancreatogenic shock, has reduces the rate of early septic complications from 34.2 % to 12.5 % and the mortality rate of the POI from 19.2 % to 6.3% and the overall mortality rate from 28.2 % to 12.5 %.

УДК: 616.831+617.51]-001-036-07

Куфтеріна Н.С., Григоров С.М.

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ПОЄДНАНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ТРАВМИ

Харківський національний медичний університет

Проведено комплексне обстеження 160 осіб, віком від 18 до 40 років, що перенесли поєднану черепно-мозкову та щелепно-лицеву травму та знаходилися на стаціонарному лікуванні у ХМКЛШНД ім. проф. А.І. Мещанінова. Було встановлено, що нейропсихологічні порушення є невіддільною складовою частиною клінічної картини хворих, що перенесли поєднану ЧМТ, залежать від періоду травми, а також від терапевтичної тактики та тривалості лікування у гострому періоді. Визначення концентрації білку S100b та нейротрофічного фактору BDNF може дати корисну інформацію при веденні пацієнтів, що перенесли поєднану ЧМТ у різні її періоди. А дані S100b та BDNF можна використовувати як діагностичні маркери розвитку травматичної хвороби головного мозку.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, щелепно-лицева травма, струс головного мозку, забій головного мозку легкого ступеня.

Робота виконувалася відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри неврології Харківського національного медичного університету "Створити систему раннього виявлення, корекції та профілактики когнітивних розладів у осіб працездатного віку з органічними та симптоматичними психічними захворюваннями" (2011-2012), Державний номер реєстрації – 0107U01392.

Поєднана черепно-мозкова (ЧМТ) та щелепно-лицева травма (ЩЛТ) та її наслідки мають велике медико-соціальне значення, обумовлене їх значною роллю в структурі захворюваності, смертності та інвалідизації населення [2, 5].

Даній проблематиці присвячено надзвичайну кількість наукових робіт, але в даній проблемі лишається цілий ряд невирішених питань. Неврологічні прояви окремих наслідків поєднаної ЧМТ та ЩЛТ, не дивлячись на значну вивченість, не втрачають своїх лікуючих позицій за частотою та розповсюдженістю серед інших захворювань [1, 4, 6].

Незважаючи на різноманітність сучасних досліджень та літературних даних, пошук патогенетичних механізмів, що призводять до нейропсихологічних порушень при даній патології, поки що не привів до будь-яких однозначних висновків. Все це обумовлює актуальність нашого дослідження, метою якого було оптимізація лікувально-діагностичних заходів у хворих, що перенесли поєднану ЧМТ та ЩЛТ на основі комплексного аналізу клініко-параклінічних показників.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 160 осіб, віком від 18 до 40 років (середній вік $26,6 \pm 4,2$ роки), що перенесли поєднану ЧМТ та знаходилися на стаціонарному лікуванні у 2му нейрохірургічному відділенні ХМКЛШНД ім. проф. А.І. Мещанінова. Усі хворі були розподілені на дві групи: 1 група – хворі зі струсом головного мозку (СГМ) – 140 осіб (87,5%); 2 група – хворі із забоем головного мозку (ЗГМ) легкого ступеня тяжкості – 20 осіб (12,5%). В залежності від тривалості перебування на стаціонарному лікуванні у гострому періоді ЛЧМТ хворі 1ої групи були розподілені на 2 підгрупи: 1а - хворі, середня тривалість перебування яких складала $1,94 \pm 0,89$ дів, - 42 особи (30%); 1б - хворі із середньою тривалістю перебування - $7,86 \pm 4,62$ дів - 98 осіб (70%). Контрольну групу склали 40 практично здорових осіб відповідного віку, в анамнезі у яких не було соматичної пато-

логії та захворювань центральної нервової системи.

Були використані клініко-неврологічні, інструментальні (рентгенографія черепа, ЯМРТ, ЕЕГ, ВП), нейропсихологічні (шкала МоСА, тест на запам'ятовування 10 слів, таблиці Шульте, коректурна проба) методи, а також метод іммуноферментного аналізу для дослідження вмісту нейрогліального білку S100b та нейротрофічного фактору головного мозку BDNF. Отримані дані підлягали статистичній обробці за допомогою загальноприйнятих методів математичного аналізу з використанням програми "Statistica 6.0". Обстеження пацієнтів проводили при вступі до стаціонару, через 1 місяць та через 3 місяці після перенесеної травми.

Результати та їх обговорення

У гострому періоді поєднаної ЧМТ хворі всіх груп скаржилися переважно на загальну слабкість (96,25%); головний біль (94,38%); запаморочення (92,5%); хиткість при ходьбі (78,13%); апатію і порушення сну (76,88%); погіршення пам'яті, уваги (50,63%); напади невмотивованої тривоги, серцебиття, ознобоподібного тремтіння (45,63%); зниження зору (36,25%), слуху (34,38%); нудоту (35,63%). У проміжному періоді поєднаної ЧМТ кількість скарг обстежених хворих значно зменшувалась та була представлена переважно порушенням пам'яті (41,88%), уваги (38,75%), сонливістю (38,75%), головним болем та загальною слабкістю (26,25%). У віддаленому періоді поєднаної ЧМТ відмічалися скарги переважно на порушення уваги (47,5%), пам'яті (46,25%), головний біль (41,88%). При цьому головний біль носив постійний розпирючий або пульсуючий характер і у наступні дні часто залишався від коливань атмосферного тиску. Частіше всього головний біль локалізувався у лобно-скроневих відділах голови (26,25%).

Щодо неврологічних симптомів у гострому періоді поєднаної ЧМТ, то найчастішим і найбільш стійким симптомом був спонтанний горизонтальний ністагм, що спостерігався у 129

(80,63%) обстежених хворих, та був дрібно або середньорозмашистий, що супроводжувався координаторними розладами (84,5%) та вегетативними порушеннями (77,5%). Окоухові порушення проявлялись, в основному, у вигляді послаблення акту конвергенції (133 обстежених - 83,13%). У 23 (14,38%) спостереженнях відзначались швидкозникаючі порушення черепної інервції, такі як розлади чутливості на обличчі, зглаженість носогубних складок, девіація язика. Такою ж нестійкою була пірамідна недостатність у вигляді анізорефлексії (31 спостережень - 19,38%) та легкої м'язової слабкості. У проміжному періоді поєднаної ЧМТ представленість та виразність неврологічної симптоматики була значно меншою. Найбільш виразними були вегетативні (40,63%) та координаторні розлади (18,13%). У віддаленому періоді поєднаної ЧМТ спостерігалось збереження вегетативних та координаторних розладів, які були найбільш виразні у пацієнтів 1а групи.

При рентгенографічному обстеженні хворих були виявлені переломи кісток склепіння черепа, кісток носа та лицевого черепа, що спостерігались у 20 хворих (12,5%), які увійшли до складу 2ї групи. У всіх хворих 1ї групи рентгенологічне дослідження кісток черепа було в межах норми.

При МРТ-обстеженні хворих в гострому періоді поєднаної ЧМТ переважало розширення ба-

зальних цистерн головного мозку, латеральної ямки, або міжполушарної щілини, що свідчило про наявність лікворної гіпертензії та гідроцефалії.

При дослідженні когнітивних викликаних потенціалів у гострому періоді поєднаної ЧМТ у 126 (78,75%) хворих мала місце тенденція подовження латентності піку Р300 у відповідь на розпізнавання певного слухового стимулу у порівнянні з контрольною групою. У проміжному періоді травми спостерігались збільшення амплітуди та зменшення латентності. У той час як у віддаленому періоді поєднаної ЧМТ спостерігалось збільшення латентності порівняно із резидуальним періодом та у 35% хворих спостерігалось сплюснення амплітуди.

Згідно з результатами проведеного нейропсихологічного обстеження, у 141 (88,13%) хворих у гострому періоді поєднаної ЧМТ були виявлені відхилення показників когнітивної сфери від контрольних значень.

За даними тесту МоСА у 99 (61,88%) хворих, що перенесли поєднану ЧМТ, були виявлені різні порушення когнітивних функцій переважно легкого ступеня виразності, які при обстеженні хворих у динаміці в проміжному періоді травми набували майже нормальних значень та у віддаленому періоді травми проявлялись порушеннями легкого ступеня виразності (рис. 1).

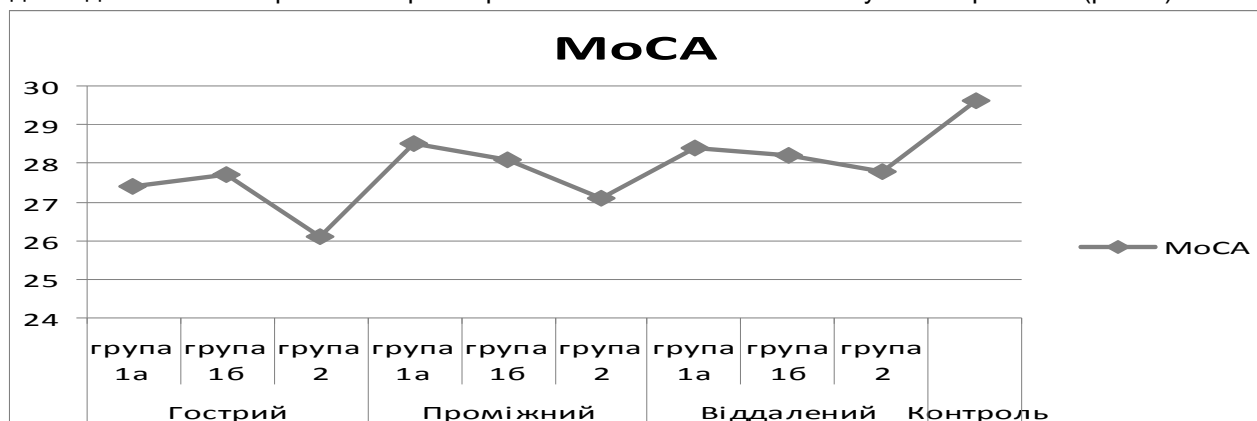


Рис. 1. Розподіл даних за шкалою МоСА.

У перший день обстеження дослідження функції вербальної пам'яті показало, що в осіб молодого віку, що перенесли поєднану ЧМТ, мають місце різні її розлади. Так, у гострому періоді поєднаної ЧМТ обсяг безпосередньої вербальної пам'яті (після першого зачитування) склав $4,91 \pm 0,42$; $5,63 \pm 0,41$; $5,45 \pm 0,42$; обсяг довготривалої пам'яті - $6,97 \pm 0,44$; $8,38 \pm 0,42$; $8,36 \pm 0,45$ відповідно у гострому періоді поєднаної ЧМТ, через 1 місяць та через 3 місяці у порівнянні із контролем $5,74 \pm 0,45$ та $8,58 \pm 0,73$ слів відповідно ($p < 0,05$). Продуктивність мимовільного та відстрокового запам'ятовування вербального матеріалу була знижена у порівнянні із контрольними даними, що свідчило про наявність у них розладів як короточасної, так і довготривалої пам'яті, що корелювало зі скаргами хворих та

плином гострого періоду.

Прояви виснажливості уваги в гострому періоді поєднаної ЧМТ простежувались у 100% обстежених. При проведенні тесту на концентрацію уваги найбільше всього був знижений темп виконання завдання, який спостерігався у 96 (60%) хворих. При цьому зниження концентрації уваги відмічалось у 53 (33,13%) хворих. Можливо, саме важкість концентрації уваги спричинила значне зниження працездатності в гострому періоді поєднаної ЧМТ. В проміжному періоді поєднаної ЧМТ відмічено зменшення кількості хворих із низьким показником темпу виконання завдання практично наполовину: 45 (28,13%) хворих, а кількість пацієнтів з розладами концентрації уваги зменшилась з 53 (33,13%) осіб до 33 (20,63%) хворих. У віддаленому періоді поєдна-

ної ЧМТ пацієнти із низьким показником темпу виконання завдання становили всього 11,25% (18 осіб), а кількість обстежених із низькою концентрацією уваги становила 12 (7,5%) хворих.

У гострому періоді поєднаної ЧМТ показники стану нейротрофічного фактору головного мозку знаходилися у 85 (53,13%) пацієнтів у межах норми, у 67 (41,88%) осіб були незначно знижені та у 8 (5%) пацієнтів були незначно підвищені. Це можна пояснити розвитком у гострому періоді травми фізіологічної нейропластичності та нейрогенезу головного мозку, що виникають внаслідок короткочасної ішемії мозку, яка не призводить до пошкодження клітин.

У проміжному періоді поєднаної ЧМТ у 59 (36,88%) обстежених пацієнтів стан BDNF знаходився у межах нормальних значень, у той час як у 101 (63,13%) значення вмісту нейротрофічного фактору головного мозку були нижчими за контрольну групу. Підвищення рівня BDNF у проміжному періоді травми не спостерігалось.

Через 3 місяці після перенесеної поєднаної ЧМТ у 122 (76,25%) обстежених хворих спостерігалось зниження продукції нейротрофічного фактору головного мозку, яке найбільш виразним було у пацієнтів 1а групи. На наш погляд, це було однією із причин уповільнення темпів репаративних процесів, що відбувається у нервовій системі осіб, що перенесли поєднану ЧМТ, оскільки BDNF відіграє адаптивну роль у формуванні пластичності головного мозку.

При обстеженні хворих у гострому періоді поєднаної ЧМТ було виявлено, що показники стану нейрогліального білку S100b були підвищені порівняно із контролем у 98% обстежених хворих. Цей факт можна пояснити тим, що у гострому періоді запускаються механізми апоптозу та ексайтотоксичності, а нейрогліальний білок S100b є специфічним білком астроцитарної глії, спроможним пов'язувати кальцій, який бере участь у патогенетичному каскаді.

У проміжному періоді поєднаної ЧМТ у 37 (23,13%) обстежених пацієнтів спостерігалось наближення значень концентрації нейрогліального білку S100b до контрольних значень, що свідчить про домінування репаративних процесів у проміжному періоді поєднаної ЧМТ. У віддаленому періоді поєднаної ЧМТ вміст нейрогліального білку S100b різнився за різними групами. При цьому необхідно зазначити, що найбільш виражені відхилення від контрольної групи спостерігалися у 1а групі, тобто в осіб, які не отримували достатнього лікування у гострому періоді травми. Збільшення концентрації нейро-

гліального білку S100b через 3 місяці після отриманої поєднаної ЧМТ можна пояснити запуском вторинних аутодеструктивних біохімічних процесів, що свідчать про початок розвитку травматичної хвороби головного мозку.

Висновки

1. Нейропсихологічні порушення є невіддільною складовою частиною клінічної картини хворих, що перенесли поєднану ЧМТ, у різних періодах травми, характеризуються закономірною динамікою та залежністю від періоду травми, а також від терапевтичної тактики та тривалості лікування у гострому періоді. 2. Визначення концентрації білку S100b та нейротрофічного фактору BDNF може дати корисну інформацію при веденні пацієнтів, що перенесли поєднану ЧМТ у різні її періоди. А дані S100b та BDNF можна використовувати як діагностичні маркери розвитку травматичної хвороби головного мозку. 3. З урахуванням мультифакторних механізмів травматичного ураження головного мозку до комплексу традиційних лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів доцільно включати відповідні дози нейротрофічних препаратів, антиоксидантів, нейропротекторів, антигіпоксанти, антиконвульсанти та поліпептидних препаратів з урахуванням періоду поєднаної ЧМТ.

Література

1. Григорова И.А. Церебролизин в лечении больных молодого возраста с черепно-мозговой и кранио-фациальной травмой / И.А. Григорова, Н.А. Некрасова, С.М. Григоров // Международный неврологический журнал. – 2007. – №6. – С.45-48.
2. Дзяк Л.А. Современные представления о патофизиологии тяжелой черепно-мозговой травмы и роли прогнозирования ее исходов на этапах лечения / Л.А. Дзяк, О.А. Зозуля // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты. – 2005. – Т.1, №1. – С.24-35.
3. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под ред. акад. РАМН А.Н. Коновалова. – М.: «Антидор», 2002. – Т.1.
4. Полищук Н.Е. Унификация объема диагностики и медицинской помощи больным с черепно-мозговой травмой / Н.Е. Полищук, С.Ю. Рассказов // Украинский нейрохирургический журнал. – 2008. – №1. – С.73-77.
5. Шевага В.Н. Ранние и отдаленные последствия черепно-мозговой травмы: медико-социальные аспекты и возможности нейропротекции / В.Н. Шевага // Здоровье Украины. – 2009. – №5. – С.45.
6. Arciniegas D.B. The cholinergic hypothesis of cognitive impairment caused by traumatic brain injury / D.B. Arciniegas // Curr Psychiat Rep. – 2008. – №5. – P.391-399.
7. Faden A.I. Neuroprotection and traumatic brain injury: The search continues / A.I. Faden // Arch Neurol. – 2004. – V.58. – P.1553-1555.
8. Mittenberg W. Diagnosis of mild head injury and the postconcussion syndrome / W. Mittenberg, S. Strauman // Head Trauma. Rehabil. – 2000. – №15. – P.783-791.
9. Reilly P.L. Head Injury, pathophysiology and management / P.L. Reilly, R. Bullock. – [2nd ed.]. – 2005. – 501 p.
10. Teasdale T.W. Cognitive dysfunction in young men following head injury in childhood and adolescence: a population study / T.W. Teasdale, A.W. Endberg // J Neurol Neurosurg Psychiat. – 2008. – V.74. – P.933-936.

Реферат

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ТРАВМЫ

Куфтерина Н.С., Григоров С.Н.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, челюстно-лицевая травма, сотрясение головного мозга, ушиб головного мозга легкой степени.

Проведено комплексное обследование 160 больных в возрасте от 18 до 40 лет, которые перенесли сочетанную черепно-мозговую и челюстно-лицевую травму и находились на стационарном лечении в ХГКБСНМП им. проф. А.И. Мещанинова. Было установлено, что нейропсихологические нару-

шения являются неотъемлемой составляющей клинической картины больных, перенесших сочетанную ЧМТ, зависят от периода травмы, терапевтической тактики и длительности лечения в остром периоде. Определение концентрации белка S100b и нейротрофического фактора BDNF может дать полезную информацию при ведении пациентов, перенесших сочетанную ЧМТ, в различные ее периоды. А данные S100b и BDNF можно использовать как диагностические маркеры развития травматической болезни головного мозга.

Summary

CLINICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF COMBINED CRANIOCEREBRAL AND MAXILLOFACIAL TRAUMA

Kufferina N.S., Grygorov S.M.

Key words: craniocerebral trauma, maxillo-facial trauma, brain concussion, mild brain contusion.

Introduction. Combined craniocerebral and maxillo-facial traumas and their consequences are of great medical and social importance due to their significant role in the structure of morbidity, mortality and disability of population.

Particular issue is devoted to the extraordinary number of researches, but this issue deals with a number of unresolved aspects. Neurological manifestations of the individual effects produced by combined TBI do not lose their position in the incidence and prevalence rate among other diseases.

Despite the diversity of current researches and literature data, the studying pathogenic mechanisms that lead to neuropsychological impairment in this disease has not yet drawn to any definitive conclusions.

Objective. To study diagnostic peculiarities in patients who had combined craniocerebral trauma (CCT) and maxillo-facial trauma (MFT).

Materials and methods. We observed 160 patients aged from 18 to 40 years, after combined traumatic CCT, which were treated at the Kharkiv emergency unit hospital named by prof. A.I. Meschaninov. Also there were inspected 40 almost healthy persons. All patients were subjected to clinical and neurological, neurophysiological (EEG, EP), neuropsychological (MoCA, 10 words memorization, Shulte's tables) investigations, MRT of the brain, immunofermental analysis for BDNF and S100 studying. All data were statistically processed.

Results. In the acute period patients complained on headache (91,6%), vertigo (35,4%), general weakness (83,3%), worsening in memory (87,4%), in attention (75,0%); reduction in sight (77,1%), rumor (64,6%), convulsive assaults (37,5%), apathy and sleepiness (22,9%). Accordantly to the neuropsychological investigation, were founded reduces of number of words for 10 words test memorizing (in comparison with control group), the lower total volume of reproduction ($p < 0,05$), increasing time for working by Shulte's tables, more amount mistakes. Studying BDNF in the blood serum has shown, that in the acute period, the changes are not such significant, as in distant. But not the same fact was observed by studying S100. It was shown, that S100 in the acute period of combined TBI increases more than twice in comparison with the control group. All changes correlated with complaints and neurological symptoms.

Conclusions: Even mild traumatic brain injury results in the disturbances of neuropsychological indices and their biochemical markers. These changes should be taken into account for choosing and providing the treatment tactics for patients with combined CCT and MFT.

УДК 616.61-006-036.22

Литвинець Є.А., Білик І.В.

ВПЛИВ РІЗНИХ ФОРМ РАКУ НИРОК ТА ВЕРХНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ НА ТЕМПЕРАТУРНУ РЕАКЦІЮ ОРГАНІЗМУ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

У хворих на рак нирки доволі частим паранеопластичним синдромом є гіпертермія. Метою нашого дослідження було виявити закономірність виникнення підвищення температури тіла у хворих з пухлинами нирки в залежності від їх гістологічної структури, а також уточнити значення симптому гарячки при пухлинах нирок в діагностиці цього захворювання. Матеріали і методи. Нами проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 120 хворих. Паранеопластична гіпертермія виявлена у 14 (11,7%) випадках. Результати. При гістологічному дослідженні у 120 хворих виявлені різні форми раку нирки та верхніх сечових шляхів. Із 14 хворих з гарячкою, у 78,6% виявлений світлоклітинний варіант, у 7,1% - хромофобний варіант. В 14,3% випадків гіпертермія спостерігалась при перехідноклітинному раку миски. Відсутність підвищення температури тіла відмічено при папілярному і саркоматоїдному варіантах нирково-клітинного раку. Висновки. За наявності гарячки у хворих на рак нирки та верхніх сечових шляхів можна деякою мірою передбачити гістологічну форму пухлини, що важливо в прогностичному плані. Паранеопластична гіпертермія є симптомом світлоклітинного, хромофобного варіантів нирково-клітинного раку, а також перехідноклітинного раку миски. При тривалій неутраченій гіпертермії слід провести урологічне обстеження для виключення пухлини нирки та верхніх сечових шляхів.

Ключові слова: нирково-клітинний рак, паранеопластична гіпертермія, гістологічні форми нирково-клітинного раку.

Вступ

Терміном “рак нирки” найчастіше називають нирково-клітинний рак (НКТ (RCC)), що походить з клітин паренхіми даного органу. Крім нирково-клітинного раку існують пухлини ниркової миски і саркоми (пухлини Вільмса, Wilms tumors), які уражають виключно дітей.

Раніше вважалося, що нирково-клітинний рак походить з наднирників, тому цю категорію новоутворів називали гіпернефромами. На даний час виділяють декілька різновидів НКТ. Найчастіше (в 70-80% НКТ) зустрічається світлоклітинний (непапілярний) тип пухлин (clear-cell RCC). Вважають, що світлоклітинний НКТ виникає з проксимальних відділів ниркових каналців. Другим типовим різновидом НКТ (10-15% випадків) є папілярна карцинома нирок. Більшість папілярних НКТ відрізняються відносно доброякісним перебігом. Хромофобні пухлини становлять 5% НКТ і також характеризуються відносно сприятливим прогнозом. Карциноми збірних відділів ниркових каналців зустрічаються досить рідко (менше 1% НКТ), і саме вони є найагресивнішими різновидами новоутворів даної локалізації [1,2,3,4,5,6,7].

Нирково-клітинний рак за поширеністю займає третє місце. На його долю припадає близько 3% в структурі онкологічної захворюваності дорослого населення. Найбільша захворюваність на НКТ спостерігається в країнах Північної Америки та Скандинавії. Дещо нижчий рівень захворюваності населення Південної Америки, Азії, Африки. За даними офіційної статистики в Україні, за останні роки кількість хворих, що перебувають на обліку 5 і більше років, зросла на 3,8% і у 2010 р. становила 48,9%. Слід наголосити, що за останні роки в Україні найбільш інтенсивним було зростання вперше виявлених хворих на рак нирки (4,2% проти 2,8% раку перед-

міхурової залози та стабілізації ситуації з раком сечового міхура).

Захворюваність на НКТ щороку зростає приблизно на 2,5%. Індивідуальний ризик НКТ складає 0,8-1,4% в залежності від статі і наявних факторів ризику. Приріст захворюваності НКТ частково пов'язаний з широким впровадженням сучасних методів обстежень (ультразвукової діагностики, комп'ютерної томографії, ядерно-магнітного резонансу), що дозволяють виявити дрібні пухлини без жодних клінічних проявів. Наявність частота занедбаних форм НКТ продовжує збільшуватися, це свідчить про наявність справжнього приросту захворюваності [5,8]. Згідно даних ряду досліджень чоловіки хворіють НКТ в 2 рази частіше ніж жінки. Пік захворюваності припадає на вікову групу 50-70 років, але при обтяженій спадковості ймовірність виникнення НКТ в молодому віці значно збільшується [5]. Проблема привертає до себе увагу не тільки зростанням рівня захворюваності, що особливо актуально для України, в міру забруднення радіонуклідами її території внаслідок Чорнобильської катастрофи. Також зростає медико-соціальне значення проблеми, оскільки пік захворюваності на рак нирки та смертність від нього припадає на працездатний вік, незважаючи, на достатній арсенал діагностичних можливостей. Пухлини з проростанням за межі нирки та наявність віддалених метастазів значно обмежують вибір хірургічної допомоги та погіршують результат. У 15 – 30% хворих, навіть за відсутності метастазів до операції, після неї розвивається рецидив пухлини. Однією з форм НКТ є локальний рецидив, частота якого сягає 37 – 66%. Все це створює несприятливі передумови для тривалості життя хворого та його якості. Зазначені положення вимагають прискіпливого підходу до раннього виявлення патології, що потребує застосування існуючих діагностичних

можливостей, а також відповідної обізнаності населення про ймовірний безсимптомний перебіг хвороби.

Саме тому необхідно прискількивіше ставитися до ранньої діагностики захворювання та врахування всіх можливих факторів ризику виникнення НКР.

Гарячка - це типовий патологічний процес, який характеризується зміною терморегуляції і підвищенням температури тіла, незалежно від температури навколишнього середовища. В еволюції гарячка виникла як реакція організму на інфекцію і тому, крім підвищення температури тіла, при цьому процесі спостерігаються й інші явища, характерні для інфекційної патології. Інтоксикація і самоперегрівання створюють складну картину, у якій явища ушкодження сполучаються з захисними реакціями. Підвищення температури тіла є універсальною реакцією організму на різні подразники, яка реалізується за допомогою пірогенів. У хворих на рак нирки доволі частим паранеопластичним синдромом є гіпертермія, що пояснюється здатністю пухлинних клітин сприяти підвищенню продукування ендогенних пірогенів у вигляді гормонів та різних біологічно активних субстанцій (простагландини, простагліні та ін.). Частота симптому пірексії, за даними різних авторів, становить в межах 6-50%.

Мета дослідження

Виявити закономірність виникнення підвищення температури тіла у хворих з пухлинами нирки в залежності від їх гістологічної структури, а також уточнити значення симптому гарячки при пухлинах нирок та в діагностиці цього захворювання.

Матеріали і методи

Нами проведено ретроспективний аналіз 120 медичних карт стаціонарних хворих, яким проведено радикальне оперативне втручання в урологічному відділенні ЦМКЛ м. Івано-

Франківська за останні 10 років з приводу злоякісних пухлин нирок та верхніх сечових шляхів.

Результати досліджень та їх обговорення

Паранеопластична гіпертермія виявлена у 14 (11,7%) випадках. У віці 40-50 років було 4 хворих, 51-60 років – 6, 61-70 років – 4 хворих; із них 9 чоловіків і 5 жінок. Локалізація пухлини у лівій нирці була у 9 хворих, у правій – у 5 хворих. Хворих госпіталізували до стаціонару протягом 4-8 міс від моменту прояви перших клінічних симптомів і температури тіла. У всіх виявлених хворих з пірексією до операції відмічалось підвищення температури, яка була в межах 37,4-38,2°C. Гарячка в межах 37,6-38°C, як єдиний симптом захворювання була у 5 хворих, поєднання гарячки, болю в попереку і гематурії – у 6 хворих, гарячка і біль – у 2 хворих, гарячка і гематурія – у 1 хворого. У 7 хворих з гарячкою пухлина визначалась пальпаторно. Температура тіла у 11 хворих була в межах 37,4-38°C, у 3 хворих спостерігалось її підвищення до 39°C.

Після оперативного втручання температура нормалізувалась у 12 хворих. У 2 хворих температура залишалась субфебрильною, а пізніше у них виявлено метастаз: у 1 – в легені, у 1 – в парааортальні лімфатичні вузли.

При гістологічному дослідженні у 120 хворих виявлені різні гістологічні форми раку нирки та верхніх сечових шляхів. Серед 89 хворих (74,2%) з світлоклітинним НКР у 11(12,4%) до оперативного втручання була гіпертермія. З хромофорним НКР було 2 хворих (1,7%) з них у 1 (50%) відмічена гіпертермія до оперативного лікування. У 5 хворих (4,2%) з саркоматоїдним, у 9 хворих (7,4%) з папілярним та у 2 (1,7%) з некласифікованим НКР даних за гіпертермію не було. Натомість серед 13 хворих (10,8%) з виявленим перехідноклітинним НКР у 2 (15,4%) відмічалась гіпертермія в передопераційному періоді (таблиця 1).

Таблиця 1.
Гіпертермія у хворих з різними гістологічними формами нирково-клітинного раку

Гістологічні форми раку	Кількість хворих		Наявність гіпертермії до операції	
	абс	%	абс	%
Світлоклітинний	89	74,2	11	12,4
Хромофобний	2	1,7	1	50
Саркоматоїдний	5	4,2	-	-
Папілярний	9	7,4	-	-
Некласифікований	2	1,7	-	-
Перехідноклітинний	13	10,8	2	15,4
Всього	120	100	14	77,8

Аналізуючи отримані дані, встановлено, що із 89 хворих у яких виявлено світло-клітинний варіант нирково-клітинного раку, підвищення температури тіла було у 11 (12,4%). Відсутньою була гарячка у хворих з саркоматоїдним, папілярним варіантами та при некласифікованому нирково-клітинному раку. З 2 хворих з хромофобним гістологічним варіантом пухлини нирки гіпертермія спостерігалась у 1 (50%). При перехідноклітинному раку миски із 13 хворих підвищення те-

мператури зустрічалось у 2 (15,4%).

Із 14 хворих з гарячкою до операції у 78,6% виявлений світлоклітинний варіант, у 7,1% - хромофобний варіант. В 14,3% випадків гіпертермія спостерігалась при перехідноклітинному раку миски. Відсутність підвищення температури тіла відмічено при папілярному і саркоматоїдному варіантах нирково-клітинного раку, а також при некласифікованому раку.

Висновки

За наявністю гарячки у хворих на рак нирки та верхніх сечових шляхів можна певною мірою передбачити гістологічну форму пухлини, що важливо в прогностичному плані. Паранеопластична гіпертермія є симптомом світлоклітинного, хромофобного гістологічних варіантів нирково-клітинного раку, а також перехідноклітинного раку миски нирки. При тривалій неуточненій гіпертермії слід провести урологічне обстеження для виключення пухлини нирки та верхніх сечових шляхів.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження в даному напрямку дозволять покращити ефективність прогнозування гістологічних варіантів пухлин у пацієнтів з нирково-клітинним раком.

Література

1. Возіанов С.О. Роль ад'ювантної вакцинотерапії в лікуванні нирково-клітинного раку / С.О. Возіанов, В.І. Зубко, С.М. Шамраєв // Урологія. – 2006. – №4. – С.23-29.
2. Возіанов С.О. Нирково-клітинний рак: результати ад'ювантної імунотерапії залежно від експресії рецептора інтерферону І типу / С.О. Возіанов, А.М. Романенко, С.М. Шамраєв // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2006. – Т.7, №1. – С.7-10.
3. Сайдакова Н. О. Епідеміологія раку нирки в Україні / Н. О. Сайдакова, Л. М. Старцева, В. Л. Царенко [та ін.] // Здоровье мужчины. – 2011. – № 2. – С.165-172.
4. Литвинець Є. А. Рак нирки: аналіз причин смерті хворих / Є. А. Литвинець // Урологія. – 2011. – Т.15, № 3. – С.46-48.
5. Martel C.L. Renal cell carcinoma: current status and future directions / C.L.Martel, P.Lara // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2013. – V.45. – P.177-190.
6. Motzer R.J. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience / R.J. Motzer, J. Bacik, M. Mazumdar // Clin. Cancer Res. – 2012. – V.10. – P.6302-6303.
7. Pantuck A.J. Pathobiology, prognosis, and targeted therapy for renal cell carcinoma: exploiting the hypoxia-induced pathway / A.J. Pantuck, G. Zeng, A.S. Belldegrun // Clin. Cancer Res. – 2013. – V.9. – P.4641-4652.
8. Linehan W.M. Focus on kidney cancer / W.M. Linehan, B. Zbar // Cancer Cell. – 2004. – V.6. – P.223-228.

Реферат

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ РАКА ПОЧЕК И ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ НА ТЕМПЕРАТУРНУЮ РЕАКЦИЮ ОРГАНИЗМА
Литвинец Е.А., Билык И.В.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, паранеопластична гипертермия, гистологические формы почечно-клеточного рака.

У больных раком почки достаточно частым паранеопластичным синдромом является гипертермия. Целью нашего исследования было обнаружить закономерность возникновения повышения температуры тела у больных с опухолями почки в зависимости от их гистологической структуры, а также уточнить значение симптома лихорадки при опухолях почек в диагностике этого заболевания. Материалы и методы. Нами проведен ретроспективный анализ историй болезней 120 больных. Паранеопластична гипертермия обнаружена в 14 (11,7%) случаях. Результаты. При гистологическом исследовании в 120 больных обнаружены разные формы рака почки и верхних мочевых путей. Из 14 больных с гипертермией, 78,6% - светлоклеточный вариант, в 7,1% - хромофобный вариант, в 14,3% случаев гипертермия наблюдалась при переходноклеточном раке лоханки. Отсутствие повышения температуры тела отмечено при папиллярном и саркоматоидном вариантах почечно-клеточного рака. Выводы. За наличием лихорадки у больных раком почки и верхних мочевых путей можно в некоторой степени предусмотреть гистологическую форму опухоли, что важно в прогностическом плане. Паранеопластична гипертермия является симптомом светлоклеточного, хромофобного вариантов почечно-клеточного рака, а также переходноклеточного рака лоханки. При длительной неуточненной гипертермии следует провести урологическое обследование для исключения опухоли почки и верхних мочевых путей.

Summary

EFFECT OF DIFFERENT FORMS OF KIDNEY CANCER AND UPPER URINARY TRACT ON THE TEMPERATURE RESPONSE OF THE ORGANISM

Lytvynets Y.A., Bilyk I.V.

Keywords: renal cell carcinoma, paraneoplastic hyperthermia, histological forms of renal cell cancer.

Introduction. Fever is a universal reaction to various stimuli, which is implemented by pyrogens. In patients with renal cell carcinoma is quite common paraneoplastic syndrome is hyperthermia, which is explained by the ability of tumor cells enhance the production of endogenous pyrogens in the form of various hormones and bioactive substances (prostaglandins, prostacyclin, and others.). Frequency of symptoms of fever, according to different authors, is within 6-50%.

Objective. The aim of our study was to identify the pattern of occurrence of fever in patients with renal tumors according to their histological structure and clarify the meaning of symptoms of fever with renal tumors in the diagnosis of this disease.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of medical records of 120 patients who performed radical surgery in the urology department at the cancer kidney and upper urinary tract. Paraneoplastic pyrexia was found in 14 (11.7%) cases. At the age of 40-50 years were 4 patients 51-60 years – 6, 61-70 years - 4 patients, of which 9 men and 5 women. Tumor in the left kidney was 9 and in the right were 5 patients. Patients admitted to hospital for 4-8 months from the date of the first manifestation of clinical symptoms and body temperature.

Results. Along with the classic symptoms of kidney tumors and upper urinary tract as hematuria, palpable tumor, and pain, fever with renal tumors occurs quite often. All identified patients with fever before surgery was noted fever, which was within 37.4-38.2 °C. Fever within the 37.6-38.0°C as the only symptom of the

disease was 5 patients, the combination of fever, back pain and hematuria - 6 patients, fever and pain - 2 patients, fever and hematuria - 1 patient. 7 patients with fever were determined by palpation. Body temperature in 11 patients was between 37.4-38.0°C, 3 patients had its rise to 39.0°C.

After surgery treatment high temperature was returned to normal in 12 cases. 2 patients temperature remained low-grade. Later found metastasis: in the 1 case - to the lungs and 1 - to the aortic lymph nodes. Histological examination of 120 patients revealed various forms of cancer of the kidney and upper urinary tract.

In the analysis of the data revealed that of 89 patients with clear cell variant of renal cell carcinoma, fever was in 11 (12.4%). Fever was absent in patients with sarcomatoid, papillary variants and with unclassified renal cell carcinoma. In 2 cases with chromophil histological variant of renal tumor hyperthermia was observed in 1 (50%). In 13 transitional cell carcinoma of renal pelvis cases, fever was encountered in 2 (15.4%).

Among 14 patients who had fever before surgery to 78.6% detected clear cell variant of renal cell carcinoma, at 7.1% - chromophobe cells carcinoma. In 14.3% of cases observed during hyperthermia - transitional cell carcinoma of kidneys pelvis. Absence of fever was seen in cases with papillary and sarcomatoid variants of renal cell carcinoma, as well as unclassified kidney cancer.

Conclusions. In the presence of fever in patients with cancer of the kidney and upper urinary tract can to some extent predict the histological form of the tumor, which is important in terms of prognosis. Paraneoplastic hyperthermia can be a symptom of clear cell variant of renal cell carcinoma, chromophobe cells carcinoma and transitional cell carcinoma of kidneys pelvis. During prolonged hyperthermia unspecified urological examination should be performed to exclude tumor kidney and upper urinary tract.

УДК 616-08+616.69-008.1+616.12-008.331.1

Литвинець Є.А., Вінтонів О.Р.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ЕРЕКТЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» м. Івано-Франківськ

Проведено дослідження ефективності комбінованої терапії силденафілом; силденафілом та тівортіном; силденафілом, тівортіном та ЛВТ-терапією у 120 хворих з еректильною дисфункцією на фоні АГ. Хворі були поділені на групи: I група (25 пацієнтів) - отримували терапію інгібіторами фосфодієстерази-5 типу (силденафіл) «на вимогу»; II група (25 пацієнтів) отримували силденафіл у дозі 50 мг через день; III група (25 пацієнтів) - силденафіл 50 мг через день + тівортин; IV група (25 пацієнтів) силденафіл + тівортин+ЛВТ-терапія; V група (20 пацієнтів) – група порівняння. Заключна оцінка ефективності комплексної терапії через 1 місяць показала відмінний і добрий результати у 96,0% пацієнтів 4-ї групи і в 84,0% пацієнтів 3-ої групи. Значно гірші показники виявлені в пацієнтів 1-ої та 2-ої групи. В 5-ій контрольній групі показники еректильної функції не змінилися, а у 2 пацієнтів (10,0%) результати погіршилися. За результатами проведеного дослідження встановлено, що терапія з включенням у схему лікування тівортину та ЛВТ- терапії дозволяє значно покращити результат лікування.

Ключові слова: еректильна дисфункція, IIEF, силденафіл, тівортин, ЛВТ-терапія.

Вступ

Еректильна дисфункція (ЕД) - типове ускладнення артеріальної гіпертензії (АГ), яка поряд з іншими, більш добре вивченими ускладненнями, такими як мікро - і макроангіопатія, ретинопатія, часто призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів, ініціює та підтримує депресивний стан [6]. Встановлено, що ЕД в 80% випадків виникає внаслідок різних органічних причин і в 20% - обумовлена психологічними чинниками [4]. З усіх етіологічних органічних чинників сексуальних розладів, судинна ЕД становить 70% [3]. Такий відсоток вимагає пошуку тривалого, безпечного та ефективного лікування еректильної дисфункції, який би враховував супутню кардіологічну патологію.

У хворих на АГ спостерігається знижена продукція оксиду азоту (NO) - вазодилататора, що

вивільняється з ендотелію судин кавернозних тіл при сексуальній стимуляції. У свою чергу, NO викликає підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який обумовлює розслаблення гладких м'язів кровоносних судин статевого члена, що в результаті призводить до збільшення притоку крові і виникнення ерекції. Зворотний процес - детумісценція - відбувається в результаті розщеплення цГМФ у кавернозних тілах під дією ферменту - фосфодієстерази 5-го типу (ФДЕ5) [2, 5]. Саме тому препаратом вибору для лікування ЕД є силденафіл.

У ряді контрольованих досліджень на більше ніж 3700 пацієнтах у віці 19-87 років було доведено безпечність, хорошу переносимість і високу ефективність застосування у кардіологічних хворих силденафілу, який став першим препаратом з цієї групи, що отримав широке застосування в клінічній практиці [1,7].

За прогностичними даними експертів у найблищій 15 років кількість хворих з ЕД буде посилено збільшуватись. Поширення даної патології вимагає шукати нові методи діагностики і удосконалювати лікування ЕД. Частина пацієнтів, які отримували монотерапію силденафілом, не відмічали позитивних результатів при лікуванні ЕД. Такі хворі переходять на лікування ЛБТ-терапією, інтракавернозними ін'єкціями та на хірургічне лікування. Недостатня ефективність, протипоказання і побічні ефекти медикаментів, що є в арсеналі андролога для лікування ЕД, спонукають до пошуку нових фармпрепаратів і розроблення схем комплексної терапії на основі вже відомих препаратів. Перспективним є одночасний вплив на різні ланки етіології і патогенезу ЕД шляхом комбінованої терапії. Позитивний ефект одночасного призначення препаратів різних груп синергічно посилюють загальний позитивний ефект, дозволяють знизити дозу інгібіторів ФДЕ-5 і їх побічний ефект (у пацієнтів з супутньою серцево-судинною патологією) [5].

Мета

Дослідити ефективність комбінованої терапії силденафілом, тівортіном та ЛБТ- терапією у пацієнтів з еректильною дисфункцією на фоні артеріальної гіпертензії.

Матеріали і методи

Проведено обстеження та комплексне лікування 120 хворих з АГ та еректильною дисфункцією. Пацієнти були розділені на групи:

I група (25 пацієнтів) - отримували терапію інгібіторами фосфодіестерази-5 типу (силденафіл) «на вимогу»;

II група (25 пацієнтів) отримували силденафіл у дозі 50 мг через день;

III група (25 пацієнтів) - силденафіл 50 мг через день + аргінін (тівортін);

IV група (25 пацієнтів) силденафіл + тівортін+ЛБТ-терапія;

V група (20 пацієнтів) – група порівняння

Для виявлення еректильної дисфункції у чоловіків з АГ та оцінки ефективності проведеної терапії використаний спеціальний опитувальник - Міжнародний індекс еректильної функції (International Index of Erectile Function- IIEF), що включає 15 питань. Відповідь пацієнта на кожне питання оцінювалась у балах (від 1 до 5); що вища сума балів, тим краща сексуальна функція чоловіка. Підрозділ еректильної функції включав 6 питань, максимально можлива сума балів - 30, ЕД діагностувалась при сумі балів менше 26. Ступінь прояву еректильної дисфункції встановлювався залежно від сумарного балу: 21-25 балів - відсутність статевих порушень, 16-20 балів — легкий, 11-15 балів - помірний, 5-10 балів - значний ступінь еректильної дисфункції.

Для покращення ефективності лікування та тривалого терапевтичного ефекту пацієнтам 3 і 4 груп в комплексну терапію включено тівортін

(діюча речовина аргінін, яка є субстратом для NO-синтази - ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки.

Пацієнтам 4 групи консервативну терапію поєднали з фізіотерапевтичною процедурою - ЛБТ-терапією. Для проведення ЛБТ-терапії статевий член поміщався в прозору міні-барокамеру і створювалось розрідження. При даних умовах внутрішній тиск крові на стінки судин перевищує зовнішній тиск на величину створеного тиску (0,2-0,4 МПа), завдяки чому створюється притік крові в кавернозні тіла. Розкриваються додаткові, не функціонуючі артеріальні джерела, відбувається інтенсивне збагачення кавернозної тканини киснем, що викликає посилення виділення NO. Посилення кровонаповнення кавернозної тканини блокує венозний відтік, що є основним механізмом розвитку ерекції. Пацієнти усіх груп отримували індивідуальний комплекс рекомендацій по корекції способу життя (раціональне харчування, дотримання режиму дня, режим активних прогулянок)

Критеріями, що дозволяли брати участь в дослідженні, були вік від 34 до 65 років; маса тіла в середньому 78, 3 ± 5.2 кг; індекс маси тіла – 25.6 ± 2.3 кг/м², АГ II ступеня, які отримували базисну терапію. Виключено прояви ендокринної та психогенної ЕД. Ефективність проведеної терапії аналізували через 1 місяць отриманої терапії та оцінювали безпечність застосування препаратів - згідно з відсутністю або зменшенням побічних явищ протягом курсу лікування. Оцінка ефективності терапії оцінювалась як відмінна, коли показники «еректильної функції» зростали більше, ніж на 50%, добра - на 25-30%, задовільна- при покращанні показників до 10%, погана- при зниженні показників понад 10%.

Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження закінчили всі пацієнти, і дані про їх стан були враховані під час аналізу результатів дослідження. Серед скарг до лікування найчастіше спостерігалися послаблення адекватних ерекцій, порушення еякуляції, порушення оргазму, зменшення лібідо.

Через 1 місяць від початку лікування показник еректильної функції збільшився в 2-ій, 3-ій та 4-ій групах, але в третій групі, пацієнти якої отримували силденафіл + тівортін, та в четвертій групі пацієнти, яким проведена терапія силденафілом, тівортіном та ЛБТ- терапією, показники були значно кращими (табл 1). Так, в пацієнтів 4 групи відмінний ефект терапії відмічався в 19 (76,0%), добрий- у 5 (20,0%), задовільний – в 1 (4,0%) хворих. В 3 групі відмінний ефект в 15

(60,0%), добрий - в 6 (24,0%) та задовільний - в 4 (16,0%) хворих. Заключна оцінка ефективності комплексної терапії показала відмінний і добрий результати у 96,0% пацієнтів 4-ї групи і в 84,0% пацієнтів 3-ої групи. Значно гірші показники виявлені в пацієнтів 1-ої групи, а саме тільки задовільний ефект у 21 пацієнта (84,0%), в 2-ої групі

відмінний ефект в 10 (25,0%) пацієнтів, а у 12 (48,0%) пацієнтів задовільний результат. В 5-ій контрольній групі показники еректильної функції не змінилися, у 2 пацієнтів (10,0%) результати змінилися на погані. Побічні явища протягом проведення курсу лікування не були виявлені в жодного пацієнта з чотирьох груп.

Табл. 1

Зміни показників IIEF за опитуванням пацієнтів після лікування

Показники IIEF після 1-го місяця лікування	1 група (n=25)	2 група (n=25)	3 група (n=25)	4 група (n=25)	5 група (n=25)
відміні показники $\geq 50\%$ від початкового рівня	-	10 (25,0%)	15 (60,0%)	19 (76,0%)	-
добрі $\geq 25-30\%$	4 (16,0%)	12 (48,0%)	6 (24,0%)	5 (20,0%)	-
задовільні $\geq 10\%$	21 (84,0%)	3 (12,0%)	4 (16,0%)	1 (4,0%)	-
погані $\leq 10\%$	-	-	-	-	2 (10,0%)

Отже, отримані дані свідчать про достовірний значний ефект від комплексного лікування чоловіків з еректильною дисфункцією, які страждають на АГ з включенням у схему тівортину та ЛВТ- терапії. За допомогою ЛВТ-терапії ефект лікування артеріальної еректильної дисфункції помітно посилюється. Ефективність цієї схеми зумовлена вираженою антигіпоксичною та антиоксидантною дією препарату тівортин, оскільки роль NO в генезі еректильної дисфункції в пацієнтів з АГ займає одне з провідних місць, а ЛВТ-терапія сприяє розкриттю додаткових, не функціонуючих артеріальних джерел, відбувається інтенсивне збагачення кавернозної тканини киснем, що викликає посилення виділення NO.

Висновки

Застосування тівортину та ЛВТ- терапії в доповнення до терапії силденафілом у хворих на АГ з еректильною дисфункцією дозволяє підвищити ефективність лікування і може бути рекомендовано для широкого застосування.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження в даному напрямку

Реферат

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Литвинец Е.А., Винтонив О.Р.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, IIEF, силденафил, тивортин, ЛОД- терапия.

Проведено исследование эффективности комбинированной терапии силденафилом; силденафилом и тивортином; силденафилом, тивортином и ЛОД - терапией у 120 больных с эректильной дисфункцией на фоне АГ. Больные были разделены на группы: I группа (25 пациентов) - получали терапию ингибиторами фосфодиэстеразы - 5 типа (силденафил) «по требованию»; II группа (25 пациентов) получали силденафил в дозе 50 мг через день; III группа (25 пациентов) - силденафил 50 мг через день + тивортин; IV группы (25 пациентов) силденафил + тивортин + ЛОД - терапия; V группа (20 пациентов) - группа сравнения. Заключительная оценка эффективности комплексной терапии через 1 месяц показала отличный и хороший результаты в 96,0% пациентов 4-й группы и в 84,0% пациентов 3-й группы. Значительно хуже показатели выявлены у пациентов первой и второй группы. В пятой контрольной группе показатели эректильной функции не изменились, а у 2 пациентов (10,0 %) результаты ухудшились. По результатам проведенного исследования установлено, что терапия с включением в схему лечения тивортина и ЛОД- терапии позволяет значительно улучшить результат лечения.

Література

1. Аляев Ю.Г. Опыт длительного и непрерывного лечения варденафилом тяжелых форм нарушения эрекции / Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, Н.Д. Ахвледиани // Урология. – 2005. – №5. – С. 64-66.
2. Возіанов О.Ф. Застосування Віагри у лікуванні пацієнтів з еректильною дисфункцією / О.Ф. Возіанов, І.І. Горпінченко, М.І. Жваво // Урологія. – 2000. – № 4. – С. 60-66.
3. Горпинченко І.І. Лікування судинної копулятивної дисфункції / І.І. Горпинченко, Я.О. Мірошников // Урологія. – 2001. – №2. – С. 61-64.
4. Ситенко А.М. Конгресс Европейского общества сексуальной медицины (ЕОСМ) / А.М. Ситенко // Здоровье мужчины. – 2006. – №4. – С. 24-25.
5. Лоран О.Б. Виагра (силденафил цитрат) в лечении больных с эректильной дисфункцией / О.Б. Лоран, Ю.Г. Аляев, П.А. Шепльов // Урология. – 2000. – № 1. – С. 30-33.
6. Wei M. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction / M. Wei, C. Macera, D. Davis [et al] // Am J. Epidemiol. – 2004. – № 3. – P. 930-937.
7. Klein R. Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with long-term IDDM / R. Klein, B. Klein, R. Lee [et al] // J. Diabetes Care – 2006. – №19. – P. 135-141.
8. Kloner R. Erectile dysfunction and atherosclerosis / R. Kloner, M. Speakman // Curr Atheroscler Rep. – 2002. – №4. – P. 397-401.

Summary

EFFECTIVENESS OF COMBINED THERAPY IN PATIENTS WITH THE ERECTILE DYSFUNCTION AND ARTERIAL HYPERTENSION

Lytvynets' Ye.A., Vintoniv O.R.

Key words: erectile dysfunction, IIEF, sildenafil, tivortin, LNP therapy.

Introduction. Erectile dysfunction (ED) is a typical complication of arterial hypertension (AH) which among other more studied complications such as micro- and macroangiopathy, retinopathy and others often causes damage to patients' health and also initiates depression. Vascular ED makes up 70% in the structure of another etiological and organic factors of sexual disorders. Thus, it is necessary to find out prolonged safe and effective treatment of the erectile dysfunction taking into account concomitant cardiologic pathology.

Objectives. The aim is to study of the prolonged combined therapy with sildenafil, tivortin and therapy with local negative pressure (LNP) in patients with hypertension and erectile dysfunction.

Materials and methods. The investigation of the effective combined therapy including sildenafil + tivortin, sildenafil + tivortin and LNP therapy was used for hypertensive patients with erectile dysfunction. The examination of patients and complex therapy were carried out. Group 1 (25 patients) passed through therapy with inhibitors of phosphodiesterase - the 5th type (sildenafil) "on demand". Group 2 (25 patients) took sildenafil in a dose of 50 mg per day. Group 3 (25 patients) receives sildenafil 50mg daily + tivortin; Group 4 (25 patients) – sildenafil 50mg daily + tivortin + LNP therapy. Group 5 was a group of comparison formed by 5 persons. The effectiveness of the administered therapy was evaluated by IIEF. Patients' answer on questions was evaluated by scores (from 1 to 5); the higher score the better sexual function of male. The subdivision of the erectile function included 6 questions, 30 scores were maximal result. The erectile dysfunction was diagnosed by a sum of scores less than 26. Therapy results were perfect when the erectile dysfunction indexes were about 50%; indices of 25-30 % were considered to be good; indices of 10% were satisfactory and indices lower than 10% were unsatisfactory.

Results of investigation and their discussion. In a monthly period from the starting of therapy the erectile dysfunction index rised in the Group 2, Group 3 and Group 4. The patients of the Group 3 with were administered sildenafil, tivortin and their LNP therapy indices were more higher. Thus, in Group 4 perfect results were registered in 19 patients (76,0%), good results were observed in 5 patients (20,0%) and satisfactory results were seen in 1 patient (4,0%). In Group 3 perfect results were observed in 15 patients (60,0%), good results were in 6 patients (24,0%) and satisfactory results were recorded in 4 patients (16,0%). The final evaluation of complex therapy effectiveness showed perfect and good results in 96,0% of patients of Group 4 and 84,0% of patients in Group 3. Poorer indexes were revealed in patients of Group 1. 21 patient (84,0%) had satisfactory results, 10 patients of Group 2 had perfect results (25,0%) and 12 patients (48,0%) had satisfactory results. In Group 5 indexes of erectile dysfunction were not changed, in 2 patients (10,0%) results were bad.

Obtained data show high effect of complex therapy on the male erectile dysfunction. Tivortin and LNP therapy has been found out to be effective for hypertensive patients. The effect of such therapy had been registered as significant. It has been caused by antihypoxic and antioxidant action of tivortin, and NO ranks a leading role in the genesis of erectile dysfunction in hypertensive patients. LNP therapy has allowed us to detect additional arterial sources which do not function and to improve the enrichment of cavernous tissue with oxygen also takes place. This process promotes NO release.

Conclusion. The use of tivortin and LNP therapy in addition to sildenafil for hypertensive patients with erectile dysfunction allows us to increase the effectiveness of therapy and may be introduced into medical practice.

К 615.32:616.697

Литвинець Є.А., Сандурський О.П.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БАКТЕРІАЛЬНИЙ ПРОСТАТИТ ТА ЕКСКРЕТОРНО-ТОКСИЧНЕ БЕЗПЛІДДЯ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Проведено лікування 60 чоловіків, хворих на хронічний бактеріальний простатит і екскреторно-токсичне безпліддя. Із них у 46 (76,7%) пацієнтів були діагностовані інфекції, що передаються статевим шляхом. Хворі були поділені на II групи. Після проведеного контролю через 1 місяць по закінченню курсу лікування кращі результати спостерігали у пацієнтів II групи, які у комплексному лікуванні отримували препарат Трібестан (Tribulus terrestris) та суппозиторії Дістрептаза, зокрема, хламідії не виявлені в жодного хворого. Видужання констатовано у 93,3% пацієнтів, а у пацієнтів I групи, яка отримувала стандартну терапію, видужання вдалось досягти тільки у 70,0% хворих. Також у хворих II групи спостерігаємо значне покращення показників спермограми.

Ключові слова: хронічний простатит, азитроміцин, трібестан, дістрептаза, безпліддя, лікування.

Проблема хронічного простатиту, незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці та лікуванні, продовжує залишатись актуальною. На сьогодні стійка ремісія захворювання настає тільки серед 30-35% хворих, які отримують традиційне лікування [2, 6, 9, 10]. Питання своєчасної діагностики уражень передміхурової залози у останні десятиліття набувають особливої гостроти, що зумовлено зростанням захворюваності на хронічний простатит серед чоловіків молодого і середнього віку, що призводить до зниження їх копулятивної та репродуктивної функцій [1, 10]. За даними Юнди І.Ф., Люлько А.В., хронічний простатит із супутнім ураженням інших додаткових статевих залоз зокрема: сім'яних міхурців (везикуліт), придатків яєчок (епідідиміт), яєчок (орхіт), у 40-50% хворих чоловіків є причиною безплідного шлюбу [1].

Виникнення запальних уражень репродуктивного тракту у чоловіків обумовлено інфікуванням сечостатевих шляхів рядом патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Значення інфекційних агентів (хламідій, гонококів, мікоплазм, уреаплазм, трихомонад, гарднерел, грибів роду *Candida* та ряду інших) у виникненні урогенітальної інфекції досліджено досить детально. Разом з тим, дослідження останніх років вказують на зростання числа змішаних (мікст інфекційних) уражень сечостатевого тракту, що сприяє зміні характеру їх клінічного перебігу і збільшенню чисельності різнопланових ускладнень [3, 5, 9].

За даними статистики, кожна п'ята подружня пара виявляється безплідною. Приблизно 45% випадків припадає на чоловіче безпліддя, 40% - на жіноче, ще 15% - на змішане. Однією з найбільш частих причин порушення фертильності є урогенітальні інфекції, які приводять до екскреторно-токсичного безпліддя. За даними літератури, до 40% інфекції нижнього відділу сечовивідних шляхів викликає *Chlamydia trachomatis* [3, 4, 5, 6]. За даними ВООЗ, хламідійний уретрит у чоловіків виникає більше, ніж у 60% після випадкових статевих стосунків. Нові наукові дані під-

тверджують роль хламідій у формуванні хронічного простатиту. Так, при обстеженні хворих з хламідійною інфекцією, ознаки простатиту виявляються більше, ніж у 46% хворих. У 15,7% пацієнтів, одночасно з хламідійним простатитом, виявляють везикуліт [1, 5, 12]. Урогенітальна хламідійна інфекція дає ускладнення у 37-51% випадків. Хламідії є причиною безпліддя більше, ніж у половини чоловіків [8]. Є відомості, що хламідії можуть щільно прикріплюватися до зовнішньої мембрани сперматозоїдів у ділянці головки, шийки і проксимального відділу хвоста. Тісний контакт хламідій з акросомою статевої клітини приводить до морфологічних змін останньої. Також доказана можливість проникнення елементарних тілець хламідій в цитоплазму сперматозоїдів у місцях локального розриву зовнішньої мембрани. Крім цього, хламідії викликають розвиток епідідиміту, орхіту та обструкції сім'яносних протоків. Недивлячись на вивчення урогенітального хламідіозу та застосування для лікування хворих вискоєфективних препаратів, рецидиви інфекції спостерігаються в 10-45% випадків [3, 9, 11]. Тому проблема лікування хворих на хронічний простатит надзвичайно актуальна, особливо, коли він ускладнений безпліддям.

Мета дослідження

Вивчення ефективності та безпечності використання препаратів Трібестан (*Tribulus terrestris*) та супозиторіїв Дістрептаза при лікуванні хворих на хронічний простатит, ускладнений екскреторно-токсичним безпліддям.

Матеріал та методи дослідження

Нами проведено обстеження та лікування 60 пацієнтів на хронічний бактеріальний простатит, ускладнений екскреторно-токсичним безпліддям. Хворі були розділені на дві групи. Перша група (30 пацієнтів) отримувала комплексну терапію з використанням антибіотика азитроміцин, друга група (30 пацієнтів) в комплексній терапії отримувала азитроміцин, препарат Трібестан

(*Tribulus terrestris*), супозиторії Дістрептаза в запропонованих нами дозах.

Азитроміцин відноситься до класу макролідів і за хімічною будовою близький до еритроміцину. Препарат виявляє антибактеріальну активність з допомогою пригнічення синтезу протеїну, зв'язуючи його 5 OS рибосомальною підгрупою.

Призначали Азитроміцин по схемі: 1г на прийом – 1-шу добу; 500мг на прийом на 2-гу і 3-тю добу; та по 1г на 8-му та 15-ту добу - всередину. Всього на курс 4г.

Препарат Трібестан (*Tribulus terrestris*) виробник "Sopharma" PLC, Болгарія, призначали в дозі 500 мг (2 таблетки) тричі на добу після їди 1 місяць. Препарат природного походження, отриманий за оригінальною технологією з надземної частини рослини *Tribulus Terrestris* L., який містить переважно стероїдні сапоніни фураностанолового типу. Має загальнотонізуючу дію, стимулює деякі функції статевої системи. У чоловіків відновлює і поліпшує *libido sexualis*, продовжує час ерекції. Виявляє стимулюючий вплив на сперматогенез завдяки тому, що збільшує кількість сперматозоїдів та їх рухомість.

Супозиторії Дістрептаза (виробник Біомед Сера Енд Вассінес Продакшн ЛТД. Люблін, Польща) призначали по схемі по 1 свічці 2 рази на добу ректально 3 дні, потім по 1 свічці 1 раз на добу ще упродовж 9 днів.

В 1 супозиторії дістрептази міститься стрептокінази 15000 МО, стрептодорнази 1250 МО; допоміжні речовини: парафінова олія, вітепсол Н15. Препарат містить дві активні субстанції: стрептокіназу і стрептодорназу. Стрептокіназа є активатором проензиму плазміногену, що міститься в крові людини і під впливом стрептокінази перетворюється у плазмін, який має властивість розчиняти згустки крові. Стрептодорназа є ферментом, який має здатність розчиняти липкі маси нуклеопротейнів, мертвих клітин або гною, не впливаючи при цьому на живі клітини і їх фізіологічні функції. Препарат полегшує доступ антибіотиків або хіміотерапевтичних засобів до вогнища запалення.

Також хворі одержували імуностимулюючу, протизапальну, системну ензимотерапію, гепатопротектори та фізіотерапевтичне лікування. Контроль лікування хламідійної інфекції проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) через 1 місяць після закінчення терапії. Ефективність лікування оцінювали на основі наступних критеріїв: видужання – повне зникнення симптомів, від'ємні результати ПЛР; покращення – неповне зникнення симптомів, від'ємні результати ПЛР; відсутність ефекту – наявність симптомів захворювання, позитивні результати ПЛР.

Результати та їх обговорення

Усі хворі чоловічої статі були у віці від 18 до 38 років (середній вік $28,6 \pm 2,1$ роки). Діагноз ве-

рифікували на основі пальцевого дослідження передміхурової залози (ПЗ), простатиту в анамнезі, лабораторних досліджень: а) аналіз секрету ПЗ; б) дослідження виділень із сечівника на специфічну та неспецифічну флору; в) мікробіологічне дослідження секрету ПЗ та ультрасонографії ПЗ. Також проводилось анкетування при зверненні та в процесі лікування за модифікованою міжнародною системою оцінки симптомів при захворюваннях передміхурової залози.

Хламідійна та інші інфекції діагностовані за допомогою ПЛР та імуноферментного аналізу (ІФА). Оцінку еякуляту проводили у відповідності із стандартами Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я.

У 46 (76,7%) пацієнтів були діагностовані інфекції, що передаються статевим шляхом. Зокрема, у 18 (30,0%) пацієнтів було виявлено хламідії, у 12 (20,0%) пацієнтів хламідії та уреоплазми, у 9 (15,0%) хламідії поєднувалися з мікоплазмами і у 7 (11,7%) була комбінація трьох інфекцій.

При клінічному обстеженні найбільш характерними були скарги на неприємні відчуття в уретрі, виділення з уретри слизисто-гнійного та слизистого характеру, найчастіше зранку, незначна невизначена біль в ділянці промежини, калитки, паховій та крижовій ділянці, внизу живота. Дизуричні розлади, такі як почастіший сечопуск, відчуття неповного спорожнення сечового міхура, виявлено у 42% хворих.

Через 1 місяць при аналізі результатів лікування у пацієнтів I групи хламідії виявлені у 2 хворих, видужання констатовано у 21 (70,0%) пацієнтів, у 7 (23,3) – покращення, тобто наявні від'ємні результати ПЛР, але залишилися помірні симптоми простатиту. У хворих II групи хламідії та інші інфекції не виявлені в жодного пацієнта, видужання констатовано у 28 (93,3%) пацієнтів і у 2 (6,7%) - покращення.

Аналізуючи дані таблиці №1, бачимо достатньо виражену тенденцію до збільшення об'єму еякуляту, особливо у пацієнтів II групи, які отримували препарат Трібестан та супозиторії Дістрептаза. Також у всіх пацієнтів після проведеного курсу лікування достовірно збільшилась кількість сперматозоїдів в одному мілілітрі (концентрація), але у II групі хворих цей показник значно кращий, що вказує на помітний деконгестивний ефект призначених препаратів. Процентний вміст активно рухомих та живих сперматозоїдів також достовірно підвищився, але знову ж таки цей показник значно кращий у пацієнтів II групи. При дослідженні піоспермії спостерігаємо нормалізацію даного показника. Так у пацієнтів I групи кількість лейкоцитів до лікування ($59,4 \pm 5,4$), а після лікування зменшилась до ($6,3 \pm 0,6$), а у II групі до лікування констатовано кількість лейкоцитів ($61,8 \pm 5,8$) і після лікування отримано ($4,1 \pm 0,1$).

Таблиця 1
Показники спермограми у пацієнтів хворих на хронічний бактеріальний простатит та екскреторно-токсичне безпліддя в процесі лікування

Показники	I група		II група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Об'єм, мл	3,39±0,24	4,15±0,18	3,36±0,16	4,84±0,32
Концентрація в 1мл	30,96±3,68	39,42±3,94*	29,64±3,24	42,84±4,46*
Рухливість	21,84±2,58	32,45±3,27*	20,56±2,16	45,28±4,76*
Кількість живих сперматозоїдів	31,68±3,52	41,56±3,98*	30,72±3,18	48,86±4,52*
Патологічні форми	72,52±6,38	48,62±4,18*	73,14±6,86	40,58±3,92*
Лейкоцити	59,42±5,42	6,32±0,64*	61,82±5,86	4,12±0,16*

Примітка. * - різниця достовірна по відношенню між групами ($p < 0,05$).

Побічної дії при застосуванні азитроміцину, трибестану та дистрептази нами не виявлено, лише у 2 пацієнтів спостерігалась легка нудота і у 1 виявлено легку діарею, які самостійно зникли.

Висновки

Таким чином призначення препарату Трибестан, супозиторіїв Дистрептаза в комплексі з азитроміцином пацієнтам на хронічний бактеріальний простатит, ускладнений екскреторно-токсичним безпліддям, дозволяє підвищити ефективність лікування і може бути рекомендовано для широкого застосування.

Література

1. Возіанов О.Ф. Етіологія та патогенез чоловічої неплідності / О.Ф. Возіанов, І.І. Горпинченко, І.Н. Малишко // Сексологія і андрологія. – 1998. – № 4. – С. 3-5.
2. Горпинченко І.І. Применение препарата Трибестан в андрологической практике / И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко // Здоровье мужчины. – 2010. – №1. – С.28-32.
3. Горпинченко І.І. Хламидиоз в урологической и андрологической практике: Методические рекомендации / И.И. Горпинченко, С.М. Гибнер. – К, 2000. – 19 с.

4. Горпинченко І.І. Применение препарата Зиман в комплексном лечении больных экскреторно-токсическим бесплодием / И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко // Здоровье мужчины. – 2010. – №2. – С.223-228.
5. Горпинченко І.І. Препарат Фромилд в комплексной терапии хронического урогенитального хламидиоза / И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко // Здоровье мужчины. – 2004. – №3. – С.122-125.
6. Горпинченко І.І. Использование ломефлоксацина в комплексном лечении хронического простатита у мужчин, осложненного экскреторно-токсическим бесплодием / И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко // Здоровье мужчины. – 2004. – №1. – С.121-124.
7. Гурженко Ю.Н. Применение Неопроста в комплексном лечении больных экскреторно-токсическим бесплодием / Ю.Н. Гурженко К.Р. Нуриманов // Здоровье мужчины. – 2004. – №3. – С.114-116.
8. Добровольская Л.И. Роль хламидийной и смешанной инфекций в патогенезе мужского бесплодия / Л.И. Добровольская, В.А. Гусейнов // Здоровье мужчины. – 2003. – №3. – С.111-115.
9. Мавров І.І. Половые болезни / Мавров І.І. – К. : Укр. енцикл. ; М. : АСТ-Пресс, 1994. – С.219-244.
10. Молочков В.А. Хронический уретрогенный простатит / В.А. Молочков, И.И. Ильин. – М. : Медицина, 1998. – 303 с.
11. Пасечников С.П. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Трибестан в лечении эректильной дисфункции / С.П. Пасечников, О.Д. Никитин // Здоров'я України. – 2008. – №4. – С. 50-51.
12. Ghobich A. Voiding dysfunction associated with chronic bacterial prostatitis / A. Ghobich // Eur. Urol. – 2002. – № 42. – P.159-162.

Реферат

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКИЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОСТАТИТ И ЭКСКРЕТОРНО-ТОКСИЧЕСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Литвинец Е.А., Сандурский О.П.

Ключевые слова: хронический простатит, азитромицин, трибестан, дистрептаза, бесплодие, лечение.

Проведено лечение 60 мужчин с хроническим бактериальным простатитом, осложненным экскреторно-токсическим бесплодием. У 46 (76,7%) пациентов были диагностированы инфекции, передающиеся половым путем. Больные были разделены на II группы. После проведенного контроля через 1 месяц после окончания курса лечения лучшие результаты наблюдали у пациентов II группы, которые в комплексном лечении получали препарат Трибестан (*Tribulus terrestris*) и суппозитории Дистрептаза, так, хламидии не обнаружены ни у одного больного, выздоровление констатировано у 93,3% пациентов, а у пациентов I группы, которые получали стандартную терапию, выздоровления удалось достичь только у 70,0% больных. Также у больных II группы наблюдали значительное улучшение показателей спермограммы.

Summary

EVALUATING THE EFFECTIVENESS IN TREATMENT OF CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS AND EXCRETORY-TOXIC INFERTILITY

Lytvynets E.A., Sandursky O.P.

Key words: chronic prostatitis, asitromycin, distreptasa, tribestan, infertility, treatment.

The problem of chronic prostatitis despite the progress in the diagnosis and treatment is still remaining to be urgent. Today persistent remission of the disease occurs only in 30-35% of patients receiving the conventional treatment. Therefore the problem of treatment of chronic prostatitis is extremely important especially when it is complicated by infertility.

The aim of our study was to investigate the efficacy and safety of using the medications Tribestan (*Tribulus terrestris*) and Distreptaza suppositories in the treatment of patients with chronic prostatitis complicated by excretory-toxic infertility.

Materials and Methods. The study involved 60 men with chronic bacterial prostatitis and excretory-toxic infertility. Patients were divided into 2 groups. The first group (30 patients) received combined therapy including antibiotics Azitromycin, the second group (30 patients) received in the treatment of Azithromycin drug,

Tribestan (Tribulusterrestris), suppositories Distreptaza in dosage we suggested. The age of male patients ranged from 18 to 38 years (mean age $28,6 \pm 2,1$ years). Diagnosis is verified by digital examination of the prostate, prostatitis history, laboratory tests: a) secretion analysis, b) the study of discharge from the urethra to the specific and nonspecific flora c) microbiological research of secret of prostate and ultrasound of prostate. Chlamydia and other infections diagnosed by PCR and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Assessment of ejaculate was performed according to the standards of the World Health Organization.

Results. 46 (76.7%) patients were diagnosed to have sexually transmitted infections. In particular, 18 (30.0%) patients had Chlamydia, 12 (20.0%) patients were detected to have chlamydia and ureaplasma, 9 (15.0%) patients had chlamydia combined with mycoplasma, 7 (11.7%) patients were found out to have combination of the three infections.

Thus, the analysis of treatment outcomes in a monthly period showed the following: 2 patients of I group were detected to have chlamydia, recovery was registered in 21 (70.0%) patients, 7 (23.3) patients demonstrated certain improvements, proven by negative PCR results, but moderate symptoms of prostatitis were persisting. In the second group, chlamydia and other infections were not detected in any patient, recovery was registered in 28 (93.3%) patients and 2 (6.7%) showed certain improvement. Analyzing the data of the table, we can see quite a pronounced tendency to increase the volume of ejaculate, especially in the second group of patients who received the drug Tribestan Distreptaza suppositories. All the patients who passed through the course of therapy showed significant increased in the number of sperm per a 1 mm. (concentration), but in the second group of patients, a this index rate was significantly better, indicating a significant decongestant effect of designed products. Percentage of sperm cell vitality and mobility also increased significantly, but it should be stressed again this figure was significantly better in the second group of patients. By pyospermia we could observe the normalization of the index. Thus, in patients of the first group the amount of white blood cells before the treatment was $58,6 \pm 5,4$, and $6,3 \pm 0,6$ after treatment, while in the second group this was $62,4 \pm 5,8$ before treatment and $4,1 \pm 0,1$ after treatment.

Conclusions. Thus administration of medication including Tribestan, suppositories Distreptaza and azitromycin for the patients with chronic bacterial prostatitis complicated by excretory-toxic infertility may enhance the therapeutic effectiveness and may be actively introduced into medical practice.

УДК 616-65-002+615.32

Литвинець Є.А., Гоцуляк Я.В.

ГЕСТАЦІЙНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ: УЛЬТРАЗВУКОВА ДОПЛЕРОГРАФІЯ В ДОСЛІДЖЕННІ НИРКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ

ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Проведена ультразвукова доплерографія нирок у режимі енергетичного доплеру та кольорового доплерівського картування у 30 невагітних жінок, без захворювання нирок в анамнезі, 30 вагітних жінок без захворювання нирок в термін 20-30 тижнів, 30 вагітних жінок без захворювання нирок в термін 30-40 тижнів та 35 вагітних, хворих на гестаційний пієлонефрит. Отримані параметри ниркового кровотоку у невагітних жінок можуть бути стандартами для скринінгу, порівняльної характеристики з аналогічними показниками при захворюваннях нирок у жінок без і при вагітності. У вагітних без патології нирок по мірі збільшення терміну вагітності проходить достовірне збільшення швидкості систолічного і діастолічного кровотоку та часу пришвидшення артеріального кровотоку у правій нирці, а у лівій тільки достовірне збільшення швидкості систолічного та діастолічного кровотоку. У вагітних з гестаційним пієлонефритом практично всі показники ниркової гемодинаміки були вищими, ніж у здорових вагітних жінок. Особливо високі гемодинамічні показники спостерігалися в правій нирці при вираженому розширенні чашечко-мискового сегменту, тобто при гідронефрозі правої нирки.

Ключові слова: гестаційний пієлонефрит, ультразвукова кольорова доплерографія, ниркова гемодинаміка.

Вступ

На сьогодні гестаційний пієлонефрит (ГП) є найбільш розповсюдженою екстрагенітальною патологією вагітних і, як правило, виникає у вагітних молодого віку в II-III триместрах вагітності (частіше в терміні 20-28 тижнів) [4, 5, 7, 8]. Кількість хворих на ГП має чітку тенденцію до зростання, а саме захворювання негативно впливає на перебіг вагітності та стан плода (висока частота переривання вагітності, анемії, ранніх гестозів та преєклампсії, затримки росту та дистрес

плода), а новонароджені нерідко мають ознаки внутрішньоутробного інфікування [2, 3, 9].

Роботи, присвячені вивченню особливостей ниркової гемодинаміки у вагітних із захворюваннями нирок, поодинокі. У зв'язку з цим видається вельми важливим вивчення ниркової гемодинаміки під час вагітності. Використання інструментальних методів вивчення ниркового кровотоку, які використовуються в урології (ангіографія, екскреторная урографія, ізотопна ренографія), обмежено з причини їх інвазивності і несприятливої дії на плід. У зв'язку з цим, особливої уваги

заслуговує метод ультразвукового дослідження ниркового кровотоку, що ґрунтується на ефекті доплера, зважаючи на його високу інформативність, неінвазивність, безпеку і можливість неодноразового застосування в динаміці упродовж вагітності. Параметри доплерометрії мають високу діагностичну значимість в оцінці стану роботи нирок, часто випереджаючи лабораторні ознаки ниркової патології [1, 6, 10]. До цього часу немає єдиної точки зору відносно кількісних показників ниркового кровотоку у здорових вагітних та вагітних з гестаційним пієлонефритом. Відсутні критерії тактики ведення таких пацієнтів в залежності від параметрів доплерометрії.

Тому удосконалення діагностики гестаційного пієлонефриту у вагітних шляхом оцінки ниркової гемодинаміки заслуговує на увагу.

Мета дослідження

Дослідити показники ультразвукової доплерографії нирок у режимі енергетичного доплеру та кольорового доплерівського картування у здорових вагітних жінок та вагітних із гестаційним пієлонефритом.

Матеріали та методи дослідження

Нами проведено дослідження, ультразвукова доплерографія нирок у режимі енергетичного доплеру та кольорового доплерівського картування ниркової гемодинаміки у 30 невагітних жінок, без захворювання нирок в анамнезі, 30 вагітних жінок без захворювання нирок в термін 20-30 тижнів, 30 вагітних жінок без захворювання нирок в термін 30-40 тижнів та 35 вагітних із гестаційним пієлонефритом.

Для дослідження ниркової геодинаміки використовували ультразвуковий апарат SIEMENS SONOLINE G 60 S з можливістю проведення кольорового картування для візуалізації артерій та імпульсної доплерографії і визначення швидкісних характеристик кровотоку. В режимі кольорового картування уточняли розташування судин, їх хід та характер розгалуження. В режимі імпульсної доплерометрії визначався спектр швидкостей кровотоку по методу Ph. Arbeille із задньолатерального доступу знаходження основного стовбура ниркової артерії. Для визначенні стану ниркової гемодинаміки проводилась оцінка наступних величин: систолічна швидкість артеріального потоку (V_{\max}); діастолічна швидкість артеріального потоку (V_{\min}); час пришвидшення систолічного підйому (TA); пришвидшення систолічного потоку (Ac); індекс резистентності (Ri) або індекс Pourcilot; пульсаційний індекс (Pi); та систоло-діастолічне співвідношення (СДС).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження показників ниркової геодинаміки у невагітних жінок без захворювання нирок в анамнезі та вагітних жінок без захворювання нирок на рівні стовбура ниркової артерії було виконане для того, щоб мати власні вихідні дані,

так як наші дані та дані літератури [1, 5, 6] значно відрізнялися і не могли бути використані для порівняльного аналізу. Жінки були у віці від 20 до 40 років. Середній вік склав $28,4 \pm 1,6$ років.

Аналізуючи показники ниркової геодинаміки у невагітних жінок без захворювання нирок в анамнезі, (табл. №1) бачимо, що суттєвої різниці показників геодинаміки у правій та лівій нирці немає.

Таблиця 1
Доплерометричні показники ниркового кровотоку у здорових невагітних жінок

Показники гемодинаміки	Права нирка (n=30)	Ліва нирка (n=30)
V_{\max} (см/сек)	$54,32 \pm 3,65$	$58,46 \pm 3,84$
V_{\min} (см/сек)	$23,86 \pm 3,48$	$26,24 \pm 3,18$
TA (мсек)	$31,24 \pm 3,18$	$32,32 \pm 3,26$
Ac (см,сек ²)	$1,05 \pm 0,08$	$1,02 \pm 0,09$
СДС	$3,34 \pm 0,62$	$2,98 \pm 0,42$
Pi	$1,26 \pm 0,08$	$1,20 \pm 0,06$
Ri	$0,68 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,03$

Отже, отримані параметри ниркового кровотоку у невагітних жінок можуть бути стандартами для скринінгу, порівняльної характеристики з аналогічними показниками при захворюваннях нирок у жінок без і при вагітності.

Показники ниркової гемодинаміки у вагітних жінок без захворювання нирок у анамнезі ми порівнювали з результатами аналогічного дослідження у невагітних жінок тієї ж вікової групи.

В ході проведення УЗ дослідження вагітних встановлено, що розміри нирок суттєво не змінювалися на протязі вагітності. Відмічено деяке прогресуюче, переважно правостороннє розширення чашечково-мискової системи. У другому триместрі вагітності (табл. №2) ми не виявили різко вираженої різниці показників гемодинаміки правої та лівої нирки. При порівнянні даних показників з показниками невагітних жінок встановлено, в правій нирці в 1,3 рази вища швидкість систолічного кровотоку, в 1,3 рази діастолічного кровотоку і у 1,4 рази – час прискорення артеріального потоку. В лівій нирці достовірно вищою виявилася швидкість систолічного кровотоку і недостовірно вищим час прискорення артеріального потоку. Швидкість діастолічного кровотоку не відрізнялася від даних в контрольній групі. Систола-діастолічне співвідношення, пульсаційний індекс та індекс резистентності з обох сторін не відрізнялися від аналогічних параметрів у контрольній групі.

Таблиця 2
Доплерометричні показники ниркового кровотоку у здорових вагітних жінок (термін 20-30 тижнів)

Показники гемодинаміки	Права нирка (n=30)	Ліва нирка (n=30)
V_{\max} (см/сек)	$68,84 \pm 4,18$	$66,34 \pm 3,84$
V_{\min} (см/сек)	$30,26 \pm 2,14$	$26,12 \pm 2,68$
TA (мсек)	$46,24 \pm 2,56$	$41,24 \pm 3,14$
Ac (см,сек ²)	$1,06 \pm 0,08$	$1,28 \pm 0,12$
СДС	$2,62 \pm 0,18$	$3,12 \pm 0,26$
Pi	$1,06 \pm 0,05$	$1,15 \pm 0,08$
Ri	$0,62 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,05$

В III триместрі вагітності ми також не виявили різко вираженої різниці показників гемодинаміки між правою та лівою нирками (табл. №3). Але при порівнянні з показниками невагітних жінок в правій нирці в 1,4 рази була вищою швидкість систолічного кровотоку, в 1,3 рази - швидкість діастолічного кровотоку і в 1,3 рази вищим час прискорення артеріального потоку. В лівій нирці достовірно вищою виявилася швидкість систолічного кровотоку та час пришвидшення артеріального потоку. Систоло-діастолічне співвідношення, пульсаційний індекс та індекс резистентності не відрізнялись суттєво від аналогічних показників в контрольній групі.

Таблиця 3
Доплерометричні показники ниркового кровотоку у здорових вагітних жінок (термін 30-40 тижнів)

Показники гемодинаміки	Права нирка (n=30)	Ліва нирка (n=30)
Vmax (см/сек)	75,18±3,24	75,84±2,92
Vmin (см/сек)	31,12±1,46	26,82±1,12
ТА (мсек)	42,14±2,24	43,12±2,18
Ас (см,сек ²)	1,12±0,05	1,24±0,07
СДС	2,62±0,18	2,94±0,26
Pi	1,16±0,08	1,24±0,06
RI	0,63±0,02	0,65±0,02

Таким чином у вагітних без патології нирок по мірі збільшення терміну вагітності проходить достовірне збільшення швидкості систолічного і діастолічного кровотоку та часу пришвидшення артеріального кровотоку у правій нирці, а у лівій тільки достовірне збільшення швидкості систолічного та діастолічного кровотоку. Отже одержані дані ниркової гемодинаміки у вагітних без патології нирок можна використовувати як нормативні, що дозволить використовувати доплерометрію для раннього виявлення можливих порушень гемодинаміки при захворюваннях нирок.

Як бачимо з таблиці №4, у вагітних з гестаційним пієлонефритом практично всі показники ниркової гемодинаміки були вищими, ніж у здорових вагітних жінок. Особливо високі гемодинамічні показники спостерігалися в правій нирці при вираженому розширенні чашечко-мискового сегменту, тобто при гідронефрозі правої нирки. Так, швидкість систолічного кровотоку у правій нирці була 94,86±5,12 см/сек проти 75,18±3,24 см/сек (P<0,01). Достовірно зростав пульсаційний індекс та індекс резистентності.

Таблиця 4
Доплерометричні показники ниркового кровотоку у вагітних жінок з гестаційним пієлонефритом

Показники гемодинаміки	Права нирка (n=35)	Ліва нирка (n=35)
Vmax (см/сек)	94,86±5,12	78,92±4,62
Vmin (см/сек)	34,12±3,18	32,58±3,42
ТА (мсек)	46,96±3,16	42,86±2,88
Ас (см,сек ²)	1,36±0,08	1,18±0,06
СДС	3,12±0,18	2,78±0,08
Pi	1,38±0,05	1,34±0,04
RI	0,66±0,02	0,67±0,02

Таким чином, наявність значного розширення чашечко-мискової системи нирки з високими показниками ниркового кровотоку та порушенням пе-

риферичного кровообігу може бути прогностичним критерієм формування деструктивних змін у нирці.

Отже, у вагітних з гестаційним пієлонефритом при значному підвищенні показників пульсаційного індексу, індексу резистентності в поєднанні з високими цифрами швидкостей ниркового кровотоку та розширенні чашечко-мискової системи показане дренування верхніх сечових шляхів для відновлення уродинаміки.

Висновки:

1. Отже, при диспансерному спостереженні вагітних в комплекс міроприємств по обстеженні доцільно включити ультразвуковий скринінг нирок та доплерометричне вивчення параметрів ниркового кровотоку в II та III триместрі вагітності.

2. Верхніми границями норми параметрів ниркового кровотоку у здорових вагітних жінок у III триместрі є V max 75 см/сек, Vmin 31 см/сек, ТА 42 мсек.

3. У вагітних з гестаційним пієлонефритом при значному підвищенні показників ниркової гемодинаміки (V max >90 см/сек, Vmin >32 см/сек, ТА >50 мсек), збільшенні індекса резистентності та наявності поширення чашечко-мискової системи показане дренування верхніх сечових шляхів для відновлення уродинаміки.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження у даному напрямку дозволять реально оцінити перспективи клінічного застосування кольорового доплерівського картування для діагностики та контролю перебігу гестаційного пієлонефриту у вагітних.

Література

- Аляев Ю.Г. Современные аспекты диагностики и лечения гестационного пиелонефрита / Ю.Г. Аляев, М.А. Газимиев, Д.В. Еникеев // Урология. – 2008. – №1. – С. 3-6.
- Барковский Б.С. Позні ускладнення гестаційного пієлонефриту та стан функції нирок у віддаленому періоді в залежності від застосованого в минулому засобу відновлення уродинаміки / Б.С. Барковский // Урология. – 2003. – №4. – С. 29-33.
- Квятковский Е.А. Ультрасонография и доплерография в диагностике заболеваний почек / Е.А. Квятковский, Т.А. Квятковская. – Днепропетровск: Новая идеология, 2005. – 318 с.
- Никифоровский Н.К. Неосложненный пиелонефрит у беременных / Н.К. Никифоровский, Е.Н. Никифоровская, Е.Н. Кушевская [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2002. – №1. – С. 19-24.
- Потапов В.О. Гестаційний пієлонефрит / В.О. Потапов, Г.Г. Березницька // Жіночий лікар. – 2006. – №1. – С. 8-17.
- Серов В.Н. Гестационный пиелонефрит: диагностика, профилактика, лечение / В.Н. Серов, В.Л. Тютюник // Здоровье женщины. – 2010. – №7. – С. 57-60.
- Дуган И.В. Ультразвуковая диагностика обструктивных уропатий / И.В. Дуган, В.В. Черненко, Я.Т. Гулей [и др.] // Здоровье мужчины. – 2005. – №1. – С. 164-166.
- Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. – М.: Трида, 1999. – 816 с.
- Anon F. Cranberry juice and urinary tract infections / F. Anon // Harv. Health Lett. – 2005. – V.30, №6. – P. 7.
- Howell A.B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens / A.B. Howell // Harv. Health Lett. – 2005. – V. 30, №6. – P. 7.
- Lee Y. L. Does cranberry juice have antibacterial activity? / Y. L. Lee, J. Owens, L. Thrupp [et al.] // JAMA. – 2000. – V. 283, № 13. – P. 1691-1693.
- Kontiokari T. Randomised trial of cranberry-lingo berry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women / T. Kontiokari, K. Sundqvist, M. Nuutinen [et al.] // BMJ. – 2001. – V. 322, №7302. – P. 1571-1573.

Реферат

ГЕСТАЦИОННЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ: УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ ПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ
Литвинец Е.А., Гоцуляк Я.В.

Ключевые слова: гестационный пиелонефрит, ультразвуковая цветная доплерография, почечная гемодинамика.

Проведена ультразвуковая доплерография почек в режиме энергетического доплера и цветного доплеровского картирования у 30 небеременных женщин, без заболевания почек в анамнезе, 30 беременных женщин без заболевания почек в срок 20-30 недель, 30 беременных женщин без заболеваний почек в срок 30-40 недель и 35 беременных с гестационным пиелонефритом. Полученные параметры почечного кровотока у небеременных женщин могут использоваться в качестве стандарта для скрининга, сравнительной характеристики с аналогичными показателями при заболеваниях почек у женщин без и при беременности. У беременных без патологии почек по мере увеличения срока беременности происходит достоверное увеличение скорости систолического и диастолического кровотока и времени ускорения артериального кровотока в правой почке, а в левой только достоверное увеличение скорости систолического и диастолического кровотока. У беременных с гестационным пиелонефритом, практически у всех, показатели почечной гемодинамики были выше, чем у здоровых беременных женщин. Особенно высокие гемодинамические показатели наблюдались в правой почке при значительном расширении чашечно-лоханочного сегмента, то есть при гидронефрозе правой почки.

Summary

GESTATIONAL PYELONEPHRITIS: DOPPLER SONOGRAPHY IN STUDYING RENAL HAEMODYNAMICS

Lytvynets Ye. A., Gotsulyak Ya. V.

Key words: gestation pyelonephritis, ultrasound color Doppler, renal haemodynamics.

Today gestational pyelonephritis (GP) is the most common extragenital pathology of pregnancy. It usually occurs in young pregnant women in the II-III trimesters of pregnancy (usually in terms of 20-28 weeks). A number of patients with GP has a pronounced upward trend, but the disease has a negative impact on the course of pregnancy, and the fetuses and newborns have signs of intrauterine infection. The works concentrated on the investigation of renal haemodynamics in pregnant women with kidney disease are rare. In this regard it seems to be very important to study renal hemodynamics during pregnancy.

The purpose of our research was to study the indicators of Doppler sonography imaging of kidneys in both power Doppler mode and color Doppler mapping in healthy pregnant women and pregnant women with gestational pyelonephritis.

Materials and Methods. 30 non-pregnant women without renal disease in anamnesis, 30 pregnant women with kidney disease, 30 pregnant women with kidney disease, and 35 pregnant patients with gestational pyelonephritis were subjected to Doppler sonography of kidneys in both power Doppler mode and color Doppler mapping in a period of 20-30 weeks and in a period of 30-40 weeks. To investigate the renal geodynamics we used the ultrasound SIEMENS SONOLINE G 60 S with the possibility of a color mapping to visualize arteries and pulsed Doppler sonography and determination of speed characteristics of blood flow.

Results. The research of indicators of renal geodynamics in non-pregnant women having no kidney disease in anamnesis and pregnant women without kidney disease at the stem of renal artery was performed in order to have the output, as our data and literature data were significantly different and could not be used for comparative analysis. Women were aged from 20 to 40 years, mean age was $28,4 \pm 1,6$ years. These parameters of renal blood flow in non-pregnant women may be the standards for screening and comparative characteristics with those of renal disease in women with and without pregnancy. Pregnant women without kidney disease with increasing gestational age show significant increased rate in systolic and diastolic blood flow and time of blood flow acceleration in the right kidney and only a significant increase in the rate of systolic and diastolic blood flow in left kidney. In pregnant women with gestational pyelonephritis nearly all indicators of renal haemodynamics were higher than in healthy pregnant women. Particularly high hemodynamic parameters were observed in the right kidney with marked expansion of calyx-pelvis segment that might be due to hydronephrosis in the right kidney.

Conclusions: 1. The clinical observation of pregnant women in the range of activities on ultrasound examination should include ultrasound Doppler screening and the Doppler investigation of renal blood flow parameters in the second and third trimester.

2. Upper limits of normal renal blood flow parameters in healthy pregnant women in the third trimester are V max 75 cm / sec, V min 31 cm / sec, TA 42 msec.

3. Pregnant women who have gestational pyelonephritis show significant increase in renal haemodynamics parameters (V max > 90 cm / sec, V min > 32 cm / sec, TA > 50 msec) and well as the elevation of the resistance indices and the presence of spreading calyx-pelvis system are recommended to carry out the the upper urinary tract drainage for recovery of urodynamics.

УДК 617. 713-002-001.11-071/-074-085:615.835-78

Сакович В.М., Острікова Т.О.

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ОКСИГЕНАЦІЇ В ЛІКУВАННІ ТРАВМАТИЧНИХ КЕРАТИТІВ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
Державний заклад «Дорожня клінічна лікарня на ст. Дніпропетровськ
ДП» Придніпровська залізниця, м. Дніпропетровськ, Україна.

В роботі наведені дані по вивченню ефективності застосування додаткової оксигенації в комплексному лікуванні хворих на травматичний кератит. У відповідності до мети дослідження пацієнти на травматичний кератит були поділені на дві групи: першу групу (основна) склали 14 пацієнтів (14 очей), яким на тлі традиційного лікування призначали гіпербаричну оксигенацію на протязі 6-10 днів (в залежності від важкості захворювання) 1 раз на добу 40 хвилин за режимом 1,2 ата в барокамері «Ока»; другу групу (контрольна) склали 26 пацієнтів (26 очей), яким призначали традиційне лікування з емоксипіном. Найкращі результати по прискоренню одужання, регенерації рогівки і регресії запальних явищ були отримані у хворих основної групи: термін епітелізації скоротився у середньому на $4,2 \pm 0,21$ дні, запалення зникало раніше на $3,7 \pm 0,19$ дні; термін лікування пацієнтів скоротився на $3,2 \pm 0,16$ дні. Внаслідок комплексного лікування зі застосуванням гіпербаричної оксигенації гострота зору підвищилась до 0,6-1,0 у 82% хворих основної групи та у 63% пацієнтів контрольної групи, що відповідає зростанню гостроти зору в основній групі пацієнтів на 64%, в контрольній групі – на 38,6%.

Ключові слова: травматичний кератит, гіпербарична оксигенація, лікування.

Робота виконана в ДЗ «ДМА МОЗ України» на кафедрі неврології та офтальмології відповідно до основного плану НДР ДЗ «ДМА МОЗ України» і є фрагментом теми НДР (№ держреєстрації 0108U011277).

Вступ

Сучасний травматизм являє собою важливу соціальну проблему - останнім часом спостерігається зріст тяжких поєднаних травм [3-4,7-8,15]. Очний травматизм та його наслідки призводять до втрати працездатності і займають одне з перших місць у структурі первинної інвалідності осіб молодого віку [8]. Розповсюдженість травм органа зору в середньому в Україні становить 24,5 випадків на 10000 населення. Дослідження показали високий рівень очного травматизму в усіх областях України [15].

Високою залишається частота післятравматичних ускладнень, яка досягає в різних вікових групах, залежно від виду травм, 22,5-30,0% [1,10,13]. Не дивлячись на застосування сучасних методів лікування, нерідко у хворих спостерігається розвиток ускладнень у вигляді кератитів, рецидивуючої ерозії, помутніння і виразки рогівки [5-6]. Більш важкі травматичні кератити вимагають у більшості випадків стаціонарного лікування [1,11-12]. Тому лікування хворих на травматичні пошкодження рогівки вимагає подальшого вдосконалення. Значні зміни етіологічної структури травматичних кератитів внаслідок широкого і безконтрольного застосування антибіотиків, антибактеріальних препаратів з профілактичною та лікувальною метою, проблеми біодоступності ліків, цілеспрямованої їх доставки безпосередньо в патологічний осередок, токсичності і побічних ефектів, тривалості дії і стійкості препарату за фізіологічних умов, гіпоксія тканин при запальному процесі обумовлюють пошук і розробку нових методів лікування [11,16-17]. Перспективним сучасним методом в цьому напрямку є застосування гіпербаричної оксигенації (ГБО) при лікуванні запальних процесів різнома-

нітної етіології [2,9]. Сучасне комплексне лікування травматичних пошкоджень рогівки включає застосування антибактеріальних препаратів для профілактики вторинної інфекції, стимуляторів регенерації, протизапальних, антиоксидантних препаратів, знижує патологічно підвищену судинно-тканинну проникність і сприяє нормалізації тканинної трофіки антигіпоксичними і мембраностабілізуючими властивостями, сприяє репарації тканин [10-11,14]. Таким вимогам задовольняє метод ГБО [1]. Гіпербаричний кисень діє не тільки як засіб для покращення стану мікроциркуляції та ліквідації наслідків гіпоксії в тканинах, а також демонструє позитивний вплив на анаеробну флору кон'юктиви, проявляє імунокорегуючу дію, реалізує седативний, гіпосенсебілізуючий ефект, активує репаративні процеси в тканинах, посилює дію ряду медикаментозних препаратів, у тому числі протизапальних, що дозволяє скоротити їх дози, а також терміни лікування пацієнтів. Отримання нової інформації про методи лікування очних хвороб визначають перспективи оптимізації лікування кератитів шляхом впровадження нових методів лікування [1].

Мета дослідження

Метою роботи є підвищення ефективності лікування хворих на травматичний кератит з використанням методу оксигенації.

Матеріали та методи дослідження

Робота виконана за результатами обстеження 40 хворих (40 очей) на травматичний кератит у віці 18-75 років, з яких 70% становлять чоловіки і 30% становлять жінки. У відповідності мети дослідження хворі були розподілені на дві групи: хворим першої групи (основна, 14 пацієнтів, 14 очей) призначали ГБО на тлі традиційного ліку-

вання з емоксипіном один раз на добу протягом 6-10 днів тривалістю 40 хвилин за режимом 1,2 ата в барокамері «Ока»; хворим другої групи (контрольна, 26 пацієнтів, 26 очей) призначали традиційне лікування з емоксипіном. Традиційне комплексне лікування основної та контрольної груп було однаковим і включало інстиляції антибіотиків (флоксал) 6 раз на добу, епітелізуєчих препаратів: (тауфон, 4%, 4 рази на добу), корнерегель (4 рази на добу); антиоксидантів (емоксипін, парабульбарно по 0,5 мл 1 раз на добу).

Середній вік хворих складав: в досліджуваній групі (40 хворих) - $41,12 \pm 2,5$ років, в тому числі - в основній групі (I група) - $41,39 \pm 2,07$ років, в групі контролю (II група) - $42,42 \pm 2,1$ років. Групи пацієнтів сформовані за методом рандомізації, репрезентативні за своїм складом і відрізнялись за способом лікування.

Офтальмологічне обстеження включало візометрію, біомікроскопію, офтальмоскопію в прямому та зворотному різновидах. Спостереження за динамікою епітелізації рогівки проводили під контролем щільної лампи за допомогою флюоресцентної проби. Нами розроблені та використовувались картки обстеження хворих та клінічної оцінки стану ока. У дослідження вклю-

чені хворі на травматичний кератит без супутньої офтальмопатології та ознак залучення інших органів та тканин до патологічного процесу. При оцінці суб'єктивних скарг хворого враховувалися наступні ознаки: свербіння, паління в оці, відчуття стороннього тіла в оці, корнеальний синдром (світлобоязнь, слъозотеча, блефароспазм), зниження гостроти зору. При об'єктивному обстеженні пацієнтів враховувалися такі показники: деєпітелізація рогівки, запальний процес, резорбція, наявність і характер виділень з кон'юнктивальної порожнини, чутливість рогівки.

Статистична обробка проводилась методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині та біології, з використанням критеріїв Ст'юдента, Пірсона, стандартних та спеціалізованих програм.

Результати та їх обговорення

Аналіз клінічних проявлень непроникаючих поранень у хворих виявив, що на частку травматичних кератитів припадає $28,7 \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$), з яких травматичні кератити внаслідок сторонніх тіл становили 71,4%, без сторонніх тіл становили 28,6% (таблиця 1). Між групами статистично значущої різниці не виявлено.

Таблиця 1
Розподіл хворих на клінічні групи

Клінічні групи	Кількість хворих					
	Досліджувана група		Основна група		Контрольна група	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Травматичний кератит без сторонніх тіл	12	30	4	28,57	8	30,77
Травматичний кератит зі сторонніми тілами	28	70	10	71,43	18	69,23
Разом	40	100	14	100	26	100

Вивчення характеру розподілу постраждалих за віком показало, що частіше травматичний кератит припадав на молодий працездатний вік ($57,5 \pm 1,41\%$). Суб'єктивні скарги були більш характерні для хворих на травматичний кератит зі сторонніми тілами (таблиця 2). Чутливість рогівки була збережена в усіх випадках. У всіх пацієнтів основної групи переносимість ГБО оцінена як добра. Ні в одного з пацієнтів не відмічено побічних ефектів місцевого або загального характеру. Встановлено, що в основній групі хворих, у яких застосовували додатково оксигенацію, наприкінці лікування не відмічено суб'єктивних

скарг. У групі контролю відчуття паління і свербіння в оці до кінця лікування зберігалось в 1 хворого, відчуття стороннього тіла і світлобоязнь - у 2 хворих. Збереження скарг у хворих групи контролю пов'язане зі збереженням ділянки деєпітелізації рогівки, що підтверджується при проведенні флюоресцеїнового тесту, а також при огляді в щільну лампу. Флюоресцеїновий тест був позитивним до лікування у всіх пацієнтів. Визначення вірогідності різниці та наявності зв'язку між показниками за різними методами лікування показав вірогідність на всіх рівнях та переважливо прямі позитивні напрямки.

Таблиця 2
Терміни регресії основних суб'єктивних симптомів запального процесу у хворих на травматичний кератит в залежності від лікування, що проводилося (дні, $M \pm m$, $p < 0,05$)

Суб'єктивні симптоми	Основна група, $n = 14$	Контрольна група, $n = 26$
Світлобоязнь	$3,070 \pm 0,002$	$4,850 \pm 0,002$
Відчуття стороннього тіла	$3,210 \pm 0,002$	$4,890 \pm 0,002$
Больовий синдром	$2,930 \pm 0,002$	$4,770 \pm 0,002$
Паління, свербіння	$3,140 \pm 0,002$	$5,000 \pm 0,003$
Слъозотеча	$3,000 \pm 0,002$	$4,810 \pm 0,002$

У хворих основної групи, яким додатково призначалась гіпербарична оксигенація, суб'єктивні скарги зменшувалися майже вдвічі (від 1,50 раз до 1,70 раз).

Динаміка термінів регресії основних об'єктивних симптомів запального процесу у хворих на

травматичний кератит обох груп представлена в таблиці 3. Ці дані свідчать про те, що якнайкращі результати в плані прискорення одужання, епітелізації рогівки і регресії запальних явищ були отримані у хворих основної групи, які одержували додатково оксигенацію. Так, термін епітелізації при флюоресцеїновому тесті в основній групі

скорочується в середньому на $4,2 \pm 0,21$ дні; запалення зникає швидше на $3,7 \pm 0,19$ дні; термін лікування пацієнтів в основній групі скорочувався на $3,2 \pm 0,16$ дні ніж в контрольній групі. Одночасно зменшується тривалість збереження больових відчуттів і інших суб'єктивних скарг в порівнянні зі групою контролю. Таким чином, дода-

ткове використання ГБО в комплексному лікуванні хворих на травматичний кератит сприяло прискоренню терміну лікування. Визначення вірогідності різниці та наявності зв'язку між показниками різних методів лікування показав вірогідність на всіх рівнях та переважливо прямі позитивні напрямки

Таблиця 3
Характеристика ефективності лікування хворих в основній та контрольній групах (дні, $M \pm m$, $p < 0,05$)

Об'єктивні симптоми	Основна група, $n = 14$	Контрольна група, $n = 26$
Резорбція інфільтратів	$5,930 \pm 0,005$	$8,850 \pm 0,004$
Епітелізація рогівки	$3,210 \pm 0,002$	$7,420 \pm 0,004$
Запальний процес	$4,930 \pm 0,002$	$8,580 \pm 0,004$
Термін лікування	$6,140 \pm 0,003$	$9,310 \pm 0,005$

Вивчення гостроти зору у хворих на травматичний кератит до та після лікування різними способами показало, що зі застосуванням методу оксигенації гострота зору підвищилась до 0,6-1,0 у 82% хворих основної групи та у 63% хворих контрольної групи.

Таким чином, аналіз результатів лікування пацієнтів досліджуваної групи показав, що на тлі ГБО суб'єктивні та об'єктивні симптоми перебігають швидше, що свідчить про значну терапевтичну роль методу оксигенації в лікуванні епітеліальних дефектів рогівки даної патології.

Висновки

1. У хворих, яким додатково до традиційної терапії призначався ГБО (основна група), швидкість епітелізації при флюоресцеїновому тесті підвищувалася в середньому на $4,2 \pm 0,21$ дні; запалення зникало швидше на $3,7 \pm 0,19$ дні; термін лікування хворих скорочувався на $3,2 \pm 0,16$ дні.

2. Одночасно зменшувалася тривалість збереження суб'єктивних скарг і об'єктивних ознак запалення в порівнянні зі контрольною групою.

3. Внаслідок проведеного традиційного лікування зі застосуванням ГБО гострота зору підвищилась до 0,6-1,0 у 82% хворих основної групи та у 63% хворих контрольної групи, що сприяє зростанню гостроти зору в основній групі пацієнтів на 64%, в контрольній групі – на 38,6%.

Література

1. Южаков А. М. Внутриглазная раневая инфекция / А. М. Южаков, Р. А. Гундорова, В. В. Нероев, А. В. Степанова. – М.: Мед. информ. агенство, 2007. – 240 с.
2. Воробьев К. П. Современные европейские стандарты клинического использования гипербарической оксигенации / К. П. Воробьев // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2006. – №3. – С. 57-64.

3. Гундорова Р. А. Повреждения органа зрения. Вопросы, требующие разработок / Р. А. Гундорова // Вестник офтальмологии. – 2006. – №1. – С.24-26.
4. Гундорова Р. А. Современная офтальмотравматология / Р. А. Гундорова, А. В. Степанов, Н.Ф. Курбанова. – М.: Медицина, 2007. – 256 с.
5. Диденко Е. И. Гнойные кератиты: этиология и течение / Е. И. Диденко, С. И. Курченко, И. А. Лещенко // Современная оптометрия. – 2008. – №1 (11). – С. 28-30.
6. Каспарова Е.А. Лечение рецидивирующей эрозии роговицы / Е.А. Каспарова, Пур Акбарян Ниаз // Вестник офтальмологии. – 2009. – №2. – С.54-56.
7. Красильникова В. Л. Медико-социальные аспекты удаления глазного яблока / В. Л. Красильникова // Современные проблемы офтальмологии: сб. науч. статей. – СПб.: Пиастер, 2007. – С. 160-167.
8. Либман Е. С. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России / Е. С. Либман, Е. В. Шахова // Вестник офтальмологии. – 2006. – №1. – С. 35-37.
9. Гусова М. К. Токсическое поражение зрительного нерва при интоксикации алкоголем: автореф. дис. на соискан. научн. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.08. «Глазные болезни», 14.00.45. «Наркология» / М. К. Гусова. – М., 2008. – 15 с.
10. Марачева Н. М. Сравнительная характеристика проникающего ранения глаза разной локализации / Н. М. Марачева // Мат. XIV науч.-практ. конф. офтальмологов. – Екатеринбург, 2006. – С. 48-49.
11. Петруня А.М. Эффективность липофлавона в комплексном лечении больных травматическими кератитами / А. М. Петруня, Фарук Исса Саид Ашур // Офтальмологический журнал. – 2006. – Т. 2, №3. – С. 102-104.
12. Петруня А.М. Клиническая эффективность липофлавона в комплексном лечении больных травматическими кератитами / А.М. Петруня, Саид Ашур Фарук Исса // Сучасні аспекти судинних і дистрофічних захворювань органа зору: тези доп. науково-практич. конф. молодих науковців офтальмологів. – Харків, 2006. – С.97-99.
13. Пятницына В. В. Оценка эффективности нового способа лечения рецидивирующих эрозий роговицы / В. В. Пятницына, Р. Р. Должик // Сб. статей VIII Всерос. науч.-практ. конф. «Федоровские чтения-2009». – М., 2009. – С. 100-101.
14. Сулеева Б. О. Способ лечения эпителиальных дефектов роговицы / Б. О. Сулеева, М. К. Дикамбаева, А. А. Асанова, Т. К. Кадыралиев // Вестник КРСУ. – 2008. – Т. 8, №4. – С. 124-126.
15. Чуднявцева Н. А. Восстановительное лечение больных с травмами глаза, осложненными иридоциклитом / Н. А. Чуднявцева // Офтальмологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 102-105.
16. Verkman A.S. Role of aquaporin water channels in eye function / A.S. Verkman // Exp. Eye Res. – 2003. – №76. – С.137-139.
17. Wilson S.E. The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells / S.E. Wilson, R.R. Mohan [et al.] // Prog Retin Eye Res. – 2001. – №20. – С.625- 637.

Реферат

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОКСИГЕНАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ КЕРАТИТОВ

Сакович В. М., Острикова Т. О.

Ключевые слова: травматический кератит, гипербарическая оксигенация, лечение.

В работе приведены данные по изучению эффективности применения дополнительной оксигенации в комплексном лечении больных с травматическими кератитами. В соответствии с целью исследования пациенты с травматическими кератитами были разделены на две группы: первую группу (основная) составили 14 пациентов (14 глаз), которым на фоне традиционного лечения назначали гипербарическую оксигенацию в течении 6-10 дней (в зависимости от тяжести заболевания) 1 раз в сутки 40 минут при режиме 1,2 ата в барокамере «Ока»; вторую группу (контрольная) составили 26 па-

циентов (26 глаз), которым назначали традиционное лечение с эмоксипином. Наилучшие результаты по ускорению выздоровления, регенерации роговицы и регрессии воспалительных явлений были получены у больных основной группы: срок эпителизации сокращался в среднем на $4,2 \pm 0,21$ дня, воспаление исчезало раньше на $3,7 \pm 0,19$ дня; сроки лечения пациентов сократились на $3,2 \pm 0,16$ дня. В результате комплексного лечения с применением гипербарической оксигенации острота зрения повысилась до 0,6-1,0 у 82% больных основной группы и у 63% пациентов контрольной группы, что соответствует возрастанию остроты зрения в основной группе пациентов на 64%, в контрольной группе – на 38,6%.

Summary

CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF OXYGENATION IN THE TREATMENT OF TRAUMATIC KERATITIS

Sakovykh V.M., Ostrikova T.A.

Key words: traumatic keratitis, hyperbaric oxygen therapy, treatment

Introduction. Eye injuries and their consequences lead to disability and occupy one of the first places in the structure of young people primary disabilities. Researching and developing new treatment methods is mainly determined by changes in the etiological structure of traumatic keratitis due to extensive and uncontrolled use of antibiotics, antimicrobials for prophylactic and therapeutic purposes. The problems of bioavailability of drugs targeted to apply them directly to the pathological focus, toxicity and side effects, duration and stability of the drug under physiological conditions, tissue hypoxia at the inflammation are within the range of thorough study. Up-to-date method of introducing hyperbaric oxygenation (HBO) into the treatment of inflammations of various etiologies seems to be promising. Hyperbaric oxygen acts not only as a mean to improve the microcirculation and eliminate consequences of hypoxia in the tissues, but also demonstrates a positive effect on the anaerobic flora of the conjunctiva, shows immune correcting action, sedation scores, hiposensibilizing effect, activates reparative processes in tissues, enhances the action of a number of drugs including anti-inflammatory, helping to reduce their doses and treatment of length.

Objective. The aim is to improve the treatment of the patients with traumatic keratitis using the oxygenation method.

Materials and methods. This work involved 40 patients (40 eyes) with traumatic keratitis aged 18-75 years. 70% of patients were men and 30% of the patients were women. The patients were divided into two groups: the first (main) group included 14 patients (14 eyes), who were managed by conventional treatment with emoxypinom once a day for 6-10 days and HBO daily for 6 – 10 days. The session of HBO lasted 40 minutes at 1.2 ata mode in the chamber "Oka". The second control group patients involved 26 people (26 eyes) who were administered traditional treatment by emoxypinom. Both groups were formed by randomization technique. Being identical by the sex of the patients the groups differed by the treatment tactics.

Monitoring the dynamics of corneal epithelialization was performed under the control of slit lamp using a fluorescence probe. Statistical analysis was carried out by variation statistics methods used in medicine and biology (Student's criteria, Pearson criteria, standard and specialized programs).

Results and discussion. The distribution of patients' by age showed that most traumatic keratitis were typical for young persons of able-to-work age (57,5%). Subjective complaints were more common in patients with traumatic keratitis caused by foreign bodies. Dynamics in the regression of objective symptoms of inflammation in patients with traumatic keratitis in both groups demonstrated the best results were observed in patients of the main group who received additional oxygenation. They showed rapid recovery rate, the enhanced rate of corneal epithelialization and regression of inflammation.

Thus, the term of epithelialization in the main group reduced to an average of $4,2 \pm 0,21$ days, the inflammation disappeared on $3,7 \pm 0,19$ day; the duration of the treatment in the main group decreased to $3,2 \pm 0,16$ days when compared to the control group. The results of eyesight tests in patients with traumatic keratitis before and after treatment showed that visual acuity increased to 0.6-1.0 in 82% of patients in the main group and in 63% of patients in the control group. Visual acuity in the main group of the patients elevated by 64%, while in the control group it heightened by 38.6%.

Conclusions. Thus the analysis of patients of the main group has shown the HBO application promotes the recovery, subjective and objective symptoms disappear more quickly. HBO provides significant therapeutic effectiveness in the treatment of corneal epithelial defects.

УДК 616 – 036.868.37.002 – 036.12] – 071.1(100)

Стешенко А.А.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПРОСНИКОВ EORTC QLQ - C30, EORTC QLQ - PAN28 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

В статье проанализированы результаты оценки качества жизни 68 больных хроническим панкреатитом в отдаленном периоде после хирургического лечения, распределенных на две группы. В первую группу включены 49 (72,1%) пациентов, которым выполнялась разработанная паренхимосохраняющая операция. Во вторую группу включены 19 (27,9%) больных, которым выполнены стандартные резекционные вмешательства (операции Бегера, Фрея, пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция). Средний возраст составил 52 года. Мужчин было 53 (77,9%), женщин — 15 (22,1%). Качество жизни больных оценивалось с использованием международных опросников: Европейской организации по изучению и лечению рака EORTC – опросник QLQ - C30 V.3 – общий опросник и QLQ - PAN28 – частный опросник. Материалы проведенного исследования качества жизни у больных хроническим панкреатитом после разных типов хирургического лечения по всем шкалам EORTC QLQ – C30 V3.0 и EORTC QLQ – PAN28 показали достоверно более высокое качество жизни в отдаленном периоде в группе больных после паренхимосохраняющей операции, что подтверждает ее эффективность.

Ключевые слова: хронический панкреатит, хирургическое лечение, качество жизни.

В настоящее время стандартом оценки эффективности консервативного и/или оперативного лечения различных заболеваний является обязательное определение качества жизни больного после полученного вида терапии [4, 5]. Рядом авторов в качестве общего опросника оценки качества жизни (КЖ) у больных хроническим панкреатитом (ХП) рекомендовано использование общего международного опросника MOS SF-36 [2, 3, 5]. Его значимость обусловлена возможностью оценивания КЖ у респондентов с разными нозологическими формами и сравнением его показателей с таковыми у здоровых лиц. По данным большинства зарубежных исследований, больным ХП рекомендовано использовать комбинацию общего опросника EORTC QLQ-C30 и специфического (частного) EORTC QLQ - PAN26 [9, 11, 12, 13]. Изначально PAN26 был разработан для больных раком поджелудочной железы (ПЖ), поэтому в последние пять лет этот опросник был заменен на EORTC QLQ - PAN28, разрабатываемый конкретно для больных ХП [9, 14, 15].

Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC) была основана в 1962 как международная организация. В 1980 году этой организацией была инициировано исследование по изучению качества жизни (QL), и с 1986 года введена программа по развитию и интеграции крупномасштабных клинических исследований с участием разработчиков разных специальностей.

В настоящее время для оценки качества жизни у больных хроническим панкреатитом широкое распространение получило использование шкал общего опросника EORTC QLQ - C30 V3.0 определяющее его высокую эффективность [6, 8, 10]. Его применение не требует согласительных документов, так как все исследования по разработке завершены, полностью

оформлены адаптированные русскоязычные варианты опросника, а также методы расчета и оценки данных (2000 г).

Интервьюирование пациентов проводится при непосредственной беседе путем самостоятельного заполнения опросника пациентом. Заполнение опросника PAN28 на данном этапе его разработки в неанглоязычных странах должно проводиться только в присутствии интервьюера, который по ходу заполнения помогает пациенту, не владеющему английским языком, понять значение вопросов. Это связано с тем, что официальных переведенных версий этого опросника пока не существует. Процесс многоязычного перевода будет проводиться только QL-отделом центра EORTC. Использование специфического опросника PAN28 в исследованиях возможно только после официального оформления договора с центром QL EORTC [1, 7, 15].

Цель исследования

Оценить результаты изучения качества жизни интервьюированных в отдаленном периоде после хирургического лечения по поводу хронического панкреатита с использованием общего опросника EORTC QLQ - C30 и частного EORTC QLQ - PAN28.

Материалы и методы исследования

В работе проанализированы результаты хирургического лечения 68 больных хроническим панкреатитом в отдаленном периоде до 5 лет. Все больные распределены на две группы. В первую группу включены 49 (72,1%) пациентов, которым выполнялась разработанная в клинике паренхимосохраняющая операция. Во вторую группу включены 19 (27,9%) больных, которым выполнены стандартные резекционные вмешательства (операции Бегера, Фрея, пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция). Средний возраст составил 52 года. Мужчин бы-

ло 53 (77,9%), женщин — 15 (22,1%).

Распределение по формам ХП (калькулезный, псевдотуморозный, фиброзно-кистозный, фиброзно-дегенеративный) выполнялось по классификации А.А. Шалимова и соавт. (1997).

У 49 (72,1%) больных первой группы выполнена разработанная в клинике и защищенная патентом Украины паренхимосохраняющая операция: продольная тотальная панкреатовирсунгодуюденопапиллотомия с формированием продольного панкреатикоеюнодуюденоанастомоза на короткой петле по Ру либо в виде изолированного анастомоза (рис.1). Мужчин было 43, женщин — 6, возраст больных — от 18 до 63 лет.

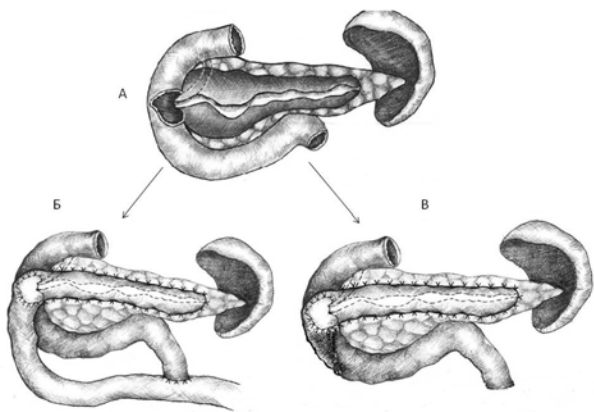


Рис.1. Продольная тотальная панкреатовирсунгодуюденопапиллотомия (А) с продольной панкреатикоеюнодуюденостомией на короткой петле по Ру (Б) либо в виде изолированного анастомоза (В).

Диаметр вирсунгова протока от 4 до 8 мм определялся у 24 (48,9%) больных, от 9 до 12 мм — у 25 (51,1%). Билиарная гипертензия наблюдалась у 14 (28,6%) пациентов, при этом диаметр общего желчного протока до 15 мм был у 11 пациентов, 15-20 мм — у 3, механическая желтуха (показатели общего билирубина крови более 20 мкмоль/л) определялась у 7. Тяжелый болевой синдром наблюдался у всех больных. Панкреатогенный диабет легкой и средней степени отмечался у 23 (46,9%) пациентов, выраженная внешнесекреторная недостаточность ПЖ — у 34 (69,4%). В Запорожском институте клинической патологии гистологическими и иммуногистохимическими методами у всех больных проведено исследование сегментов тканей ПЖ, взятых из области головки, тела и хвоста.

Во второй группе — у 19 (27,9%) больных, выполнялись стандартные резекционные вмешательства: операция Бегера — у 6 (31,6%), операция Фрея — у 7 (36,8%), пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция — у 6 (31,6%). Показатели общего билирубина, диаметр вирсунгова протока были сопоставимыми с данными первой группы.

Для оценки эндокринной функции поджелудочной железы (ПЖ) определялись — гликозилированный гемоглобин, С-пептид, эндогенный инсулин, тест толерантности к глюкозе; для

оценки экзокринной функции — панкреатическая эластаза-1 кала; также определялись — паратгормон, онкомаркер СА — 19-9, иммуноглобулин G; выполнялись КТ, УЗИ, ФЭГДС, рентгеноскопия с пассажем бария.

Качество жизни больных оценивалось с использованием международных опросников: Европейской организации по изучению и лечению рака EORTC — опросник QLQ - C30 V.3 — общий опросник и QLQ - PAN28 — частный опросник.

Результаты и их обсуждение

В первой группе (n = 49) летальных исходов после операций не было. У 4 (8,1%) больных наблюдалось осложнение — кровотечение из зоны панкреатикоеюноанастомоза, потребовавшее релапаротомии. В течение первых 6 - 12 месяцев после операции размеры ранее увеличенной головки поджелудочной железы, по данным КТ, прогрессивно уменьшались и у 46 (93,8%) пациентов пришли к норме (d = 29-31 мм). Проявления панкреатогенного диабета легкой степени через 3 года после операции оставались у 6 (12,2%) больных, до операции — были у 23 (46,9%) (P<0,05). Только 9 (18,4%) пациентов продолжали принимать ферментные препараты в виде заместительной терапии, до операции их было 34 (69,4%) (P<0,05).

Во второй группе (n = 19) умер 1 (5,3%) больной после пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции (несостоятельность панкреатоеюноанастомоза), еще у 2 (10,5%) — было кровотечение из зоны панкреатоеюноанастомоза, что потребовало релапаротомии (после операции Бегера — у 1, Фрея — у 1). В отдаленном периоде (до 5 лет) абдоминальная боль прекратилась у больных после пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции и операции Бегера, но у всех наблюдалась внешнесекреторная недостаточность и проявления панкреатогенного диабета. После операции Фрея болевой синдром оставался у 6 (31,6%) (P<0,05), экзокринная недостаточность — у 5 (26,3%) (P<0,05), эндокринная недостаточность у 6 (31,6%) пациентов (P<0,05).

Для оценки качества жизни после оперативных вмешательств использовался общий опросник EORTC QLQ - C30 V.3, включающий 30 вопросов, собранных в 5 функциональных шкал, 3 симптоматические шкалы, шкалу глобального статуса здоровья и 6 отдельных показателей, при этом ни один из пунктов опросника не повторяется дважды в разных шкалах. Все шкалы и отдельные показатели оцениваются в пределах от 0 до 100. В функциональных шкалах и шкале глобального статуса здоровья более высокий показатель означает более высокий уровень здоровья или функции, а в симптоматических шкалах более высокий уровень показателей соответствует более высокому уровню симптоматики проблемы.

Сравнительная оценка качества жизни боль-

ных хроническим панкреатитом после операции с использованием данного опросника представлена в таблице 1.

При оценке шкалы глобального статуса здоровья отмечалось достоверно более высокое

удовлетворение пациентов от своего здоровья – 70,525 в группе после паренхимосохраняющих операций ($P<0,05$), в отличие от пациентов, перенесших резекционные вмешательства – 62,85.

Таблица 1.
Сравнительная таблица оценки качества жизни в группах больных хроническим панкреатитом после операций в отдаленном периоде (5 лет), по данным общего опросника EORTC QLQ - C30 V.3.

	Паренхимосохраняющие операции		Резекционные операции		p*
	n	среднее значение	n	среднее значение	
GHS/QI Глобальный статус здоровья	49	70,525	19	62,85	0,3234
Функциональные шкалы					
PF2 Физическое функционирование	49	69,4	19	59,725	0,1415
RF2 Роль в функционировании	49	79,7	19	68,15	0,1742
EF Эмоциональное функционирование	49	90,075	19	71,3125	0,4171
CF Когнитивное функционирование	49	84,075	19	76,4875	0,2561
SF Социальное функционирование	49	84,9125	19	68,9	0,4346
Симптоматические шкалы и отдельные показатели					
FA Усталость (10,12,18)/3	49	22,875	19	29,125	0,6574
NV Тошнота и Рвота (14,15)/3	49	13,1625	19	29,8125	0,5132
PA Боль (9,19)/3	49	18,7125	19	30,5125	0,6035
DY Одышка (8)/3	49	14,5625	19	22,8875	0,0968
SL Бессонница (11)/3	49	18,7125	19	35,3625	0,1657
AP Снижение аппетита (13)/3	49	18,7125	19	41,6125	0,657
CO Запор (16)/3	49	16,625	19	24,95	0,2533
DI Диарея (17)/3	49	16,6375	19	39,5375	0,0976
FI Финансовые трудности (28)/3	49	14,55	19	47,8625	0,7758

* U Mann Whitney test

По результатам показателей максимальная разница наблюдалась в функциональных шкалах эмоционального функционирования: 90,075 для первой группы и 71,3125 - для второй ($P<0,05$), а также в шкале социального функционирования соответственно – 84,9125 и – 68,9 ($P<0,05$), что отражало только незначительное проявление дискомфорта либо неудобств в группе после паренхимосохраняющих операций. Такие данные соотносились с показателями симптоматических шкал и по отдельным показателям. Так, при оценке шкалы боли для больных, перенесших паренхимосохраняющую операцию, показатель составил - 18,7125 ($P<0,05$), а для группы после резекционных операций – 30,5125. Оценивая шкалы отдельных показателей, можно проследить отражение прогрессирования экзокринной недостаточности ПЖ в группе после резекционных операций: так показатель шкалы «диарея» составил – 39,5375, что отвечает более высокому проявлению признака, чем в группе после паренхимосохраняющих операций – 16,6375 ($P<0,05$). Оценка данных шкалы снижения аппетита определяла более высокий показатель в группе пациентов, перенесших резекционные операции, – 41,6125, что, вероятно, было связано с рядом ограничений в послеоперационном периоде; показатель в первой группе составил – 18,7125 ($P<0,05$).

Качество жизни больных ХП после паренхимосохраняющих и резекционных вмешательств изучено также при помощи специального опросника QLQ - PAN28, созданного только для данного заболевания (согласительный договор с Mr Colin Johnson, Southampton, U K подписан в 2013).

Данный опросник разрабатывается на основе ранее созданного PAN 26. PAN28 является частным опросником для больных хроническим панкреатитом и включает 28 вопросов, собранных в восемь шкал, с учетом, что основным этиологическим фактором ХП является алкоголь (в опросник включены вопросы, касающиеся отношения пациентов к употреблению алкоголя как до операции, так и после операции). Согласно инструкции алгоритма расчета, все 26 вопросов собраны в шкалы: панкреатическая боль (Pancreatic pain), симптомы нарушения пищеварения (Digestive symptoms), симптомы усиленной перистальтики (Altered bowel habit), «гепатические» симптомы (Hepatic), шкала общего отношения к своему телу (Body image), шкала активности (Activity), шкала удовлетворенности от полученного лечения (Satisfaction with health care), шкала половой активности (Sexuality). Учитывая активную разработку данного опросника, протоколом расчета разрешено формировать дополнительные шкалы, исходя из общей инструкции QLQ - C30 и PAN28. Нами сформирована дополнительная шкала отношения пациентов к приему алкоголя (9-я) с линейной трансформацией расчета. Эта шкала формируется из двух вопросов (49 и 50, которые окончательно формируют 28 вопросов PAN28): сложность исключения алкоголя и степень желания отказа от приема алкоголя, что формирует интегральный показатель перекрестных вариантов ответов. Для первых пяти (симптоматических) шкал более высокий показатель определяет худшее качество жизни. Для этих шкал, а также для шкалы удовлетворения от лечения используется линейная трансформация стандартного

предварительного расчет, формируя ранги от 0 до 100.

Показатели шкалы половой активности рассчитываются таким образом, что более высокий показатель отображает лучшую функцию.

При анализе показателей (таблица 2) по шкале панкреатической боли, которая включает четыре вопроса с детализацией болевого синдрома, отмечалась достоверная разница баллов: первая группа пациентов (после паренхимосохраняющей операции) – 7,114, вторая группа (пациенты после резекционной операции) – 34,615 ($P<0,05$), что свидетельствовало о практическом отсутствии болевого синдрома у больных после паренхимосохраняющих операций в отдаленном периоде. В шкалу оценки симптомов нарушения пищеварения входят шесть вопросов, касающихся изменения характера пита-

ния, дискомфорта при принятии определенного вида продуктов, диспепсии: первая группа – 17,414, вторая группа – 33 ($P<0,05$), что указывало на выраженное прогрессирование внешне-секреторной дисфункции ПЖ после резекционных операций. Среднее значение показателей шкалы усиленной перистальтики у больных первой группы – 21,4; второй – 28,915 ($P<0,05$); по шкале половой активности соответственно – 19,014 и 21,952 ($P<0,05$). Существенные различия отмечались при оценке шкалы удовлетворения от полученного лечения: после паренхимосохраняющих операций показатель составил – 57,446, у больных второй группы – 38,557 ($P<0,05$). При оценке отношения пациентов к приему алкоголя также отмечалась достоверная разница в группах: первая группа – 29,559, вторая – 31,547 ($P<0,05$).

Таблица 2.

Сравнительная таблица оценки качества жизни в группах больных хроническим панкреатитом после операций в отдаленном периоде (5 лет) на основе опросника EORTC QLQ - PAN28.

	Паренхимосохраняющие операции		Резекционные операции		p*
	n	Среднее значение	n	Среднее значение	
Pancreatic pain- Панкреатическая боль	49	7,114	19	34,615	0,165414
Digestive symptoms - Симптомы нарушения пищеварения	49	17,414	19	33	0,233083
Altered bowel habit- Симптомы усиленной перистальтики	49	21,4	19	28,915	0,428571
Hepatic - «гепатические» симптомы	49	19,014	19	27,152	0,387218
Body image - шкала общего отношения к своему телу	49	14,257	19	22,768	0,387218
Activity- шкала активности	49	22,585	19	32,863	0,327068
Sat HC- шкала удовлетворения от полученного лечения	49	57,446	19	38,557	0,635875
Sexuality- шкала половой активности	49	19,014	19	21,952	0,424812
Forming Scale (Alcohol)- шкала отношения пациентов к приему алкоголя	49	29,559	19	31,547	0,464554

* U Mann Whitney test

Материалы проведенного исследования качества жизни у больных хроническим панкреатитом после разных типов хирургического лечения на основе современных международных опросников последней генерации (EORTC QLQ – C30 V3.0, EORTC QLQ – PAN28) подтверждают эффективность паренхимосохраняющих операций, сберегающих функциональный резерв поджелудочной железы (экзо-, эндокринная функции). В то же время, резекционные вмешательства, удаляя часть паренхимы поджелудочной железы, усугубляют ее функциональную недостаточность.

Выводы

1. Качество жизни больных хроническим панкреатитом в отдаленном периоде после предложенной паренхимосохраняющей операции по всем шкалам международных опросников EORTC QLQ - C30 V.3, EORTC QLQ - PAN28 достоверно лучше в сравнении с оперативными вмешательствами резекционного типа.

2. Использование общего опросника EORTC QLQ - C30 с симптоматическими шкалами и отдельными показателями в сочетании с частным опросником EORTC QLQ - PAN28 является наиболее оптимальным методом оценки качества

жизни у больных хроническим панкреатитом.

3. Разработанная паренхимосохраняющая операция является методом выбора в хирургии хронического панкреатита с панкреатической и билиарной протоковой гипертензией и по ряду позиций может рассматриваться как возможная альтернатива резекционным вмешательствам (операции Бегера, Фрея, панкреатодуоденальная резекция).

Литература

1. Солодовников А.Г. Модуль PAN-26 опросника QLQ-C30 (EORTC) для оценки качества жизни у больных с хроническим панкреатитом / А.Г. Солодовников, С.Ю. Алферов // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы 60 межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов Екатеринбург, 2005г. : Изд-во УГМА, 2005. – С. 341-343.
2. Фещенко Ю.И. Процедура адаптации международного опросника качества жизни MOS SF-36 в Украине. Опыт применения у больных бронхиальной астмой / Ю.И. Фещенко // Украинский пульмонологический журнал. – 2002. – №3. – С.9-11.
3. Хабилова Н.Г. Особенности качества жизни у больных хроническим панкреатитом с избыточной массой тела / Н.Г. Хабилова // ДонНМУ Университетская клиника. – 2008. – Т.4, №2. – С. 77-79.
4. Ширинская Н.В. Психологический статус и оценка качества жизни у больных хроническим панкреатитом / Н.В. Ширинская, А.Е. Росляков // Вестник Клуба панкреатологов. – 2009. – №1. – С. 79-82.
5. Beger H.G. Diseases of the Pancreas / H.G. Beger, S. Matsuno, J.L. Cameron. – Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2008. – 905 p.
6. Fayers P.M. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition) / P.M. Fayers, N.K. Aaronson, K. Bjordal, M. Groenvold, D. Curran, A.

- Bottomley on behalf of the EORTC Quality of Life Group. Brussels. – EORTC, 2001.
7. Fitzsimmons D. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26 / D. Fitzsimmons, S. Kahl, G. Butturini, M. van Wyk [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2005. – №100. – P. 918-926.
 8. Pezzilli R. Quality of life in patients with chronic pancreatitis / R. Pezzilli, A.M. Morselli Labate, R. Ceciliato Frulloni L. [et al.] // Dig Liver Dis. – 2005. – V. 37. – P. 181-189.
 9. Takayuki A. Long-term Outcomes after Frey's Procedure for Chronic Pancreatitis With an Inflammatory Mass of the Pancreatic Head with Special reference to Locoregional Complications / A. Takayuki, U. Eiji, M. Akira [et al.] // J Nippon Med Sch. – 2013. – №80. – P. 148-154.
 10. Wehler M. Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis / M. Wehler, R. Nichterlein, B. Fischer [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2004. – V. 99. – P. 138-146.
 11. Mokrowiecka A. Clinical, emotional and social factors associated with quality of life in chronic pancreatitis / A. Mokrowiecka, D. Pinowski, E. Malecka-Panas, C. D. Johnson // Pancreatol. – 2010. – №10. – P. 39-46.
 12. Koller Michael. Translation procedures for standardised quality of life questionnaires: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) approach / Michael Koller, Aaronson, K. Neil [et al.] // European Journal of Cancer. – 2007. – №43. – P. 1810-1820.
 13. Johnson C.D. Quality of life after pancreatectomy / C.D. Johnson, F. Howse, D. Fitzsimmons, S. Harris, [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2007. – №14. – P. 750-751.
 14. Johnson C.D. Combined scaling of the responses of patients with pancreatic disease to the Eortc Qlq C30 and Qlq Pan26 / C.D. Johnson, P. Roussou, S. Harris, R. Pickering // Pancreas. – 2006. – №33. – P. 472.
 15. Johnson C.D. Quality of life after surgery for chronic pancreatitis / C.D. Johnson, D. Fitzsimmons // Pancreatol. – 2006. – №5. – P. 497-498.

Реферат

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ОПИТУВАЛЬНИКІВ EORTC QLQ - C30, EORTC QLQ - PAN28 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Стещенко А.О.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хірургічне лікування, якість життя.

У статті проаналізовано результати оцінки якості життя 68 хворих на хронічний панкреатит у віддаленому періоді після хірургічного лікування, розподілених на дві групи. У першу групу включені 49 (72,1 %) пацієнтів, яким виконувалася розроблена паренхімозберігаюча операція. У другу групу увійшли 19 (27,9%) хворих, яким виконані стандартні резекційні втручання (операції Бегера, Фрея, пілорозберігаюча панкреатодуоденальна резекція). Середній вік склав 52 роки. Чоловіків було 53 (77,9 %), жінок - 15 (22,1 %). Якість життя хворих оцінювалася з використанням міжнародних опитувальників EORTC QLQ - C30 V.3 (загальна версія) та QLQ - PAN28 - специфічна версія для хронічного панкреатиту. Матеріали проведеного дослідження якості життя у хворих на хронічний панкреатит після різних типів хірургічного лікування за всіма шкалами EORTC QLQ - C30 V3.0 і EORTC QLQ - PAN28 показали достовірно більш високу якість життя у віддаленому періоді в групі хворих після паренхімозберігаючих операцій, що підтверджує її ефективність.

Summary

EVALUATING QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AFTER SURGICAL TREATMENT BY QUESTIONNAIRES EORTC QLQ - C30, EORTC QLQ - PAN28

Steshenko A.A.

Keywords: chronic pancreatitis, surgical treatment, quality of life.

Introduction: The clinical evaluation of the benefits of surgery treatments for chronic pancreatitis should include the assessment of patient activity, emotional activities, and well-being. Health-related quality of life is becoming a major issue in the evaluation of patients with chronic or difficult diseases where the aim of the intervention is to keep patients either symptom-free, to reduce the discomfort caused by the disease.

In this article we present the study on evaluating quality of life in patients with chronic pancreatitis after parenchymapreserving operations.

Objective. The aim of the study is to assess quality of life in patients with chronic pfncreatitis who underwent parenchymapreserving operations versus resected methods of surgery by common questionnaire EORTC QLQ - C30 and private EORTC QLQ - PAN28.

Materials and Methods. We analyzed the results of surgical treatment in 68 patients with chronic pancreatitis in the late period of 5 years follow up the surgery. All patients were divided into two groups. The first group included 49 (72.1%) patients who underwent parenchyma preserving operations. The second group included 19 (27.9%) patients who underwent standard resection intervention (Beger procedure, Frey procedure, pyloruspreserving pancreatoduodenectomy). The average age was 52 years. There were 53 males (77.9%) and 15 (22.1%) women.

Quality of life was assessed by the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN28 forms.

The patients were interviewed by direct conversation according patient self-report questionnaire. Filling in the questionnaire PAN28 at this stage in non-English speaking countries should only be conducted in the presence of the interviewer, who helps the patient, who does not know English language, to understand the meaning of questions. This is due to the fact that the official translated version of the questionnaire is not there yet. The process multilingual translation will be carried out only QL-center department EORTC. The use of a specific questionnaire PAN28 in research is only possible after the official registration of the contract with the center QL EORTC.

Results: The study groups were homogeneous with respect to age, gender, preoperative and intraoperative factors, and complications.

Quality of life in patients with chronic pancreatitis after different types of surgery for all scales of EORTC QLQ - C30 V3.0 and EORTC QLQ - PAN28 showed significantly better quality of life in the long term follow

up period in patients underwent parenchymapreserving operations, confirming its effectiveness.

Conclusions. Quality of life in patients with chronic pancreatitis in the remote term follow up after parenchymapreserving surgery, on all the scales of international questionnaires EORTC QLQ - C30 V.3, EORTC QLQ - PAN28, was significantly better compared to surgical interventions as resection methods. Parenchymapreserving surgery is the treatment of choice for chronic pancreatitis with pancreatic and biliary ductal hypertension and can be considered as a possible alternative to resection surgery (Beger procedure, Frey procedure, pyloruspreserving pancreatoduodenectomy).

УДК:617-002.3:616.5-002:576.8.097.29:616-079:616-08:615

Умеров Э.Э.

ИЗМЕНЕНИЕ МАРКЕРОВ ЭНДОТОКСИКОЗА У БОЛЬНЫХ С ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ И ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ РАНАМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА НА ФОНЕ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им.С.И. Георгиевского», г. Симферополь

В статье проанализированы изменения маркеров эндогенной интоксикации у больных с трофическими язвами и гнойно-некротическими ранами нижних конечностей различного генеза на фоне местной терапии. Биохимические исследования проведены у 114 больных с трофическими язвами и гнойно-некротическими ранами при хронической артериальной и венозной недостаточности и сахарном диабете, составивших три клинических группы. При проведении курса лечения каждая клиническая группа была разделена на подгруппы, в которых использовалась стандартная местная терапия и перевязочный материал с антибактериальными свойствами. В качестве маркеров эндотоксикоза спектрофотометрически исследовали уровни среднемолекулярных пептидов. В процессе лечения отмечено снижение показателей эндогенной интоксикации во всех клинических группах больных. Однако у больных, которым применяли стандартную местную терапию, процесс стабилизации этих показателей носил менее выраженный характер. В то же время, включение в базисную местную терапию перевязочного материала с антибактериальными свойствами позволило существенно снизить уровень эндогенной интоксикации уже в ранние сроки лечения. В свою очередь это обстоятельство способствовало ускорению выздоровления больных и сокращению сроков лечения.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, трофические язвы, местное лечение

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГУ «КГМУ им. С.И. Георгиевского» в рамках научной тематики кафедры хирургии № 2. Шифр темы: 05/12, № Государственной регистрации: 0112U003087.

Вступление

Термин «трофическая язва» широко распространен в медицине, носит собирательный характер и не имеет регистра в международной классификации болезней [2,8]. Трофическая язва (ТЯ) или длительно незаживающая рана, как правило, возникает у пациентов с нарушениями трофики и иннервации кожи, обусловленными различными патологическими процессами: хроническими нарушениями артериального (ХАН) и венозного кровообращения (ХВН), микроангиопатией при сахарном диабете (СД). Высокая распространенность длительно незаживающих ран приходится на экономически развитые страны. В США хроническими язвами различной этиологии страдают до 6,5 миллионов пациентов [2,3,6]. Частота заболевания в России и Западной Европе составляет от 1 до 4% населения и остается неизменной многие годы [2,3]. Среди российских граждан насчитывается более 2,5 миллионов пациентов с трофическими язвами нижних конечностей [2,8].

В последние десятилетия, достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов основных фаз нормального и осложненного раневого процесса [2], а современ-

ные взгляды на лечение гнойных ран базируются на сформированных в последние годы представлениях, что все раны независимо от их происхождения и локализации, развиваются по единым биологическим законам [5]. В тоже время на заживление ран любой этиологии значительное влияние оказывает эндогенная интоксикация [9]. Патогенез эндогенной интоксикации (ЭИ) при гнойно-воспалительных хирургических заболеваниях сложен. В основе ЭИ лежит интенсивное поступление из очага воспаления и деструкции в системы циркуляции (кровь, лимфу, интерстициальную жидкость) в высоких концентрациях продуктов патологического метаболизма, экзо- и эндотоксинов, продуктов жизнедеятельности и деградациии бактерий, ферментов, биологически активных веществ, продуктов клеточной и белковой деградациии [5]. Объективная оценка тяжести синдрома ЭИ возможна при комплексном изучении маркеров, характеризующих это общепатологическое состояние с применением интегральных диагностических показателей и индексов [4]. Общепринятыми универсальными маркерами ЭИ являются среднемолекулярные пептиды (СМО), используемые как критерий оценки тяжести, динамики, прогноза течения болезни, адекватности проводимого

лечения [11]. Понятие СМО обозначает гетерогенный набор веществ преимущественно пептидной природы с молекулярной массой в диапазоне 300–5000Да. Чаще всего СМО характеризуются высоким содержанием дикарбоновых аминокислот, лизина и глицина при сравнительно низком содержании ароматических аминокислот. СМО образуются в поврежденных тканях в процессе протеолиза, а также в самой плазме при выходе в кровь протеолитических ферментов. Оптическая плотность при длинах волн 260нм характерна для пептидов с неароматическими аминокислотами и 280нм для пептидов с ароматическими аминокислотами [1].

Цель исследования

Определение изменений показателя эндогенной интоксикации - среднемолекулярных пептидов плазмы крови у больных с гнойно-некротическими ранами нижних конечностей различного генеза на фоне проводимой местной терапии.

Материал и методы

Биохимические исследования проведены у 114 больных, составивших три группы. Эти группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности заболевания и степени тяжести воспалительного процесса. Первую (I), составили 32 пациента с ТЯ на фоне ХАН при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей. Вторую (II) группу составили 44 пациента с ТЯ при ХВН. Третью (III) составили 38 пациентов с ТЯ при СД. Эти клинические группы составили пациенты, проходившие лечение на клинических базах ГУ «КГМУ имени С.И. Георгиевского», в г. Симферополь. При проведении курса лечения каждая клиническая группа была разделена на подгруппы: первая на IA и IB, вторая на IIA и IIB и третья на IIIA и IIIB.

Подгруппы, в которых применялась стандартная местная терапия, составили IB, IIB и IIIB. В IA, IIA и IIIA подгруппе пациентов для местной терапии применялся перевязочный материал (ПМ) с антибактериальными свойствами [10]. Материалом для исследований служила сыворотка крови больных, полученная общепризнанным способом при поступлении, через 7 и 14 суток от начала лечения. Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и давал информированное согласие на участие в исследовании. Контролем служила группа практически здоровых лиц (10 чел.).

Для оценки ЭИ определяли СМО, которые оценивали по спектру поглощения в ультрафиолете безбелковых фракций плазмы или сыворотки крови [7]. Сывороточные белки осаждали добавлением к образцам плазмы или сыворотки крови 15% трихлоруксусной кислоты (ТХУ) при соотношении объемов плазмы и ТХУ - 2:1 с последующим центрифугированием. Супернатант разбавляли дистиллированной водой в 20 раз и исследовали оптическую плотность полученного раствора в интервале длин волн 250 – 300 нм с интервалом 10 нм с использованием спектрофотометра СФ-46 (ЛОМО, Россия). Количество СМО оценивали по поглощению при длине волны 260 и 280 нм.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0. Результаты исследований представлены в виде $M \pm m$, различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Динамика изменения показателей уровня ЭИ представлена в таблице.

Таблица
Показатели эндогенной интоксикации у больных с трофическими язвами и гнойно-некротическими ранами на фоне местной терапии

Группа больных	Подгруппа больных	n	Сроки наблюдения	Уровень СМО 260 нм	Уровень СМО 280 нм
ХАН (I)	IA	18	1 сутки	0,112±0,008	0,202±0,015
			7 сутки	0,096±0,007	0,173±0,013
			14 сутки	0,064±0,005*	0,129±0,009*
	IB	14	1 сутки	0,107±0,008	0,199±0,014
			7 сутки	0,091±0,006	0,172±0,012
			14 сутки	0,078±0,005*	0,149±0,010*
ХВН (II)	IIA	24	1 сутки	0,104±0,008	0,188±0,014
			7 сутки	0,087±0,006	0,162±0,011
			14 сутки	0,062±0,005*	0,127±0,008*
	IIB	20	1 сутки	0,107±0,009	0,194±0,014
			7 сутки	0,089±0,006	0,167±0,012
			14 сутки	0,076±0,006*	0,145±0,009*
СД (III)	IIIA	22	1 сутки	0,100±0,007	0,197±0,016
			7 сутки	0,085±0,006	0,165±0,012
			14 сутки	0,062±0,005*	0,128±0,008*
	IIIB	16	1 сутки	0,102±0,007	0,194±0,014
			7 сутки	0,088±0,006	0,167±0,011
			14 сутки	0,075±0,005*	0,146±0,009*
Контроль		10		0,059±0,004	0,126±0,0055

Примечание: * - в сравниваемых группах различия достоверны по сравнению с результатами лечения на 7 сутки ($p < 0,05$) - в динамике лечения внутри подгрупп различия достоверны на 7 и 14 сутки по сравнению с показателями при поступлении ($p < 0,05$)

Проведенные исследования позволили под- твердить наличие эндотоксемии во всех группах

больных с ТЯ и гнойно-некротическими ранами, которая является одной из составных частей синдрома ЭИ. Было установлено, что начальный фон показателей ЭИ был значительно повышен во всех группах больных практически в два раза по отношению к контролю, что очевидно обусловлено длительностью и тяжестью заболевания, ослаблением защитных механизмов организма. В процессе лечения отмечено снижение показателей ЭИ также во всех клинических группах больных. Однако у больных, которым применяли стандартную местную терапию, процесс стабилизации этих показателей носил менее выраженный характер. Динамика уменьшения явлений ЭИ прослеживалась уже начиная с 7 суток местной терапии во всех трех группах больных, и носила более выраженный характер к 14 суткам. Так, во всех трех подгруппах больных, у которых для местной терапии применяли ПМ с антибактериальными свойствами, к 14 суткам отмечено существенное снижение уровней СМО (260 нм) по отношению к начальному фоновому: на 43% при ХАН ($0,112 \pm 0,008$ против $0,064 \pm 0,005$), на 40% при ХВН ($0,104 \pm 0,008$ против $0,062 \pm 0,005$) и на 38% при СД ($0,100 \pm 0,007$ против $0,062 \pm 0,005$). В то же время у больных, которым применяли стандартную местную терапию, это снижение носило менее выраженный характер: на 27% при ХАН ($0,107 \pm 0,008$ против $0,078 \pm 0,005$), на 29% при ХВН ($0,107 \pm 0,009$ против $0,076 \pm 0,006$) и на 27% при СД ($0,102 \pm 0,007$ против $0,075 \pm 0,005$). Аналогичные тенденции наблюдались и при исследовании СМО (280 нм). Так, у больных, у которых для местной терапии применяли ПМ с антибактериальными свойствами, к 14 суткам отмечено снижение уровней СМО (280 нм) по отношению к начальному фоновому: на 36% при ХАН ($0,202 \pm 0,015$ против $0,129 \pm 0,009$) на 33% при ХВН ($0,188 \pm 0,014$ против $0,127 \pm 0,008$) и на 35% при СД ($0,197 \pm 0,016$ против $0,128 \pm 0,008$). У больных же, которым применяли стандартную местную терапию, это снижение носило менее выраженный характер, а именно около 25% как, при ХАН ($0,199 \pm 0,014$ против $0,149 \pm 0,010$), так и при ХВН ($0,194 \pm 0,014$ против $0,145 \pm 0,009$) и при СД ($0,194 \pm 0,014$ против $0,146 \pm 0,009$). При этом во всех клинических группах к 14 суткам показатели ЭИ так и не достигли уровня контроля (нормы). Эти данные свидетельствуют о том, что выраженные структурно-метаболические изменения в организме больных с ТЯ и гнойно-некротическими ранами различного генеза пол-

ностью не купируются к этому сроку. В тоже время, включение в базисную местную терапию ПМ с антибактериальными свойствами позволило существенно снизить уровень ЭИ уже в ранние сроки лечения. В свою очередь это обстоятельство способствовало ускорению выздоровления больных и сокращению сроков лечения.

Выводы

Применение ПМ с антибактериальными свойствами в комплексном лечении больных с гнойно-некротическими ранами и ТЯ нижних конечностей позволяет быстрее купировать проявления воспалительного процесса за счет снижения уровня ЭИ. Это позволяет рекомендовать включение ПМ с антибактериальными свойствами в комплексное лечение больных с гнойно-некротическими ранами и ТЯ нижних конечностей.

Литература

1. Бородин Ю.И. Раневое покрытие «Литопласт» и лечение термических ожогов кожи с позиций экспериментальной лимфологии / Ю.И. Борисов, Н.П. Бгатов // Успехи наук о жизни. – 2009. – №1. – С.31-51.
2. Винник Ю.С. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран / Ю.С. Винник, А.Б. Салмина, А.И. Дробушевская [и др.] // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, №3. – С.101-110.
3. Гавриленко А. В. Использование фибробластов и кератиноцитов в комплексном лечении венозных трофических язв / А. В. Гавриленко, О. В. Павлова, П. Е. Вахратьян // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2008. – № 10. – С. 25-28.
4. Гайворонская Т.В. Мониторинг маркеров эндогенной интоксикации и ее коррекция при экспериментальной гнойной ране / Т.В. Гайворонская, И.В. Чурилова, И.И. Павлюченко [и др.] // Кубанский медицинский вестник. – 2006. – №5-6. – С.47-51.
5. Гайворонская Т.В. Эндогенная интоксикация и состояние про- и антиоксидантной системы при лечении экспериментальной гнойной раны мягких тканей традиционным методом / Т.В. Гайворонская, С.К. Шафранова, А.С. Казарян, С.Р. Федосов // Кубанский медицинский вестник. – 2007. – №4-5. – С.55-59.
6. Кириенко А. И. Современные принципы лечения хронической венозной недостаточности / А. И. Кириенко, Р. А. Григорян, И. А. Золотухин // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 18-25.
7. Оболевский С.В. Диагностика стадии эндогенной интоксикации и дифференциальное применение методов эфферентной терапии / С.В. Оболевский, М.Я. Малахова, А.Л. Ершов // Вестник хирургии. – 1991. – №3. – С. 95-100.
8. Оболенский В.Н. Трофические язвы нижних конечностей – обзор проблемы / В.Н. Оболенский, Г.В. Родоман, В.Г. Никитин, М.А. Кареев // Хирургия. – 2009. – Т.17, №25. – С.1647-1662.
9. Олейник В.В. Эндогенная интоксикация при термомеханических повреждениях / В.В. Олейник // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – Т.12, №1. – С.17-20.
10. Пат. 63747 Україна, МПК (2011.01) A61L 15/00. Перфорована повязка для лікування гнійно-некротичних ран у хворих на цукровий діабет / І.І. Чонка, Е.Е. Умеров, А.І. Балабан - № u 2011 00777; заявл. 24.01.2011; опубл. 25.10.2011; Бюл. № 20.
11. Шогенова А.Р. Изменение маркера эндотоксикоза у больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области на фоне лазеротерапии / А.Р. Шогенова // Фундаментальные исследования. – 2004. – №1. – С.94-95.

Реферат

ЗМІНИ МАРКЕРІВ ЕНДОТОКСИКОЗУ У ХВОРИХ З ТРОФІЧНИМИ ВИРАЗКАМИ І ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИМИ РАНАМИ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ НА ТЛІ МІСЦЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Умеров Е.Е.

Ключові слова: ендогенна інтоксикація, трофічні виразки, місцеве лікування

У статті проаналізовано зміни маркерів ендогенної інтоксикації у хворих з трофічними виразками і гнійно - некротичними ранами нижніх кінцівок різного генезу на тлі місцевої терапії. Біохімічні дослідження проведені у 114 хворих з трофічними виразками і гнійно - некротичними ранами при хронічній артеріальній і венозній недостатності та цукровому діабеті, що склали три клінічних групи. При прове-

денні курсу лікування кожна клінічна група була розділена на підгрупи, в яких використовувалася стандартна місцева терапія і перев'язувальний матеріал з антибактеріальними властивостями. В якості маркерів ендотоксикозу спектрофотометрично досліджували рівні середньомолекулярних пептидів. У процесі лікування відмічено зниження показників ендогенної інтоксикації у всіх клінічних групах хворих. Проте у хворих, яким застосовували стандартну місцеву терапію, процес стабілізації цих показників носив менш виражений характер. Включення у базисну місцеву терапію перев'язувального матеріалу з антибактеріальними властивостями дозволило істотно знизити рівень ендогенної інтоксикації вже в ранні терміни лікування. У свою чергу ця обставина сприяла прискоренню одужання хворих і скороченню термінів лікування.

Summary

CHANGES IN MARKERS OF ENDOTOXICOSIS IN PATIENTS WITH TROPHIC ULCERS AND SUPPURATIVE-NECROTIC WOUNDS OF DIFFERENT ORIGIN IN THE COURSE OF LOCAL THERAPY

Umerov E.E.

Key words: endogenous intoxication, trophic ulcers, local therapy

Introduction. Modern approaches to the treatment of suppurative wounds are based on recently developed concepts that any wounds, irrespective of their origin and site, evolve according to unified biological principles. Meanwhile, healing of the wounds of different etiology is affected by endogenous intoxication. Generally accepted universal markers of endogenous intoxication are medium molecular weight peptides, used as the assessment criteria for severity, dynamics, prognosis of disease, and adequacy of treatment provided.

Objective. The research was aimed to estimate the changes in such endogenous intoxication indicator as medium molecular weight peptides of blood plasma in patients with suppurative necrotic wounds of different origin in lower extremities on the course of local therapy.

Materials and Methods. 114 patients with trophic ulcers and suppurative-necrotic wounds, having chronic arterial and venous insufficiency and diabetes mellitus were subjected to biochemical examinations. These patients composed three clinical groups. In the course of treatment every clinical group was divided into subgroups where standard local therapy and dressings with antibacterial properties were used. As the markers of endotoxemia, the levels of medium molecular weight peptides were analyzed.

Results. Studies conducted have detected the presence of endotoxemia, which is one of the integral parts of endogenous intoxication syndrome, in all of the groups of patients with trophic ulcers and suppurative-necrotic wounds. It has been determined that the initial level of endogenous intoxication indicators is significantly, even in two times, higher in all of the groups of patients compared with the control, which is apparently caused by the duration and severity of the disease and the weakening of the defense mechanisms of the organism. In the course of treatment, the reduction in endogenous intoxication indicators I also observed in all the clinical groups. However, the patients, who were receiving a standard local therapy, displayed a less pronounced stabilization process of these indicators. Dynamics of decrease in manifestations of endogenous intoxication was observed starting from the 7th day of the local therapy in all groups of the patients, and was more pronounced by the 14th day. However, the level of endogenous intoxication indicators in all the clinical groups still did not reach that in the control. This data indicates that considerable structural and metabolic changes in the organism of the patients with trophic ulcers and suppurative-necrotic wounds of different origin are not being completely arrested by this time. Meanwhile, incorporation of dressing with antibacterial properties to the basic local therapy enabled to reduce the endogenous intoxication level dramatically already at the early stages of treatment. This circumstance, in turn, promoted a more rapid recovery of the patients and a shortening of the treatment time.

Conclusions – Application of the dressing with antibacterial properties in a complex treatment of this type of patients enables a faster arrest of manifestations of inflammatory process due to reduction of endogenous intoxication level. This makes it reasonable to recommend its inclusion in the complex treatment of patients with trophic ulcers and suppurative-necrotic wounds of lower extremities.

Експериментальна медицина та морфологія

УДК: 616.742-089

Аветіков Д.С., Стебловський Д.В.

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНЕ ТА БІОМЕХАНІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПРОВЕДЕННЯ РОЗРІЗІВ У СОСКОПОДІБНІЙ ДІЛЯНЦІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Досвід сучасної естетичної хірургії обличчя, зокрема операцій щодо усунення інволюційного птозу обличчя за типом «face-leafing», у теперішній час потребує деталізації з метою оптимізації методик підйому та мобілізації шкірно-жирових клаптів та їх відшарування. Інтерес дослідників зумовлений зростанням кількості пацієнтів, яким показано оперативне усунення інволюційного птозу, і еволюцією сучасних хірургічних технологій. На основі проведених цілеспрямованих гістотопографічних та біомеханічних досліджень нами було обґрунтовано оптимальні методики розрізів при проведенні нижньої рітідектомії, що забезпечують хірургічні втручання із збереженням природних топографоанатомічних співвідношень тканин обличчя та шиї.

Ключові слова: рітідектомія, шкірно-жировий клапоть, соскоподібна ділянка, пластична деформація.

Робота є фрагментом ініціативної теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї: "Вроджені та набуті морфо-функціональні порушення зубо-щелепної системи, органів і тканин голови та шиї, їх діагностика, хірургічне та консервативне лікування" (№0111U006301).

Вступ

Значне зростання кількості хворих з вродженими та набутими дефектами і деформаціями тканин щелепно-лицевої ділянки, що потребують корекції зовнішності, обумовлює бурхливий розвиток пластичної реконструктивно-відновлювальної хірургії.

Досвід сучасної естетичної хірургії обличчя, зокрема, операцій щодо усунення інволюційного птозу обличчя за типом «face-leafing», у теперішній час потребує деталізації з метою оптимізації методик підйому та мобілізації шкірно-жирових клаптів та їх відшарування [2,5,7]. Інтерес дослідників зумовлений зростанням кількості пацієнтів, яким показано оперативне усунення інволюційного птозу, і еволюцією сучасних хірургічних технологій [1,3,4].

Гістотопографічні аспекти передчасного старіння шкіри та наступного інволюційного птозу вивчені недостатньо, що обмежує ефективне лікування цієї групи пацієнтів [6,9,10]. Відсутні дані щодо залежності фіброархітекtonіки м'яких тканин голови, зокрема у соскоподібній ділянці та залежність її від форми голови, віку та статі [2,7,8].

Мета дослідження

Оптимізація методики проведення розрізів при виконанні нижньої рітідектомії.

Матеріали та методи дослідження

Морфологічні дослідження проводилися на 64 свіжих трупах людей віком від 15 до 65 років, які померли з різних причин, не пов'язаних із захворюваннями судинної системи. Об'єктом дослідження було 47 пацієнтів з інволюційним птозом шкіри нижньої третини обличчя. У порівнянні з пацієнтами контрольної групи їм було виконано нижню рітідектомію за авторською методикою.

Під час дослідження використовувалися наступні методи: забарвлення за Ван Гізон, випробування на одноосне лінійне розтягування за допомогою розривних машин, метод оцінки рубців за Ванкуверською шкалою.

Результати та їх обговорення

Гістотопографічна будова соскоподібної ділянки дещо відрізняється своїми особливостями. Загальна товщина препаратів варіювала від 8300 до 9200 мкм. Товщина епідермісу в цій ділянці коливається від 105 до 135 мкм.

У дермі безліч волосяних фолікулів. Від неї

йдуть сполучнотканинні тяжі в товщу підшкірної жирової клітковини до поверхневої фасції. Її товщина дорівнює від 1700 ± 300 мкм.

Серед шарів препаратів соскоподібної ділянки найбільше варіює товщина епідермісу, бо саме до нього вдаються сосочки заввишки до 90-110 мкм, відстань між сусідніми сосочками складає від 55 до 75 мкм, ширина їх коливається від 18 до 26 мкм. Суттєвої залежності цих даних від форми голови, віку та статі виявлено не було.

У підшкірно жировій клітковині чітко спостерігалися жирові часточки: подовжні мали розмір 1900-2000 мкм, поперечні – 5800-6100 мкм. Розмір дрібних часточок ми не визначали.

Від дерми чітко прослідковуються тяжі, що йдуть у товщу підшкірно-жирової клітковини і далі до поверхневої фасції. Їх ширина дорівнює 220 ± 40 мкм. Між тяжами розміщені жирові часточки заввишки 1800-2000 мкм і шириною 980-1250 мкм. Ці тяжі можна використовувати як перемички системи, що ковзає, а жирові дольки – для сили протидії, бо вони перекочуються при

бічних деформаціях шкіри. Тяжі переходять в поверхневу фасцію, формуючи єдиний комплекс, якій складається з дерми, сполучнотканинних перемичок та поверхневої фасції.

Чинниками зсуву та ковзання шкіри в соскоподібній ділянці є сполучнотканинні перемички від дерми до поверхневої фасції, і обидва листки власної фасції. При бічному зміщенні шкіри, її переміщення можливе на довжину перемичок з деформацією та сплюсненням жирових часточок.

Дослідження меж пластичної деформації соскоподібної ділянки:

1. Доліхоцефали: $E = M \pm L = 0,43(0,73 - 0,13)$, при $m = 0,014$.

2. Мезоцефали: $E = M \pm L = 0,41(0,71 - 0,11)$, при $m = 0,013$.

3. Брахіоцефали: $E = M \pm L = 0,39(0,69 - 0,10)$, при $m = 0,010$.

Залежність абсолютних значень пластичної деформації м'яких тканин тім'яної ділянки від віку та статі показана у таблиці.

Таблиця.

Абсолютні значення пластичної деформації м'яких тканин соскоподібної ділянки в залежності від віку та статі

Вік, р.	15-21		22-26		27-40		41-50		51-65	
	чоловіків	жінок	чоловіків	жінок	чоловіків	жінок	чоловіків	жінок	чоловіків	жінок
Абсолютні значення пластичної деформації	0,38 (0,71-0,11), при $m = 0,011$	0,38 (0,71-0,11), при $m = 0,010$	0,38 (0,70-0,12), при $m = 0,010$	0,40 (0,72-0,12), при $m = 0,011$	0,41 (0,71-0,14), при $m = 0,012$	0,39 (0,69-0,11), при $m = 0,010$	0,40 (0,71-0,12), при $m = 0,012$	0,40 (0,71-0,12), при $m = 0,011$	0,43 (0,73-0,12), при $m = 0,013$	0,41 (0,71-0,11), при $m = 0,012$

Абсолютне значення пластичної деформації пов'язане зі значенням відносної деформації. Спостерігається наступна залежність: чим вище значення відносної деформації, тим більше значення абсолютної пластичної деформації. В соскоподібній ділянці прослідковувалась наступна тенденція щодо залежності значення деформації від антропометричних особливостей: доліхоцефали мали найвище значення відносної деформації, мезоцефали – середнє, а брахіоцефали – найнижче, отже і значення абсолютної деформації розподілялося аналогічно.

Враховуючи отримані топографоанатомічні та біомеханічні дані у соскоподібній ділянці нами пропонуються наступні види розрізів:

- криволінійний розріз у волосяній частині (у пацієнтів з доліхоцефалічною формою голови);
- вертикальний розріз в завушній складці (у пацієнтів з брахіоцефалічною формою голови);
- зигзагоподібний розріз у волосяній частині (у пацієнтів з мезоцефалічною формою голови);

При виконанні нижньої рідідектомії найбільше піддавалася розтягненню шкіра в людей з доліхоцефалічною формою голови, в людей з брахіоцефалічним типом – значення пластичної деформації найменше, відповідно і можливий обсяг натягнення шкіри мінімальний.

Висновок

Таким чином, на основі проведених цілеспрямованих гістотопографічних та біомеханічних досліджень нами було обґрунтовано оптимальні

методи розрізів при проведенні нижньої рідідектомії, що забезпечують хірургічні втручання із збереженням природних топографоанатомічних співвідношень тканин обличчя та шиї.

У подальших дослідженнях нами планується дати клініко-морфологічне обґрунтування проведення оптимальних розрізів при проведенні оперативних втручань на інших ділянках голови та шиї.

Література

1. Аветіков Д.С. Клініко-морфологічне обґрунтування підйому та мобілізації шкірно-жирових клаптів з підвищеними та пониженими можливостями щодо пластичної деформації / Д.С. Аветіков, Д.В. Стебловський, А.А. Гутник // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 57-61.
2. Аветіков Д.С. Морфофункціональні особливості будови м'яких тканин різних ділянок голови людини : автореф. дис. на отрим. вчен. ступення докт. мед. наук : спец. 14.03.01 "нормальна анатомія" / Д.С. Аветіков. – Х., 2011. – 37 с.
3. Аветіков Д.С. Особливості будови та біомеханічних властивостей сполучнотканинних структур голови / Д.С. Аветіков // Вісник морфології. – 2010. – № 16(3). – С. 721-726.
4. Дирш А. В. Возрастные изменения кожи / А. В. Дирш, Е. Е. Фаустова, К. Е. Авдошенко [и др.] // Актуальные вопросы пластической, эстетической хирургии и дерматокосметологии. – 2004. – № 1. – С. 53.
5. Лапутин Е. Б. Мастер-класс пластического хирурга / Лапутин Е. Б. – М.: Косметик интернет-форум, 2007. – 303 с.
6. Ниямту Дж. III Минимально инвазивная косметическая хирургия лица / Дж. Ниямту III, Р. Хог. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 256 с.
7. Пластическая реконструктивная хирургия лица / Под ред. А. Д. Пейпла. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2007. – 391 с.
8. Сэдик Н. Косметическая хирургия кожи / Н. Сэдик, Н. Лоуренс, Р. Мой. – М.: МЕДпресс, 2009. – С. 20-41, 111-140.
9. Oxlund H. The role of elastin in the mechanical properties of skin / H. Oxlund, J. Manschot, A. Viidik // J. Biomechanics. – 1988. – V. 21, № 3. – P. 276.
10. Santoni-Rugiu P. A history of plastic surgery / P. Santoni-Rugiu, J. P. Sykes. – Germany: Springer, 2007. – 395 p.

Реферат

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И БИОМЕХАНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ РАЗРЕЗОВ В СОСЦЕВИДНОЙ ОБЛАСТИ

Аветиков Д.С., Стебловский Д.В.

Ключевые слова: ритидэктомия, кожно-жировой лоскут, сосцевидная область, пластическая деформация.

Опыт современной эстетической хирургии лица, в частности операций по устранению инволюционного птоза лица по типу «face-lifting», в настоящее время нуждается в детализации с целью оптимизации методик подъема и мобилизации кожно-жировых лоскутов и их отслоения. Интерес исследователей обусловлен ростом количества пациентов, которым показано оперативное устранение инволюционного птоза, и эволюцией современных хирургических технологий. На основе проведенных гистотопографических и биомеханических исследований нами были обоснованы оптимальные методики разрезов при проведении нижней ритидэктомии, обеспечивающие хирургические вмешательства с сохранением природных топографоанатомических соотношений тканей лица и шеи.

Summary

CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND BIOMECHANICAL BASIS FOR SECTIONS WITHIN MASTOID REGION

Avetikov D.S., Steblovsky D.V.

Keywords: rhytidectomy, skin-fat flap, mastoid region, plastic deformation.

Introduction. Significant increase in the number of patients with congenital and acquired defects and deformities of the maxillofacial area which need the correction of appearance determines the rapid development of plastic reconstructive and restorative surgery.

Materials and methods. Morphological studies were performed on 64 fresh human cadavers aged 15 to 65 years who died of various causes which were not associated with diseases of the vascular system. The object of the study was presented by 47 patients with involutionary skin ptosis of the lower third of the face. Compared with patients in the control group they were performed on lower rhytidectomy according to the original technique.

Histotopographic structure of mastoid area slightly differed by its features. The total thickness of specimen ranged from 8300 to 9200 microns. The thickness of the epidermis in this area ranged from 105 to 135 microns.

There are numerous hair follicles in the dermis. The dermis is provided with connective-tissular strands extending through the thickness of subcutaneous adipose tissue to the superficial fascia. Its thickness is from 1700 ± 300 microns.

Among the layers of specimen of mastoid area the epidermis demonstrated the most variable changes in thickness. The papillae protrude into the dermis for 90-110 microns, the distance between adjacent papillae ranges from 55 to 75 mm, their width varies from 18 to 26 microns. Substantial dependence of these data on the shape of the head, age and gender has not been detected.

In subcutaneous adipose tissue fat particles are clearly observed: their longitudinal size is around 1900-2000 m, cross - 5800-6100 microns.

Strands which may be clearly seen extend through the thick subcutaneous fat and then to the superficial fascia. Their width is 220 ± 40 microns. Between the strands there are fat lobules of 1800-2000 μm high and of 980-1250 microns wide. These strands can be used as a bridge system that slides and fat wedges - for strength against because they are rolled with lateral skin deformation. Strands pass to the superficial fascia to form a single complex, which consists of the dermis, connective tissue and superficial fascia jumpers.

Factors shear and friction skin in the mastoid area is connective tissue of the dermis to the bridge surface fascia, and the two leaves of its own fascia. In the lateral displacement of the skin, it is possible to move the length of the jumper with the deformation and flattening fat lobules.

The topographoanatomical and biomechanical data in the mastoid area obtained we offer the following sections:

- Curved section of the hair (in patients with dolichocephalic head shape);
- Vertical incision in forehead fold (brachiocephalic in patients with head shape);
- Zigzag incision in the hair part (in patients with mezocephalic head shape);

When the lower rhytidectomy most exposed to stretching of the skin in people with dolichocephalic head shape in people with type brachiocephalic - meaning deformation least possible amount accordingly and pull the skin is minimal.

Conclusion. Thus, by targeted histotopographical and biomechanical studies we have proved the best section techniques for performing on lower rhytidectomy which enable saving natural topographoanatomical proportions of face and neck tissues during the surgeries.

More detailed clinical and morphological substantiations for carrying optimal sections during surgical interventions on other areas of the head and neck are to be studied more thoroughly.

УДК 616.742-089

Аветіков Д. С., Гутник А. А.

ПРОВЕДЕННЯ ВЕРХНЬОЇ ТА СЕРЕДНЬОЇ РІТІДЕКТОМІЇ З УРАХУВАННЯМ ТОПОГРАФОАНАТОМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ РІЗНИХ ДІЛЯНОК ГОЛОВИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Досвід сучасної естетичної хірургії обличчя, зокрема, операцій щодо усунення інволюційного птозу обличчя за типом «face-lifting», у теперішній час потребує деталізації з метою оптимізації методик підйому та мобілізації шкірно-жирових клаптів та їх відшарування. Інтерес дослідників зумовлений зростанням кількості пацієнтів, яким показано оперативне усунення інволюційного птозу, і еволюцією сучасних хірургічних технологій. На основі проведених цілеспрямованих біомеханічних досліджень нами було обґрунтовано оптимальні методи розрізів при проведенні верхньої та середньої рітідектомії, що забезпечують хірургічні втручання із збереженням природних топографо-анатомічних співвідношень тканин обличчя та шиї.

Ключові слова: скронева ділянка, вилична ділянка, щічна ділянка, привушно-жувальна ділянка, пластична деформація.

Робота є фрагментом ініціативної теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї: "Вроджені та набуті морфо-функціональні порушення зубо-щелепної системи, органів і тканин голови та шиї, їх діагностика, хірургічне та консервативне лікування" (№0111U006301).

Вступ

Більшість косметичних хірургічних операцій розробляється на основі операцій, призначених для досягнення функціонального відновлення [1, 2, 3]. Тому опис, обговорення та публікації з даної проблеми мають багаторічну історію [4, 5]. Навпаки, хірургія старіючого обличчя – рітідектомія особливо – беруть початок від операцій, спрямованих на поліпшення самооцінки пацієнтів [3, 6, 7].

Незважаючи на постійний розвиток технологій та технік виконання рітідектомії, головною проблемою при проведенні реконструктивно-відновлювальних та естетичних операцій залишаються післяопераційні ускладнення [2, 5, 8]. На думку деяких авторів найчастіше вони пов'язані з глибиною та межами їх відшарування, а саме: некроз шкірно-жирового клаптя, грубі гіпертрофічні або келоїдні рубці [8, 9].

Мета дослідження

Оптимізація методики проведення розрізів при виконанні верхньої та середньої рітідектомії.

Матеріали та методи дослідження

Морфологічні дослідження проводилися на 64 свіжих трупах людей віком від 15 до 65 років, які померли з різних причин, не пов'язаних із захворюваннями судинної системи. Об'єктом дослідження було 50 пацієнтів, що потребували корекції вікових змін.

У ході дослідження використовувалися наступні методи: метод варіаційної статистики, випробування на одноосне лінійне розтягування за допомогою розривних машин, метод оцінки рубців за Ванкуверською шкалою.

Результати та їх обговорення

Враховуючи, що виконання верхньої та середньої рітідектомії потребує мобілізації різних анатомічних структур прилеглих ділянок, нами були досліджені ряд препаратів скроневої, виличної, привушно-жувальної та щічної ділянок.

Абсолютні значення пластичної деформації,

м'яких тканин цієї ділянки залежать від форми голови і складають:

1. Доліхоцефали (n = 25):

$E = M \pm L = 0,018 \pm 0,005$, при $m = 0,012$.

2. Мезоцефали (n = 17):

$E = M \pm L = 0,0165 \pm 0,002$, при $m = 0,011$.

3. Брахіцефали (n = 22):

$E = M \pm L = 0,0135 \pm 0,002$, при $m = 0,009$.

При виконанні рітідектомії найбільше піддавалася розтягненню шкіра в людей з доліхоцефалітичною формою голови, у людей з брахіцефалітичним типом – значення пластичної деформації найменше, тож і можливий обсяг натягнення шкіри був малий.

Показники значення абсолютної пластичної деформації м'яких тканин нижнього краю виличної ділянки:

1. Доліхоцефали (n = 25):

$E = M \pm L = 0,57 \pm 0,02$, при $m = 0,19$.

2. Мезоцефали (n = 17):

$E = M \pm L = 0,45 \pm 0,021$, при $m = 0,15$.

3. Брахіцефали (n = 22):

$E = M \pm L = 0,42 \pm 0,03$, при $m = 0,14$.

При відшаруванні шкіри в виличній ділянці на глибину 3,0 см, найбільше значення абсолютної пластичної деформації спостерігалось у доліхоцефалів і становило 0,57, меншою була властивість до розтягнення шкіри у мезоцефалів, відповідно до отриманих даних найменше підлягала розтягненню шкіра у людей з брахіцефалітичною формою голови.

Абсолютні значення пластичної деформації м'яких тканин привушно-жувальної ділянки склали:

1. Доліхоцефали (n = 25):

$E = M \pm L = 0,49 \pm 0,031$, при $m = 0,14$.

2. Мезоцефали (n = 17):

$E = M \pm L = 0,42 \pm 0,021$, при $m = 0,12$.

3. Брахіцефали (n = 22):

$E = M \pm L = 0,385 \pm 0,03$, при $m = 0,11$.

При виконанні середньої рітідектомії, відшаровуючи шкіру в цій ділянці на 3,5 см найбільше значення абсолютної пластичної деформації спостерігалось у доліхоцефалів і становило

0,49.

Абсолютні значення пластичної деформації тканин щічної ділянки були варіабельні і залежали від форми голови.

1. Доліхоцефали (n = 25):

$E = M \pm L = 0,308 \pm 0,036$, при $m = 0,077$.

2. Мезоцефали (n = 17):

$E = M \pm L = 0,288 \pm 0,036$, при $m = 0,072$.

3. Брахицефали (n = 22):

$E = M \pm L = 0,268 \pm 0,026$, при $m = 0,067$.

При оцінці результатів дослідження в щічній ділянці можемо сказати, що у доліхоцефалів шкіра краще підлягала деформації, у брахицефалів – гірше.

Наведені вище абсолютні значення пластичної деформації дозволять звести до мінімуму ризик виникнення післяопераційних ускладнень та значно полегшать етап планування операцій.

Висновки

Шкіра має значні об'єми пластичних деформацій. Залежність цих даних від форми голови, віку та статі необхідно враховувати при виконанні верхньої та середньої ритидектомії.

Усі оперативні втручання повинні виконуватись за принципом максимальної деформації структур, що ковзають, але строго в межах величин пластичної деформації враховуючи глибину меж відшарування клаптів та належність їх до топографоанатомічних ділянок голови, із вра-

хуванням механізмів ковзання.

У подальших дослідженнях нами планується дати клініко-морфологічне обґрунтування проведення оптимальних розрізів при проведенні верхньої та середньої ритидектомії з визначенням головних чинників ковзання шкірно-жирових клаптів у цьому регіоні.

Література

1. Вербо Е. В. Реконструкция лица реvascularизированными ауто-трансплантатами / Е. В. Вербо, А. И. Неробеев. – М.: Медицина, 2006. – 206 с.
2. Богатов В. В. Современные способы коррекции мягких тканей лица и шеи / В. В. Богатов, Е. Л. Клестова, И. Е. Приходько – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 127 с.
3. Пластическая реконструктивная хирургия лица / Под ред. А. Д. Пейпла. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2007. – 391 с.
4. Курс пластической хирургии / Под ред. К. П. Пшенисова. – Ярославль, Рыбинск: ОАО "Рыбинский дом печати", 2010. – Т. 2. – С. 531-747.
5. Лупатин Е. Б. Мастер-класс пластического хирурга / Лапутин Е. Б. – М.: Косметик интернет-форум, 2007. – 303 с.
6. Дирш А. В. Возрастные изменения кожи / А. В. Дирш, Е. Е. Фаустова, К. Е. Авдошенко [и др.] // Актуальные вопросы пластической, эстетической хирургии и дерматокосметологии. – 2004. – № 1. – С. 53.
7. Сергиенко Е. Н. Пластическая коррекция кожных покровов / Е. Н. Сергиенко, В. В. Ботагов, А. М. Шабанов. – Тверь: СпецЛит, 2003. – 67 с.
8. Черномашенцев А. Н. Деформативно-прочностные свойства мягких биологических тканей в аспекте пластической хирургии / А. Н. Черномашенцев, Г. Д. Бурдей, М. М. Горелик [и др.] // Биомеханика кровообращения, дыхания и биологических тканей. – 2004. – № 5. – С. 272-277.
9. Антохин Н. Закрывание обширных и комбинированных дефектов покровных тканей головы и шеи свободными составными лоскутами / Н. Антохин, Г. Цыбырнз, А. Бежан [и др.] // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2007. – № 3. – С. 45-78.

Реферат

ПРОВЕДЕНИЯ ВЕРХНЕЙ И СРЕДНЕЙ РИТИДЕКТОМИИ С УЧЕТОМ ТОПОГРАФОАНАТОМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗНЫХ ОБЛАСТЕЙ ГОЛОВЫ

Аветиков Д.С., Гутник А.А.

Ключевые слова: височная область, скуловая область, щечная область, околоушно-жевательная область, пластическая деформация.

Опыт современной эстетической хирургии лица, в частности операций устранения инволюционногоптоза лица по типу "face-lifting", в настоящее время требует детализации с целью оптимизации методик подъема и мобилизации кожно-жировых лоскутов и их отслаивания. Интерес исследователей определен ростом количества пациентов, которым показано оперативное устранение инволюционногоптоза кожи и эволюцией современных хирургических технологий. На основе проведенных биомеханических исследований нами были обоснованы оптимальные разрезы при выполнении верхней и средней ритидектомии, что обеспечивает хирургическое вмешательство с сохранением естественных топографоанатомических соотношений тканей лица и шеи.

Summary

UPPER AND MIDDLE FACE-LIFTING IN VIEW OF TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL FEATURES OF DIFFERENT PARTS OF HEAD
Avetikov D.S., Gutnyk A.A.

Keywords: temporal region, zygomatic region, cheek region, parotid-chewing region, plastic deformation.

Most surgical cosmetic procedure have developed on the basis of the operations intended for the achievement of functional reconstruction. Therefore the description, discussion and publications on this issue have long-term history. Opposite, surgery of aging face and face-lifting in particular has begun as the procedures aimed to boost patients' self-appraisal.

In spite of continuous developing of technologies and techniques in rhytidectomy the main problem associated with reconstructive and aesthetic operations are postoperative complications. Some authorities consider they are mostly related to the depth and borders of tissue separation as necrosis of cellulocutaneous flaps, rough hypertrophic or keloid scars.

Experience of modern aesthetic surgery and in particular in operations of removal of facial ptosis by the technique of face-lifting presently requires more detailed study of lifting techniques as well as mobilization of cellulocutaneous flaps and their separation. This is mainly determined by the increase in a number of the patients for whom surgical removal of skin ptosis involution is indicated as well as by the constant growth of up-to-date surgical techniques.

On the basis of the conducted biomechanics researches optimal cuts were reasonable by us at implementation of upper and middle face-leafting, that provides surgical interference with maintenance of natural topographoanatomical correlations of tissues of person and neck.

At the estimation of research results in a cheek area can say, that for dolichocephalis a skin was better subject to deformation, in brachicephalis - worse.

The absolute values of flowage are above-mentioned will allow to erect to the minimum the risk of origin of postoperative complications and considerably will facilitate the stage of planning of operations.

A skin has considerable volumes of flowages. Dependence of these data on the form of chairman, age and sex must be taken into account at implementation of overhead and middle face-leafting.

All operative interventions must be executed on principle of maximal deformation of structures that slide, but strictly within the limits of sizes of flowage, taking into account a depth, limits of removing layer by layer of shreds and belonging them to the topographoanatomical areas of chairman, recognition mechanisms of skidding.

In further researches it is planned to give a clinical ground by us to realization of optimal cuts during realization of overhead and middle face-leafting with determination of main factors of skidding of leather-fatty shreds in this region.

УДК: 616.381-007.43-089.48-008.8-036-053.2:576.31

Байбаков В.М.

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЛІМФАТИЧНОГО РУСЛА ЯК ЛАНКИ ДРЕНАЖНИХ СИСТЕМ ЯЄЧКА ПРИ ПОРУШЕННІ ОБЛІТЕРАЦІЇ ВАГІНАЛЬНОГО ПАРОСТКА ОЧЕРЕВИНИ У ДІТЕЙ

Дніпропетровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини

Одним з провідних чинників розвитку чоловічого безпліддя є патологія лімфатичного русла внаслідок хірургічних захворювань яєчка та перенесених з цього приводу оперативних втручань. Мета дослідження: дослідження клініко-морфологічних змін лімфатичного русла дренажних систем яєчка при його хірургічних захворюваннях та удосконалення тактики лікування. Матеріали та методи дослідження. На першому, морфологічному етапі дослідження, матеріалом служив 71 препарат яєчка і над'яєчка, забраних при некропсії чоловіків зрілого віку (22 – 35 років), 38 препаратів оболонок вагінального паростка очеревини, забраних прижиттєво як післяопераційний матеріал (при порушенні облітерації вагінального паростка очеревини) та 17 біоптатів яєчка безплідних чоловіків, в анамнезі яких перенесене оперативне втручання з приводу хірургічних захворювань яєчка у дитячому віці. На другому, клінічному етапі дослідження, було репрезентовано 84 хлопчики, які знаходились на лікуванні у хірургічному відділенні дитячої міської клінічної лікарні №3 м. Дніпропетровська ім. проф. М.Ф. Руднева з приводу водянок яєчка та пахових гриж, переважно у віці до 7 років – 75,2 %. Діти знаходились на лікуванні в період з 2009 по 2013 роки. Результати та їх обговорення. В ділянці глибокого пахового кільця лімфатичні судини збираються в доволі крупні стовбури та мають менш розвинуту систему анастомозів ніж у нижній третині сім'яного канатика. Враховуючи анатомічні особливості розташування лімфатичних та кровоносних судин на різних рівнях сім'яного канатика, нами запропоновано спосіб мобілізації вагінального паростка очеревини на локальній ділянці - на рівні глибокого пахового кільця. Травматизація лімфатичних та кровоносних судин на цьому рівні є мінімальною. Висновки. 1. Клініко-морфологічні зміни лімфатичного русла як ланки дренажних систем яєчка при його хірургічних захворюваннях виражаються в розвитку лімфостазу, призводять до склеротичних змін в стромі сім'яного канатика, деформації ductus deferens. 2. Результати хірургічної корекції порушень облітерації вагінального паростка очеревини підтверджують актуальність та високу ефективність запропонованого способу за клінічними даними та результатами УЗД з доплерографією тестикулярних судин. 3. Доведено, що своєчасне та патогенетичне обґрунтоване хірургічне лікування порушень облітерації вагінального паростка очеревини в дитячому віці є важливою ланкою в профілактиці чоловічої неплідності, тому запроваджена програма лікування в дитячій хірургії сприятиме подальшому розвитку засобів лікування хірургічних захворювань яєчка, профілактиці неплідності чоловіків у репродуктивному періоді.

Ключові слова: лімфатичне русло, яєчко, хірургічне лікування, діти.

Тематичний науковий напрямок кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії ДМІТНМ - "Морфологічний стан судинно-тканинних відношень в структурі органів і тканин та розробка органозберігаючих операцій з використанням лазерної техніки". НДР: 0104U010388

Одним з провідних чинників розвитку чоловічої неплідності є патологія лімфатичного русла внаслідок хірургічних захворювань яєчка та перенесених з цього приводу оперативних втручань у дитячому віці [1, 7, 8, 15].

Відомо, що причиною виникнення гідроцеле та гриж пахово-каліткової ділянки у дітей є порушення процесів облітерації вагінального паростка очеревини [2, 3, 4, 6, 7, 18]. При вивченні клініко-морфологічних особливостей дренажних

систем яєчка у дітей з його хірургічними захворюваннями виявлено, що доволі вираженими є зміни лімфодинаміки. Ці зміни виражаються в розвитку лімфоїдної інфільтрації, лімфостазу та, як наслідок, в розвитку деструкції власної оболонки сім'яних трубочок. При вивченні тестикулярного лімфо- та кровообігу у дітей з хірургічними захворюваннями яєчка до проведення хірургічної корекції реєструється збільшення індексу резистентності в яєчкових артеріях (RI), значне зниження пікової систолічної швидкості кровообігу (Ps) та кінцевої діастолічної швидкості кровообігу (Md) ($p < 0,05$) в порівнянні зі здоровими дітьми [3, 7, 12, 14, 17]. Венозний кровообіг має низьку амплітуду, не відповідає дихальним хвилям, не має фазності, що, зумовлено порушенням еластичності судин [1, 18]. Загальні результати досліджень щодо розладів тестикулярного лімфо- та кровообігу як ланок дренажних систем яєчка не систематизовані та потребують подальшого вивчення. Доведено, що традиційне видалення вагінального паростка очеревини при порушеннях його облітерації на всьому протязі сім'яного канатика в дитячому віці призводить до пошкодження як тестикулярних так й лімфатичних судин, що зумовлює високу імовірність розвитку порушень лімфо- та кровообігу яєчка в післяопераційному періоді з розвитком лімфостазу [8, 9, 10]. Отримані дані потребують вдосконалення хірургічної корекції порушень облітерації вагінального паростка очеревини та потребують втілення в загальну практику менш травматичних методів оперативних втручань.

На сучасному етапі результати лікування хірургічних захворювань яєчка у дітей не задовольняють дитячих хірургів великим відсотком ускладнень, до яких, насамперед, відноситься високий ризик розвитку чоловічої неплідності у репродуктивному віці. [4, 6, 10, 13]. Тому вирішення цієї проблеми є важливим кроком у боротьбі за репродуктивне здоров'я нації та збереження повноцінної сім'ї [3, 8].

Мета дослідження

Дослідження клініко-морфологічних змін лімфатичного русла дренажних систем яєчка при його хірургічних захворюваннях та удосконалення тактики хірургічного лікування.

Матеріали та методи дослідження

На першому, морфологічному етапі дослідження, матеріалом служив 71 препарат яєчка і над'яєчка, забраних при некропсії чоловіків зрілого віку (22 – 35 років), 38 препарати оболонок вагінального паростка очеревини, забраних прижиттєво як післяопераційний матеріал (при порушеннях облітерації вагінального паростка очеревини) та 17 біоптатів яєчка безплідних чоловіків, в анамнезі яких перенесене оперативне втручання з приводу хірургічних захворювань яєчка у дитячому віці. За норму приймали дані літератури щодо морфо-функціональної струк-

тури дренажних систем яєчка в різні вікові групи. Комісією з питань біоетики з протоколу засідання комітету з біомедичної етики Дніпропетровського медичного інституту традиційної і нетрадиційної медицини (№ 1 від 11 січня 2012 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

На другому, клінічному етапі дослідження, було репрезентовано 84 хлопчики, які знаходились на лікуванні у хірургічному відділенні дитячої міської клінічної лікарні №3 м. Дніпропетровська ім. проф. М.Ф. Руднева з приводу водянок яєчка та пахових гриж, переважно у віці до 7 років – 75,2 %. Діти знаходились на лікуванні в період з 2009 по 2013 роки.

Результати досліджень фіксувалися в медичних картах стаціонарних хворих і містили: скарги (наявність рідинного утворення калитки або грижового випинання), анамнез (термін виникнення гідроцеле або грижі), клінічні дані, УЗД з доплерографією тестикулярних судин: індекс резистентності в яєчкових артеріях (RI), пікову систолічну швидкість кровообігу (Ps) та кінцеву діастолічну швидкість кровообігу (Md), метод оперативного втручання (за традиційною методикою та запропонованим автором методом).

Результати та їх обговорення

Під час дослідження особливостей лімфатичного русла яєчка виявлена наявність двох шляхів лімфатичного відтоку: кризь білочну оболонку та кризь середостіння органа. При цьому в сім'яному канатіку проходять від 3 до 12 крупних відводящих лімфатичних судин, які, зазвичай, розташовані зовні від лозоподібного венозного сплетення. Стовбури цих судин анастомозують між собою, мають розвинені клапани та впадають у лімфатичні вузли парааортальної зони. В ділянці глибокого пахового кільця лімфатичні судини збираються в доволі крупні стовбури та мають менш розвинуту систему анастомозів ніж у нижній третині сім'яного канатика. Саме ця ділянка сім'яного канатика і є найменш травматичною для проведення повного видалення уперек вагінального паростка очеревини при порушеннях його облітерації.

Аналізуючи отримані дані, ми дійшли до висновку, що вже у п'ятирічний термін після виникнення порушень облітерації вагінального паростка очеревини та без проведення своєчасного оперативного втручання мали місце суттєві морфо-функціональні зміни усіх дренажних систем яєчка, особливо лімфатичної ланки. В інтерстиціальній тканині яєчка відзначали лімфостаз, лімфоїдну інфільтрацію, деструкцію власної оболонки сім'яних трубочок, десквамацію клітин в їх просвіті, склеротичні зміни в стромі сім'яного канатика, що призводило до його деформації. Остання, на наш погляд, може привести, в подальшому, до порушення евакуації сперми і розвитку механічного обтураційного безпліддя. У сполучній тканині мали місце поодинокі енд-

криноцити з невеликою кількістю ліпідних включень. Нами з'ясовано, що в звивистих сім'яних трубках при пахвинних грижах та водянці яєчка без проведеного оперативного втручання відмічається зменшення числа клітин, які переважно знаходяться на стадії формування. Групи сперматид із вираженими процесами каріо- і цитолілізу. Частина з них утворює базифільно забарвлені конгломерати. Базальна мембрана каналців потовщена, розволоknена. У стромі яєчка - процеси проліферації фібробластів і потовщення міжканальцевих сполучнотканинних просарків. Рідше виявлявся місцевий склероз строми з розростанням пучків грубоволокнистої оформленої сполучної тканини, вогнищеве спустошення сперматогенного епітелію. Ці патологічні стани свідчать про необхідність своєчасної хірургічної корекції порушень облітерації вагінального паростка очеревини. В залежності від величини тиску в гідроцельній чи грижовій порожнині виникали суттєві порушення лімфообігу яєчка, які виражались у підвищеній звивистості лімфатичної ланки мікроциркуляторного русла та розвитку тотального лімфостазу.

На фоні лімфостазу, при порушеннях облітерації вагінального паростка очеревини, у цитоплазмі клітин сперматогенного епітелію з'являється велика кількість вакуолей. У цитоплазмі клітин Сертолі накопичуються ліпідні включення. Зустрічаються вакуолізовані ділянки цитоплазми і розташовані окремо групи розширених каналців ендоплазматичної сітки. Базальна мембрана звивиста, утворює вирости в просвіт сім'яних трубочок, між сперматогоніями або безпосередньо в цитоплазму клітин Сертолі.

Враховуючи анатомічні особливості розташування лімфатичних та кровоносних судин на різних рівнях сім'яного канатика, нами запропоновано спосіб мобілізації вагінального паростка очеревини на локальній ділянці - на рівні глибокого пахового кільця. Травматизація лімфатичних та кровоносних судин на цьому рівні є мінімальною. В післяопераційному періоді явищ лімфостазу не спостерігали в жодному випадку.

В ході проведеної роботи по удосконаленню існуючого методу хірургічного лікування патології вагінального паростка очеревини у дітей було зроблено 84 операції на базі дитячої міської клінічної лікарні №3 м. Дніпропетровська ім. проф. М.Ф. Руднева за період з 2009 по 2013 рік. Вік дітей від 2 до 12 років. З них 42 операції зроблено традиційно, з повним видаленням вагінального паростка очеревини на всьому протязі сім'яного канатика, починаючи з рівня входу в паховий канал без розкриття останнього. Іншим 42 пацієнтам вагінальний паросток очеревини перетинали на локальній ділянці упоперек - на рівні глибокого пахового кільця після повного розкриття пахового каналу на всьому протязі. Обробку оболонок яєчка при гідроцеле у всіх випадках робили традиційно, за Россом.

Оперативне втручання починали з доступу в

паховій ділянці. Пошарово розтинали передню черевну стінку до апоневрозу зовнішнього косого м'язу живота. Передню стінку пахового каналу розтинали таким чином, щоб у рану оголився вільний край внутрішнього косого м'язу живота та повністю було видно глибоке пахове кільце.

Гачками Фарабефа піднімали вгору вільний край внутрішнього косого м'язу живота та поперекового м'язу живота. Виконували мобілізацію сім'яного канатика на локальній ділянці - на рівні глибокого пахового кільця після гідравлічної препаровки фізіологічним розчином хлориду натрію та продовжували видалення з повним перетином упоперек вагінального паростка очеревини. Травматизація лімфатичних та кровоносних судин на цьому рівні є мінімальною. Апоневроз зовнішнього косого м'язу живота ушивали з формуванням дуплікатури.

До основи дійсної моделі була поставлена задача вдосконалення існуючого способу хірургічної обробки вагінального паростка очеревини у дітей, застосування котрого сприяло б зниженню ризику атрофії яєчка шляхом зменшення травматизації його лімфатичних та кровоносних судин і збереження судинних колатералей, дислокованих між лімфатичними та кровоносними судинами.

Через 1-3 місяці після операції запропонованим методом здійснювали УЗД-контроль з доплерографією тестикулярних судин яєчка з боку операції. Тестикулярна артерія: $RI=0,85-92$; $V_{max}=3,89-97$ см/с. Показники практично відповідали нормі здорової дитини. Клініко-морфологічних ознак порушення лімфо- та кровообігу яєчка не спостерігали.

Після проведення аналізу отриманих даних можна зробити висновок, що в тестикулярній артерії при виконанні запропонованого методу обробки вагінального паростка очеревини на рівні глибокого пахового кільця у дітей з повним розкриттям пахового каналу через 24 місяці після втручання спостерігалось поліпшення показників лімфо- та кровообігу в порівнянні зі станом до операції та пацієнтами, яким видалення вагінального паростка очеревини робили традиційно на всьому протязі сім'яного канатика: зниження індексу резистентності ($0,607 - 0,600$), підвищення пікової систолічної швидкості кровообігу ($11,0 - 13,0$ см/с) та кінцевої діастолічної швидкості кровообігу ($4,2 - 5,3$ см/с).

Отримані показники наближались до відповідних у здорових дітей ($p<0,05$). Тоді як показники тестикулярного лімфо- та кровообігу після традиційного втручання змінювались незначно в порівнянні з показниками до операції. На основі отриманих даних можна зробити висновок про більш високу ефективність запропонованого методу в порівнянні з традиційним.

Приклад клінічного використання запропонованої моделі хірургічного втручання інформує про її високу цінність, що зв'язується з реалізацією високої патогенетичної дії, підтвердженою

стабільністю індексів резистентності (RI) та пікової систолічної швидкості кровотоку (V_{max}) у тестікулярній артерії за даними звичайної УЗД і доплерографії судин яєчка.

Запровадження моделі хірургічного лікування водянки яєчка та пахових гриж у дітей в клінічній практиці сприятиме подальшому розвитку засобів лікування хірургічних захворювань яєчка та сім'яного канатика, нормалізації фізіо- і психологічного розвитку дитини.

Отримані результати свідчать про негативний вплив порушень облітерації вагінального паростка очеревини на морфо-функціональний стан усіх ланок дренажних систем яєчка та потребують своєчасного виконання патогенетичне обґрунтованого оперативного втручання при цій патології.

Підсумок

Використання розробленого та впровадженого в клініку способу обробки вагінального паростка очеревини у дітей з максимальним збереженням лімфатичних та кровоносних судинних анастомозів між вагінальним паростком очеревини та іншими елементами сім'яного канатика дозволяє покращити тестікулярний лімфо- та кровообіг під час операції і після її проведення.

Результати дослідження дають змогу на практиці звести до мінімуму розвиток ускладнень як самого патологічного процесу, тобто патології вагінального паростка очеревини, так і ризик розвитку післяопераційних ускладнень. Проведена та науково обґрунтована робота по оптимізації та удосконаленню програми хірургічного втручання з ультразвуковим контролем перед та після операції.

Висновки

1. Клініко-морфологічні зміни лімфатичного русла як ланки дренажних систем яєчка при його хірургічних захворюваннях виражаються в розвитку лімфостазу, призводять до склеротичних змін в стромі сім'яного канатика, деформації ductus deferens.

2. Результати хірургічної корекції порушень облітерації вагінального паростка очеревини підтверджують актуальність та високу ефективність запропонованого способу за клінічними даними та результатами УЗД з доплерографією тестікулярних судин.

3. Доведено, що своєчасне та патогенетичне обґрунтоване хірургічне лікування порушень облітерації вагінального паростка очеревини в ди-

тячому віці є важливою ланкою в профілактиці чоловічої неплідності, тому запроваджена програма лікування в дитячій хірургії сприятиме подальшому розвитку засобів лікування хірургічних захворювань яєчка, профілактиці неплідності чоловіків у репродуктивному періоді.

Література

1. Артюхин А.А. Анатомические и микроанатомические особенности венозной системы органов мошонки и семенного канатика / А.А. Артюхин // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2007. – Т. 143, №1. – С. 106-111.
2. Антоненко Ф.Ф. Роль варикоцеле и его оперативного лечения в нарушении репродуктивной функции (обзор литературы) / Ф.Ф. Антоненко, Э.А. Щербавская, С.А. Лельчук // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2009. – № 3. – С. 77-84.
3. Глодан О.Я. Структурно-функциональные зміни в яєчку за умов травми та її корекція авторським способом в експерименті / О.Я. Глодан // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, №4. – С. 36-39.
4. Горбатюк О.М. Діагностика судинних розладів яєчка у дітей при його хірургічній патології / О.М. Горбатюк // Матеріали наукової конференції "Актуальні питання ангіології". – Львів, 2000. – С. 74.
5. Горбатюк О.М. Загальні закономірності патогенезу чоловічої неплідності, обумовленої патологією вагінального відростку очеревини / О.М. Горбатюк // Урологія. – 2000. – №2. – С. 47-49.
6. Грицуляк Б.В. Гістоструктура звивистих сім'яних трубочок яєчка після пластики задньої стінки паховинного каналу / Б.В. Грицуляк, В.Б.Грицуляк, О.Є. Халло // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т.8, №4. – С. 43-45.
7. Квятковська Т.О. Морфофункціональний стан парієтальної пластинки піхвової оболонки яєчка при гідроцеле / Т.О. Квятковська, Є.А. Квятковський, Г.С. Короленко // Урологія. – 2003. – №2. – С. 40-45.
8. Панікова Т.М. Защемлена пахвинна грижа як одна з причин розвитку безпліддя у чоловіків / Т.М. Панікова // Медицина транспорту України. – 2008. – № 4. – С. 64-66.
9. Пастухова В.А. Морфофункціональний стан внутрішніх чоловічих статевих органів під впливом дії різноманітних факторів / В.А. Пастухова // Український медичний альманах. – 2008. – Т.11, №6. – С. 209-213.
10. Пташник Г.І. Вплив венозної гіпоксії на сперматогенез в експерименті / Г.І. Пташник // Світ медицини та біології. – 2010. – №1. – С. 42-45.
11. Спаська А.М. Структурні зміни у кровоносних судинах і паренхімі яєчка при його водянці / А.М. Спаська // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія "Медицина". – Ужгород, 2005. – Вип. 24. – С. 26-28.
12. Хлякина О.В. Экология и репродуктивное здоровье мужчин / О.В. Хлякина, А.В. Гулин. – М.: Финпол, 2008. – С. 144.
13. Федорова И.Д. Генетические факторы мужского бесплодия / И.Д. Федорова, Т.В. Кузнецова // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2007. – Т. 56, №1. – С. 64-72.
14. Чадаев В.Е. Мужское бесплодие: современные аспекты / В.Е. Чадаев, Н.И. Козуб, М.В. Мироненко // Междунар. мед. жур. – 2007. – Т. 13, №4. – С. 79-82.
15. Яцык С.П. Репродуктивное здоровье подростков, перенесших хирургическую коррекцию андрологической патологии / С.П. Яцык, Т.А. Каневская // Российский педиатрический журнал. – 2009. – № 3. – С. 40-42.
16. Khalil N. Surgical treatment of hydrocele - modern aspects / N. Khalil, P. Panchev, M. Tsvetkov, D. Mladenov // Khirurgia (Sofija). – 2004. – №60. – P. 11-12.
17. Mihmanli L. Testicular size and vascular resistance before and after hydroceleectomy / L. Mihmanli, F. Kantarci, H. Kulaksizoglu [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. – 2004. – № 183. – P. 79-85.
18. Turgut A.T. Unilateral idiopathic hydrocele has a substantial effect on the ipsilateral testicular geometry and resistivity indices / A.T. Turgut, A. Unsal, E. Ozden [et al.] // J. Ultrasound. Med. – 2006. – №25. – P. 37-43.

Реферат

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА КАК ЗВЕНА ДРЕНАЖНЫХ СИСТЕМ ЯИЧКА ПРИ НАРУШЕНИЯХ ОБЛИТЕРАЦИИ ВЛАГАЛИЩНОГО ОТРОСТКА БРЮШИНЫ У ДЕТЕЙ

Байбаков В.М.

Ключевые слова: лимфатическое русло, яичко, хирургическое лечение, дети.

Одним из ведущих факторов развития мужского бесплодия является патология лимфатического русла вследствие хирургических заболеваний яичка и перенесённых по этому поводу оперативных вмешательств. Цель исследования: исследование клинко-морфологических изменений лимфатического русла дренажных систем яичка при его хирургических заболеваниях и усовершенствование так-

тики лечения. Материалы и методы исследования. На первом, морфологическом этапе исследования, материалом служили 71 препарат яичка и его придатка, отобранных при некропии мужчин зрелого возраста (22 – 35 лет), 38 препаратов оболочек влагалищного отростка брюшины, отобранных прижизненно, как послеоперационный материал (при нарушениях облитерации влагалищного отростка брюшины) и 17 биоптатов яичка бесплодных мужчин, в анамнезе которых перенесено оперативное вмешательство по поводу хирургических заболеваний яичка в детском возрасте. На втором, клиническом этапе исследования, было репрезентировано 84 мальчика, которые находились на лечении в хирургическом отделении детской городской клинической больницы №3 г. Днепропетровска им. проф. М.Ф. Руднева по поводу водянок яичка и паховых грыж, преимущественно в возрасте до 7 лет – 75,2 %. Дети находились на лечении в период с 2009 по 2013 года. Результаты и их обсуждение. В области глубокого пахового кольца лимфатические сосуды собираются в довольно крупные стволы и имеют менее развитую сеть анастомозов, чем в нижней трети семенного канатика. Учитывая анатомические особенности расположения лимфатических и кровеносных сосудов на разных уровнях семенного канатика, нами предложен способ мобилизации влагалищного отростка брюшины на локальном участке - на уровне глубокого пахового кольца. Травматизация лимфатических и кровеносных сосудов на этом уровне является минимальной. Выводы. 1. Клинико-морфологические изменения лимфатического русла как звена дренажных систем яичка при его хирургических заболеваниях выражаются в развитии лимфостаза, приводят к склеротическим изменениям в строении семенного канатика, деформации ductus deferens. 2. Результаты хирургической коррекции нарушений облитерации влагалищного отростка брюшины подтверждают актуальность и высокую эффективность предложенного способа клиническими данными и результатами УЗИ с доплерографией тестикулярных сосудов. 3. Доказано, что своевременное и патогенетически обусловленное хирургическое лечение нарушений облитерации влагалищного отростка брюшины в детском возрасте является важным звеном в профилактике мужского бесплодия, поэтому внедрённая программа лечения в детской хирургии способствует дальнейшему развитию способов лечения хирургических заболеваний яичка, профилактике бесплодия мужчин в репродуктивном периоде.

Summary

CLINICAL AND MORPHOLOGIC CHANGES IN LYMPHATIC DRAINAGE CHANNEL AS A LINK IN IMPAIRMENT OF TESTICULAR GERM VAGINAL OBLITERATION OF THE PERITONEUM IN CHILDREN

Baybakov V. M.

Key words: lymphatic channel, testis, surgical treatment, children.

Introduction. One of the leading factors of male infertility is the pathology of lymphatic channels due to surgical diseases of the testicles and its surgery. Nowadays the outcomes of surgical treatment of hydrocele in children do not meet the satisfaction in pediatric surgeons because of large percentage of events that lead to further suffering from male infertility. About of 15% of those who had the hydrocele during their infancy or childhood may also suffer from masculine impotency in the adult age.

Objective: to study morphological changes in lymphatic drainage channel of testicles in the course of the diseases and to improve surgical strategies for correction of the condition.

Materials and methods. Material for the first morphological stage of research included 71 specimen of testes and epididymis taken in necropsy from adult men aged 22 – 35 years, 38 preparations of vaginal membranes of germ peritoneum taken as post-surgical material (in patients who had disturbances of obliteration of the vaginal germ peritoneum) and 17 testicular biopsies of infertile men with a history of surgery on diseases of testis in childhood.

The second stage of the study involved 84 boys who were treated about dropsy of testes and inguinal hernias at the surgical department of the Prof. Rudnev M. F. Children's Municipal Clinical Hospital №3 in Dnipropetrovsk. Most of them was under the age of 7 years (75.2%). Children were treated in the period from 2009 to 2013.

Results and discussions. In the area of the deep inguinal ring lymphatic vessels are grouped into quite large trunks and have a less developed network of anastomoses than in the lower third of the spermatic cord.

In consideration of anatomical features of the location of the lymph and blood vessels at various levels of the spermatic cord we offered a technique which allows us to mobilize the vaginal germ peritoneum on the local area, at the deep inguinal ring. Trauma of lymph and blood vessels at this level is minimal.

This technique enables to carry out the mobilization of the spermatic cord in the local area at the level of the deep inguinal ring after the hydraulic dissection by the physiological sodium chloride solution and continue the release with the full cross intersection of the vaginal appendices of the peritoneum at this level. The testicular membrane in all cases of hydrocele was operated by the Ross method. After 24 postoperative months ultrasonic scanning was carried out. It has shown the improvement of blood flow index in comparison with the patients' condition before the operation and in patients who were operated according to conventional techniques when the vaginal appendices of the peritoneum removal was made on the hole of all extend of spermatic cord the lowering of the resistance index (0.607 - 0.600), the increase of pike systolic blood flow speed (4.2 - 5.3 sm/s). The obtaining index are similar to ones of healthy children.

Conclusions. 1. Clinical and morphologic changes in lymphatic drainage channel of testicles during the course of the diseases are manifested by developing of lymphostasis that may lead to sclerotic changes in the stroma of the spermatic cord, strain ductus deferens.

2. Results of surgical correction of vaginal obliteration of germ peritoneum confirm the relevance and high efficiency of the proposed method.

3. It has been proved that timely and reasonable pathogenetic surgical treatment of vaginal obliteration of germ peritoneum during childhood is an important part in the prevention of male infertility, that is why treatment program as established in pediatric surgery will facilitate the development of surgical treatment of diseases of the testicles, preventing infertility in males during reproductive period.

УДК 616.833.58-089.844-092.9

Гайович В.В., Макаренко О.М., Савосько С.І.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ ГОМІЛКИ ЩУРА ПРИ ТРАВМАТИЧНОМУ УШКОДЖЕННІ СІДНИЧОГО НЕРВА РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

Інститут травматології та ортопедії НАМН України

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Метою дослідження була кількісна оцінка змін нейро-судинно-м'язових змін при значних дефектах сідничого нерва в проксимальній і дистальній зоні нерва. В дослідженні відтворено модель високого і дистального пошкодження сідничого нерва із значним діастазом (1 см). Дослідження включало гістологічне та морфометричне вивчення сідничого нерва, скелетних м'язів та мікроциркуляторного русла м'язів. Для контролю функціонального відновлення сідничого нерва використали «Тест ходьби на доріжці» ("Walking track analysis"). Виявлено, що структурно-функціональні порушення м'язів гомілки загострюються при високій травмі сідничого нерва, що підтверджено функціональним тестуванням, але не досягає ступеню тотальної атрофії. Використання функціонального індексу сідничого нерва (SFI) дозволяє достовірно оцінити ефективність реіннервації та відновлення функції м'язів кінцівки, зокрема для оцінки дії лікарських засобів.

Ключові слова: травма сідничого нерва, скелетні м'язи, мікроциркуляторне русло, гістоморфометричне дослідження, функціональний індекс сідничого нерва.

Вступ

Травматичні ушкодження периферійних нервів досить часто зустрічаються в мирний і воєнний час, спостерігається стійка тенденція до збільшення їх частоти. Інвалідність внаслідок травматичного пошкодження периферичних нервів становить 1,5-5,3%, а стійка втрата працездатності відповідно 10-11%. У 30% пацієнтів вона стає причиною радикальної зміни профілю трудової діяльності, або фаху [2,3,5].

Ушкодження периферичної нервової системи призводить до порушення не лише функції скелетних м'язів, але і до змін їх структури та ритмів мікроциркуляції. При цьому більшість досліджень розглядають зміни в периферійних нервах [17,19], а також способи їх регенерації, зокрема сідничого нерва [7,12,16]. У свою чергу клінічні дослідження описують переважно симптоми, викликані ушкодженням структури нервів і їх гілок [1,6,10], не приділяючи достатньої уваги змінам скелетних м'язів і їх судинного русла [4]. Найбільш прогностично несприятливим в цьому плані є високі пошкодження нерва [20], що спричиняють значну атрофію м'язів, втратою працездатності, а в деяких випадках вимагають проведення ампутації кінцівки на рівні гомілки [14,17].

На сьогодні відсутні порівняльні функціональні і морфологічні дослідження, в яких проводиться аналіз змін в скелетних м'язах при високих (проксимальних) і дистальних травмах пе-

риферійного нерва. В зв'язку із цим дослідження змін скелетної мускулатури, нейро-судинно-м'язових взаємодій є важливим в вивченні травматичної хвороби периферійного нерва та розробки методів впливу на посттравматичне відновлення.

Мета роботи

Дослідити в порівняльному аспекті особливості структурних змін денервованих м'язів задніх кінцівок щурів після травматичного ушкодження периферійних нервів.

Матеріали і методи

Досліди були виконані на 36 білих нелінійних щурах-самцях вагою 190-225г. Всі оперативні втручання були виконані під відповідною премедикацією (тіопентал натрію, 60 мг/кг, внутрішньочеревинно). Доступ виконували в середньо-верхній третині стегна. Після оброблення операційного поля розсікали м'які тканини, за допомогою затискача типу "москіт" виділяли сідничий нерв.

Для досягнення поставленої мети в експерименті були відтворені два різні варіанти ушкодження сідничого нерва. В групі 1 (n=10) проводили хірургічну невротомію та видалення фрагмента нерва довжиною 1 см в безпосередній близькості від денервованих м'язів (табл. 1); в групі 2 (n=10) подібну модель відтворено на рівні верхньої третини сідничого нерва. Контрольну групу склали інтактні щури (n=5).

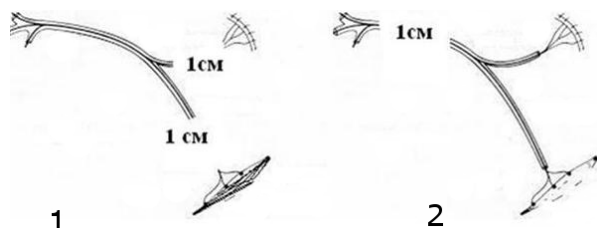


Рис. 1. Модель відтворення травматичного ушкодження сідничого нерва.
Умовні позначення: 1 - дистальна травма; 2 - проксимальна травма на рівні верхньої третини стегна.

Після невротомії рани зрощували розчином антибіотиків (Біцилін-3, "Київмедпрепарат") і зашивали наглухо. Рани у тварин після операції загоювались первинним натягом. Тварини знаходились у віварії на стандартному раціоні. Всі маніпуляції проводили з дотриманням існуючих норм біоетики [13].

Через 1 місяць проводилось гістологічне і морфометричне дослідження м'язових волокон і мікроциркуляторного русла великогомілкового м'язу (m. tibialis caud.), ступінь регенерації сідничого нерва і ступінь функціонального відновлення нерва. Для гістологічного дослідження фрагменти скелетних м'язів і нервів фіксували в 10% нейтральному формаліні, після чого на кріотомі виготовляли гістологічні зрізи товщиною 15-20 мкм. Із гістологічних методик фарбування були використані імпрегнація азотнокислим сріблом і гематоксилін-пікрофуксином. Мікроскопічне дослідження та фотографування зрізів сідничого нерва виконано за допомогою світлового мікроскопу Olympus BX41. Морфометричні дослідження проводили за допомогою напівавтоматичного пристрою для обробки графічних зображень (UTHSCSA ImageTool, Version 2.0, alpha 3).

Статистичний аналіз морфометричних даних здійснювали після обчислення середніх значень величин, середнього квадратичного відхилення, похибки середнього арифметичного. Міжгрупову різницю отриманих даних оцінювали за допомогою параметричного t-критерію Стюдента та непараметричного U-критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні.

Для оцінки ступіню функціонального відновлення сідничого нерва використовували «Тест ходьби на доріжці» ("Walking track analysis") за методикою R.B. Johnston та співавторів [15], як фарбник використовували спиртовий розчин метиленового синього. Після одержання відбитків обох стоп визначали наступні показники лівої (іпсилатеральної — E) та правої (контралатеральної — N) кінцівки в однієї тварини (рис. 2): PL (print length) — відстань від п'ятки до III пальця; TS (toe spread) — відстань від I до V пальця; ITS (intermediate toe spread) — відстань від II до IV пальця. Дані обчислювали за формулою Bain-Mackinnon-Hunter [8] та оцінювали функціональний індекс сідничого нерва (SFI — sciatic functional index):

$$SFI = -38,3((EPL-NPL)/NPL) + 109,5((ETS-NTS)/NTS) + 13,3((EIT-NIT)/NIT) - 8,8$$

Отримані дані систематизували, визначали середнє та середньоквадратичне відхилення показника в усіх групах тварин. Після обчислення SFI оцінювали отримані результати, за «0» вважали нормальну функцію сідничого нерва, «-100» — повне порушення функції [9,11]. Достовірність різниці показників SFI між групами визначали за U-критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні.

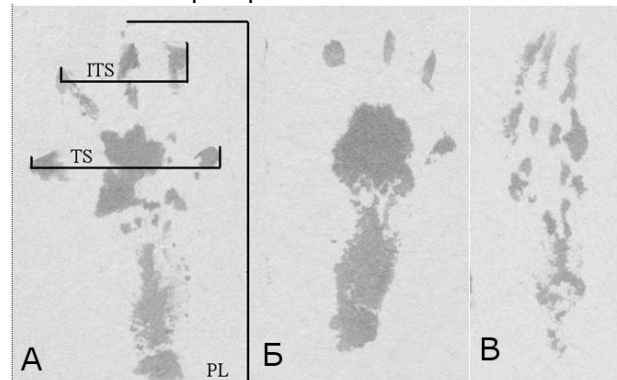


Рис. 2. Відбитки стоп щурів за методикою R.B. Johnston ("Walking track analysis") через 30 днів після травми сідничого нерва. Умовні позначення: А - відбиток контралатеральної (неушкодженої) кінцівки; Б - відбиток стопи при дистальній травмі сідничого нерва; В - відбиток стопи при проксимальній травмі сідничого нерва.

Результати та їх обговорення

При гістологічному дослідженні м'язів гомілки щурів після травматичного ушкодження сідничого нерва встановлено структурні зміни м'язових волокон і зміни мікроциркуляції. Як відомо, скелетна мускулатура передпліччя та гомілки складається з групи м'язів, кожна з яких представлена м'язовими пучками (міонами), що об'єднані сполучною тканиною. В ендо-, епі- і перимізії локалізуються кровоносні судини, що утворюють мікроциркуляторне русло м'яза. Венули і артеріоли в більшій мірі мають поздовжню орієнтацію відносно м'язових волокон в епі- і перимізії. Внутрішньом'язові гемокапіляри розташовуються в ендомізії, формуючи сплетення з мікросудинами перимізії. Характер мікроциркуляції в м'язі визначається станом іннервації та ступенем травмування і варіює залежно від локалізації та ступеню ушкодження.

На гістологічних зрізах мікросудини денервованих скелетних м'язів мали округлу та овальну форму, більшість характеризувались стазом формених елементів крові та вираженою дилатацією. Особливо різке кровонаповнення відзначено в посткапілярних венулах і венулах перимізії. Площа поперечного перерізу судин гематоциркуляторного русла відрізнялась в залежності від типу ушкодження периферійного нерва.

Площа гемокапілярів при дистальній травмі нерва збільшилась на 31,7% ($p < 0,05$), а венул в 2,7 разів, при проксимальному ушкодженні сідничого нерва встановлено лише збільшення площі поперечного перерізу венул в 2,3 рази ($p < 0,05$) (табл. 1). При цьому при дистальній травмі відмічено збільшення інтерстиційного простору, порів-

няно із другою дослідною групою. Найбільш виражені морфологічні зміни скелетних м'язів гомілки відмічено в умовах венозного повнокров'я. Скелетні м'язи характеризувались різким збільшенням інтерстиційного простору, що є ознакою гіперперфузії денервованого м'яза. При цьому площа поперечного перерізу м'язових волокон при дистальній травмі збільшилась в середньому на 27,5% ($p<0,05$), а при проксимальній - на 18,3% ($p<0,05$), що пов'язано із розвитком атрофічних змін при "високій" травмі.

Аналізуючи гістологічні та морфометричні зміни дистального відділу травмованого сідничого нерва відмічено ознаки регенераційних процесів без утворення чітко вираженої неврони. При дистальній травмі сідничого нерва дистальний відрізок був елімінований внаслідок некрозу, а регенеруючі нервові волокна формували но-

воутворені термінали (щільність нервових волокон складала 32,8% від контрольних значень, $p<0,01$). У випадку проксимальної невротомії лише у двох щурів відмічено регенерацію нервових волокон до дистального відділу, у інших випадках дистальний відділ був некротизований, і за цих умов регенерація нервових волокон була відсутня. Проте відносне збільшення кількості регенеруючих нервових волокон сідничого нерва в другій дослідній групі не супроводжувалось якісним функціональним відновленням (рис. 2, табл. 1). Показник SFI в групі із дистальною невротомією склав - $51,7\pm 11,5$, в групі із проксимальною невротомією - $77,3\pm 2,7$ ($U_{\text{емп}}=0$, $U_{\text{кр}}=1$, $p<0,01$). Відносне зменшення функціонального дефіциту (псевдорегрес) може бути пов'язано із пристосуванням щурів до денервованої гомілки.

Таблиця 1.
Морфометричні показники великогомілкового м'яза і сідничого нерва.

Показник		Контроль	Травма сідничого нерва	
			Дистальна травма	Проксимальна травма
Щільність волокон, шт/мм ²	Проксимальний	10731,0 \pm 416,9	9150,3 \pm 683,2a	8247,1 \pm 452,4a,b
	Дистальний		3517,5 \pm 423,1a	-
Площа поперечного перерізу м'язового волокна, мкм ²		3204,6 \pm 238,4	4079,2 \pm 351,8a	2615,79 \pm 534,5a,b
ГМЦР м'яза, мкм ²	Капіляр	188,3 \pm 28,6	247,6 \pm 32,6a	228,5 \pm 16,5
	Венула	343,5 \pm 51,1	935,4 \pm 66,4a	812,6 \pm 75,7a,b
	Артеріола	527,1 \pm 75,8	601,3 \pm 53,0	571,5 \pm 41,3
Функціональний індекс сідничого нерва (SFI)		-7,3 \pm 3,9	-51,7 \pm 11,5a	-77,3 \pm 2,7a,b

Умовні позначення: а - достовірно до показників контрольної групи ($p<0,05$);
b - достовірно до показників групи з дистальною травмою ($p<0,05$).

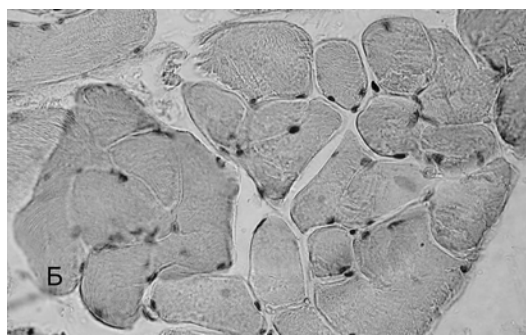
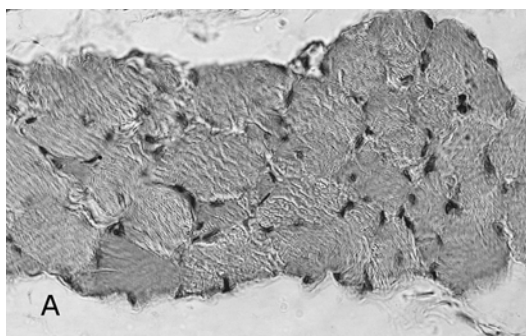


Рис. 3. Морфологічні зміни скелетних м'язів гомілки щура при проксимальному (А) і дистальному (Б) травмуванні сідничого нерва. Гематоксилін-пікрофуксин. Об. 20, ок. 10.

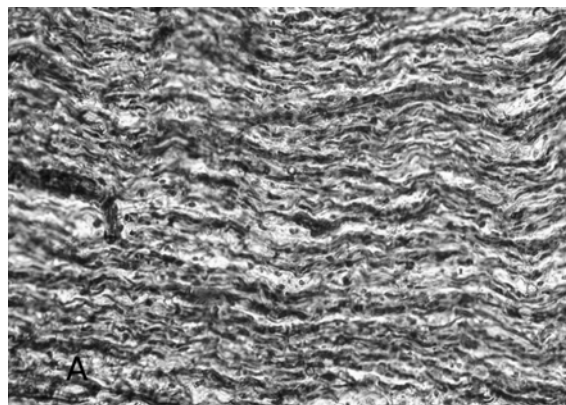


Рис. 4. Зміни дистального відрізка травмованого сідничого нерва щура при проксимальному (А) і дистальному (Б) ушкодженні. Збільшення просвіту посткапілярних венул при дистальній травмі, активація нейтрофілів, поодинокі нервові волокна. Імпрегнація сріблом. Об. 20, ок. 10.

Отже, при травматичне ушкодження сидничого нерва із великим дефектом (діастаз 1 см і більше) викликає функціональні і структурні зміни скелетних м'язів задньої кінцівки. Динаміка змін мікроциркуляторного русла м'язів і регенерації сидничого нерва залежить від зони травмування. При дистальному травмуванні відмічено відносне збільшення набряку м'язової тканини на тлі кровонаповнення мікросудин та низьку регенерацію нерва. При високій травмі сидничого нерва регенерацію нерва відмічено лише в окремих випадках, що не відзначилось на функціональному відновленні м'язів кінцівки і спричинило розвиток атрофічних змін.

Висновки

1. Використання функціонального індексу сидничого нерва (SFI) дозволяє достовірно оцінити ефективність реіннервації та відновлення функції м'язів кінцівки, що розширює арсенал комплексного аналізу процесів відновлення сидничого нерва в експерименті.

2. Структурні і функціональні зміни скелетних м'язів гомілки залежать від зони травми сидничого нерва. При дистальній невротомії в м'язах відмічається кровонаповнення гематоциркуляторного русла і регенерація поодиноких кластерів нервових волокон. При високому травмуванні сидничого нерва атрофічні процеси м'язів виражені в більшій мірі, що підтверджено функціональним тестуванням.

3. Ступінь функціонального відновлення залежить від повноти реіннервації та ступеню регіонарної гемодинаміки, що визначають ступінь атрофії та відновлення м'язових елементів.

Перспективи подальших розробок передбачають удосконалення методів фізичного та фармакологічного впливу на механізми адаптації та відновлення скелетних м'язів при високих і дистальних травмуваннях периферійних нервів верхніх і нижніх кінцівок. Вивчення чинників, що визначають некурабельні порушення в денервованих м'язах дозволять покращити способи лікування ушкоджень периферійної нервової системи та скоротити терміни фізичної та соціальної реабілітації.

Література

1. Варсегова Т.Н. Морфологическое исследование седалищного нерва при лечении сочетанной травмы таза и бедра методом чрескостного остеосинтеза в эксперименте / Т.Н. Варсегова, В.В. Краснов // Гений ортопедии. – 2010. – №4. – С. 36-40.

2. Науменко Л.Ю. Відновна хірургія і реабілітація при поєднанні пошкоджених нервів та сухожиль передпліччя і кисті / Л.Ю. Науменко, В.В. Варін, А.М. Доманський, В.М. Хомяков // Травма. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 213-217.
3. Сидорович Р.Р. Результаты оперативных вмешательств на структурах плечевого сплетения при последствиях его травматического повреждения / Р.Р. Сидорович // Известия национальной академии наук Беларуси / Серия медицинских наук. – 2011. – №3. – С. 5-17.
4. Царев А.А. Макро-микроскопическая характеристика скелетной мускулатуры задней конечности крыс в норме и при травме ее нерва / А.А. Царев, А.В.Кривошапов // Морфология. – 2008. – Т. II, № 2. – С. 66-70.
5. Цимбалюк В.І. Результати хірургічного лікування пошкодження периферичних нервів нижніх кінцівок в умовах, несприятливих для регенерації нерва / В.І. Цимбалюк, О.О. Гончарук // Український нейрохірургічний журнал. – 2004. – №4. – С. 59-64.
6. Arnaoutoglou C.M. Maximum intraoperative elongation of the rat sciatic nerve with tissue expander: functional, neurophysiological, and histological assessment / C.M. Arnaoutoglou, A. Sakellariou, M. Vekris, G.I. Mitsionis [et al.] // Microsurgery. – 2006. – V. 26. – P. 253-261.
7. Butt A.J. Sciatic nerve palsy secondary to postoperative haematoma in primary total hip replacement / A.J. Butt, T. McCarthy, I.P. Kelly [et al.] // J. Bone Jt. Surg.-Br. – 2005. – V.87. – P. 1465-1467.
8. Bain J.R. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat / J.R. Bain, S.E. Mackinnon, D.A. Hunter // Plast. Reconstr. Surg. – 1989. – V.83. – P.129-138.
9. Carlton J.M. Quantitating integrated muscle function following reinnervation / J.M. Carlton, N.H. Goldberg // Surg. Forum. – 1986. – V.37. – P.611-614.
10. Crawford J.R. Compression of the sciatic nerve by wear debris following total hip replacement: a report of three cases / J.R. Crawford, L. Van Rensburg, C. Marx // J. Bone Joint Surg. – 2003. – V. 85. – P. 1178-1180.
11. De Koning P. Org.2766 improves functional and electrophysiological aspects of regenerating sciatic nerve in the rat / P. De Koning, W.H. Gispen // Peptides. – 1987. – V.8. – P.415-422.
12. Feinberg J. Sciatic Neuropathy: Case Report and Discussion of the Literature on Postoperative Sciatic Neuropathy and Sciatic Nerve Tumors / J. Feinberg, S. Sethi // HSS J. – 2006. – V. 2. – P. 181-187.
13. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (1996).
14. Imbelloni L.E. A new, lateral, continuous, combined, femoral-sciatic nerve approach via a single skin puncture for postoperative analgesia in intramedullary tibial nail insertion / L.E. Imbelloni // Local Reg Anesth. – 2013. – V. 6. – P. 9-12.
15. Johnston R.B. Improved imaging of rat hindfoot prints for walking track analysis / R.B. Johnston, L. Zachary, A.L. Dellon [et al.] // J. Neurosci. Methods. – 1991. – V.38. – P.111-114.
16. Kaiser R. Surgery for sciatic nerve injuries / R. Kaiser, L. Houšťava, P. Haninec // Acta Chir Orthop Traumatol Cech. – 2012. – V. 79. – P. 437-441.
17. Kim D.H. Management and outcomes in 318 operative common peroneal nerve lesions at the Louisiana State University Health Sciences Center / D.H. Kim, J.A. Murovic, R.L. Tiel [et al.] // Neurosurgery. – 2004. – V.54. – P. 421-429.
18. Shum G.L. Tibial nerve excursion during lumbar spine and hip flexion measured with diagnostic ultrasound / G.L. Shum, A.S. Attenborough, J.F. Marsden, A.D. Hough // Ultrasound Med Biol. – 2013. – V.39. – P. 784-790.
19. Stein B.E. Lower-extremity peripheral nerve blocks in the perioperative pain management of orthopaedic patients: AAOS exhibit selection / B.E. Stein, U. Srikumaran, E.W. Tan, M.T. Freehill // J Bone Joint Surg Am. – 2012. – V. 94. – P. 167.
20. Wu C. Lower extremity nerve decompression in burn patients / C. Wu, C.T. Calvert, B.A. Cairns, C.S. Hultman // Ann Plast Surg. – 2013. – V. 70. – P. 563-567.

Реферат

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ГОЛЕНИ КРЫСЫ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Гайович В.В., Макаренко А.Н., Савосько С.И.

Ключевые слова: травма седалищного нерва, скелетные мышцы, микроциркуляторное русло, гистоморфометрическое исследование, функциональный индекс седалищного нерва.

Целью исследования была количественная оценка изменений нейро-сосудисто-мышечных изменений при больших дефектах седалищного нерва в проксимальной и дистальной зоне нерва. В исследовании воспроизведена модель высокого и дистального повреждения седалищного нерва с больших диастазом (1 см). Исследование включало гистологическое и морфометрические изучения седалищного нерва, скелетных мышц и микроциркуляторного русла мышц. Для контроля функционального восстановления седалищного нерва использовали «Тест ходьбы на дорожке» ("Walking track

analysis") . Выявлено, что структурно-функциональные нарушения мышц голени обостряются при высокой травме седалищного нерва, что подтверждено функциональным тестированием, но не достигает степени тотальной атрофии. Использование функционального индекса седалищного нерва (SFI) позволяет достоверно оценить эффективность реиннервации и восстановление функции мышц конечности, в частности для оценки действия лекарственных средств.

Summary

COMPARATIVE ANALYSIS OF CHANGES IN RAT TIBIA SKELETAL MUSCLE IN THE TRAUMATIC INJURY OF SCIATIC NERVE AT VARIOUS LOCATIONS

Gayovich V.V., Makarenko A.N., Savosko S.I.

Key words: sciatic nerve injury, skeletal muscle, microcirculatory histomorphometrical study, sciatic nerve functional index.

To date, no comparative functional and morphological studies that analyzes changes in skeletal muscle in the proximal and distal peripheral nerve injuries. The study conducted a quantitative assessment of neurovascular-muscular changes with significant defects in the sciatic nerve proximal and distal nerve area. Experiments were performed on 36 white male rats nonlinear weighing 190-225 g after 1 month was performed histological and morphometric study of muscle fibers and microvasculature tibial muscle (m. tibialis caud.). The degree of regeneration of the sciatic nerve and the degree of functional nerve regeneration after proximal and distal injury. To control the sciatic nerve functional recovery "Walking track analysis" was used. The degree of functional recovery of sciatic nerve and skeletal muscle atrophy vary by area neurotomy. At proximal damages nerve regeneration impossible due to significant diastase, at distal nerve injury possible only functionally insignificant reinnervation. The area of the capillaries in the distal nerve injury increased by 31,7% ($p < 0,05$), and venules of 270%, while the proximal sciatic nerve injury found only an increase in cross-sectional area venules by 230% ($p < 0,05$). In this case, the distal injury marked increase in interstitial space compared with the other research groups. The most pronounced morphological changes in skeletal muscle seen in venous hyperemia. Skeletal muscles are characterized by a sharp increase in the interstitial space, which is a sign of hypoperfusion denervated muscle. In this cross-sectional area of muscle fibers in the distal injury increased on average by 27,5% ($p < 0,05$), and in proximal - by 18,3% ($p < 0,05$), which is associated with atrophic changes in the proximal sciatic nerve injury. At the distal sciatic nerve injury distal segment was eliminated due to necrosis and regenerating nerve fibers newly formed terminal (density of nerve fibers was 32.8 % of control values $p < 0,01$). In experimental group with proximal neurotomy only two rats observed regeneration of nerve fibers to distal, in other cases, distal was necrotic, and under these conditions the regeneration of nerve fibers was absent. However, the relative increase in the number of regenerating nerve fibers of the sciatic nerve in the second experimental group was not accompanied by qualitative functional recovery. SFI index in the group with distal neurotomy was $-51,7 \pm 11,5$, in the group with proximal neurotomy $-77,3 \pm 2,7$ ($p < 0,01$). Structural and functional disruption of shin muscles are exacerbated at high sciatic nerve injury, as confirmed by functional testing, but does not reaches to level of total atrophy. The degree of functional recovery depends on the degree of completeness reinnervation and regional hemodynamic determining the degree of atrophy and regeneration of muscle cells. Use sciatic nerve functional index (SFI) to reliably assess the effectiveness reinnervation and restore limb muscle function, particularly for evaluation of medicinal products. Prospects for further development include improved methods of physical and pharmacological effects on mechanisms of adaptation and recovery of skeletal muscle at high and peripheral nerve injury distal upper and lower extremities. The study of factors that determine incurable disorders in denervated muscles will improve ways to treat peripheral nervous system damage and shorten the physical and social rehabilitation.

УДК 616.316 – 056.5 – 092.9

Гордієнко Л.П.

ПРОТЕЇНАЗНО-ІНГІБІТОРНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ТА ВІЛЬНО-РАДИКАЛЬНІ ПРОЦЕСИ У ТКАНИНАХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГЛУТАМАТ-ІНДУКОВАНОГО ОЖИРІННЯ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

За умов моделювання глутамат-індукованого ожиріння виникають патологічні зміни у тканинах слинних залоз щурів: дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу, активація вільно-радикального окиснення та розвиток оксидативного стресу, що супроводжується ендотоксемією.

Ключові слова: слинні залози, ожиріння, глутамат натрію, протеїназно-інгібіторний потенціал, оксидативний стрес.

Робота є фрагментом НДР «Роль біорегуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів системи травлення», реєстраційний номер 0109U007982.

Вступ

На сьогодні, згідно висновку експертів ВОЗ, у світі спостерігається епідемія ожиріння: близько 1,1 мільярда осіб на планеті мають надмірну масу тіла [2, 4]. До 2025 року прогнозують збільшення удвічі кількості людей з ожирінням, що безумовно пов'язано з обмеженням фізичної активності, хаотичним режимом харчування, зростанням в раціоні висококалорійних продуктів і легкозасвоєваних вуглеводів, а також широким і неконтрольованим використанням в харчовій промисловості та в мережі підприємств громадського харчування харчових добавок, перш за все, глутамату натрію. Наукові дискусії щодо безпечності споживання харчової добавки глутамату натрію тривають впродовж 40 років, аж до сьогодні. За даними літератури, глутамат натрію викликає розвиток ожиріння і захворювання травного тракту [7, 11, 12].

Загальновідомо, що слинні залози є чутливими до метаболічних та функціональних змін в організмі, особливо в патологічних умовах [9]. За даними літератури, ожиріння та асоційовані з ним патологічні стани можуть привести до зниження функціонування клітин слинних залоз і як наслідок зниження саливації, підвищення в'язкості слини, розвитку ксеростомії. Порушення функції слинних залоз призводить до розвитку патологічних процесів в органах ротової порожнини, підвищує ризик розвитку карієсу та захворювань тканин пародонта, а також викликає порушення процесів травлення в інших відділах шлунково-кишкового тракту [1, 9, 14]. Водночас патогенетичні механізми змін у слинних залозах за умов ожиріння залишаються недостатньо вивченою проблемою сучасної медицини.

Одним з фундаментальних досягнень науки є визначення протеолізу як особливої форми фізіологічної регуляції. Надмірна активація протеолізу є небезпечною для білкових структур тканин і викликає розвиток деструктивних і запальних змін, алергічних реакцій, порушення процесів гемостазу, а також є одним з факторів, що сприяє інвазії клітин злоякісних пухлин. Об'єктивна оцінка системи протеолізу можлива лише за умов урахування загальної протеолітичної активності досліджуваного субстрату та активності

інгібіторів протеїназ, які гальмують протеолітичні ферменти. Їх співвідношення визначається як протеїназно-інгібіторний потенціал [3].

Важливе значення у розвитку патологічних змін при ожирінні має надмірна активація вільно-радикальних процесів і розвиток оксидативного стресу. Карбонілювання білків є одним з маркерів оксидативного стресу. Найважливішим наслідком окисної модифікації білків є інактивація ферментів, підвищена чутливість модифікованих білків до протеолізу. За даними літератури, при ожирінні спостерігається підвищення карбонілювання білків, при цьому рівень карбонілювання білків позитивно корелює з індексом маси тіла (ІМТ) та підвищеною експресією ФНП-6, ІЛ-6 [13, 15]. Активація процесів вільно-радикального окиснення призводить до ендогенної інтоксикації та до збільшення вмісту молекул середньої маси [8].

Мета дослідження

Вивчення протеїназно-інгібіторного потенціалу та вільно-радикальних процесів у тканинах слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння.

Матеріали та методи

Експерименти виконані на 20 щурах обох статей з дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією. У щурів моделювали експериментальне ожиріння, викликаючи глутаматом натрію. На початку експерименту щури були розділені на 2 групи. I – інтактний контроль (4-х місячні щури). Новонародженим щурам II групи підшкірно у об'ємі 4 мг/г вводили глутамат натрію на 2, 4, 6, 8, 10 день життя. Через 4 місяці у піддослідних тварин визначали ІМТ. Після чого тварин декапітували. Евтаназію здійснювали під уретановим наркозом (50 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно) шляхом кровопускання. В гомогенаті піднижньощелепних та під'язикових слинних залоз щурів визначали протеїназно-інгібіторний потенціал за активністю протеїназ [10] і загальної антитриптичної активності [3], вміст окисно-модифікованих білків (ОМБ) [6] та молекул середньої маси (МСМ) [5]. Результати досліджень обробляли методом варіаційної статистики з використанням U-критерію Мана Уїтні.

Результати та їх обговорення

Нами встановлено, що у щурів контрольної групи ІМТ становив $0,57 \pm 0,02$ г/см². У щурів II групи, яким моделювали ожиріння, викликає глутаматом натрію, ІМТ вірогідно зростав у 1,21

разу порівняно з тваринами контрольної групи ($0,69 \pm 0,03$ г/см², $P < 0,05$). Таким чином, у щурів II групи спостерігається достовірне збільшення ІМТ порівняно з контролем, що свідчить про розвиток ожиріння.

Таблиця 1

Протеїназно-інгібіторний потенціал тканин слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, ($M \pm m$)

Групи тварин	Загальна протеолітична активність, мкмоль/г*хв.	Загальна антитриптична активність, г/кг
1. Контроль (n=9)	$0,47 \pm 0,01$	$42,87 \pm 0,77$
2. Ожиріння (n=11)	$0,62 \pm 0,01$	$34,62 \pm 0,64$
Статистичний показник	$P_{1-2} < 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$

Нами встановлено, що за умов глутамат-індукованого ожиріння у тканинах слинних залоз щурів вірогідно підвищується у 1,32 разу загальна протеолітична активність порівняно з контролем (табл. 1). За цих умов в тканинах слинних залоз щурів вірогідно зменшується в 1,24

разу загальна антитриптична активність порівняно з тваринами, яким не моделювали глутамат-індуковане ожиріння (табл. 1). Таким чином, за умов глутамат-індукованого ожиріння в тканинах слинних залоз щурів виникає дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу.

Таблиця 2

Вміст окисно-модифікованих білків та молекул середньої маси у тканинах слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, ($M \pm m$)

Групи тварин	Окисно-модифіковані білки, ум.о.	Молекули середньої маси, ум.о.
1. Контроль (n=9)	$0,16 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,01$
2. Ожиріння (n=11)	$0,23 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,01$
3. Статистичний показник	$P_{1-2} < 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$

Встановлено, що за умов глутамат-індукованого ожиріння у слинних залозах щурів вірогідно підвищується у 1,44 разу вміст ОМБ порівняно з контролем (таблиця 2). За цих умов в тканинах слинних залоз щурів вірогідно зростає в 1,41 разу вміст молекул середньої маси порівняно з тваринами, яким не моделювали ожиріння (таблиця 2). Отже, за умов моделювання глутамат-індукованого ожиріння в тканинах слинних залоз щурів виникає активація вільно-радикальних процесів, що призводить до ендотоксемії.

Висновок

Отже, моделювання глутамат-індукованого ожиріння у щурів призводить до патологічних змін в тканинах слинних залоз, а саме: дисбалансу протеїназно-інгібіторного потенціалу, активації вільно-радикального окиснення та розвитку окислативного стресу, що супроводжується ендотоксемією.

Перспективи подальших досліджень

Для вивчення механізмів розвитку патологічних змін у слинних залозах щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння дослідити в тканинах слинних залоз щурів стан антиоксидантної та NO-ергічної систем, а також провести патоморфологічні дослідження.

Література

1. Арутюнян С.Э. Заболевания слюнных желез у больных с метаболическим синдромом : автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : спец. 14.01.14 «Стоматология» / С.Э. Арутюнян. – М., 2012. – 25 с.

2. Бенца Т.М. Диетотерапия ожирения / Т.М. Бенца // Эндокринология. – 2012. – 17, № 1. – С. 102-105.
3. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. – К.: Здоров'я, 1988. – 200 с.
4. Власенко М.В. Цукровий діабет і ожиріння – епідемія XXI століття: сучасний підхід до проблеми / М.В. Власенко, І.В. Семеник, Г.Г. Слободянюк // Український терапевтичний журнал. – 2011, № 2. – С. 50-55.
5. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 131-140.
6. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 1. – С. 24-26.
7. Лещенко І.В. Вплив тривалого введення глутамату натрію на структуру підшлункової залози щурів / І.В. Лещенко, В.Г. Шевчук, Т.М. Фалалеева [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2012. – 58, № 2. – С. 59-65.
8. Манько А.М. Корекція мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний» окислативного стресу в органах порожнини рота за умов тривалого застосування інгібіторів протонної помпи / А.М. Манько, А.А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т. 11, №2. – С. 59-61.
9. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты) / [Л.М. Тарасенко, Г.А. Суханова, В.П. Мищенко и др.]. – Томск: Издательство НТЛ, 2002. – 124 с.
10. Уголев А.М. Исследование пищеварительного аппарата у человека / А.М. Уголев, Н.Н. Иезуитова, У.Г. Масевич. – Л.: Наука, 1969. – 216 с.
11. Фалалеева Т.М. Влияние глипролинов на структурно-функциональное состояние слизистой оболочки желудка и массы тела крыс в условиях длительного введения глутамата натрия / Т.М. Фалалеева, Г.Е. Самонина, Т.В. Береговая [и др.] // Физика живого. – 2010. – Т. 18, №1. – С. 154-159.
12. He K. Association of monosodium glutamate intake with overweight in Chinese adults: the INTERMAP Study / K. He, L. Zhao, M.L. Daviglus [et al.] // Obesity. – 2008. – V.16, №8. – P. 1875-1880.
13. Hopps E. Protein oxidation in metabolic syndrome / E. Hopps, G. Caimi // Clin Invest Med. – 2013. – V.36, №1. – P. 1-8.
14. Modeer T. Association between obesity, flow rate of saliva, and dental caries in adolescents / T. Modeer, C.C. Blomberg, B.Wondimu [et al.] // Obesity. – 2010. – V.18, №12. – P. 2367-2373.
15. Vincent H.K. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans / H.K. Vincent, A.G. Taylor // International Journal of Obesity. – 2006. – V.30, № 3. – P. 400-418.

Реферат

ПРОТЕИНАЗНО-ИНГИБИТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И СВОБОДНО – РАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ТКАНЯХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ КРЫС В УСЛОВИЯХ ГЛУТАМАТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОЖИРЕНИЯ

Гордиенко Л.П.

Ключевые слова: слюнные железы, ожирение, глутамат натрия, протеиназно-ингибиторный потенциал, оксидативный стресс.

В условиях моделирования глутамат-индуцированного ожирения возникают патологические изменения в тканях слюнных желез крыс: дисбаланс протеиназно-ингибиторного потенциала, активация свободно-радикального окисления и развитие оксидативного стресса, что сопровождается эндотоксемией.

Summary

PROTEINASE-INHIBITOR BALANCE AND FREE RADICAL PROCESSES IN RATS' SALIVARY GLAND TISSUES UNDER MONOSODIUM GLUTAMATE-INDUCED OBESITY

Gordienko L.P.

Key words: salivary glands, obesity, monosodium glutamate, proteinase-inhibitor imbalance, oxidative stress.

Introduction: Obesity is currently regarded as pandemic. According to the data of World Health Organization there are more than a billion overweight people on the planet. Low levels of daily physical activity combined with intake of food with excess calories, as well as extensive and uncontrolled use in food industry of food additives, primarily of monosodium glutamate, favor an increase in adiposity.

According to the literature, obesity and pathologies associated with it can lead to decreased functioning of cells of salivary glands, reduced saliva flow, increased viscosity of saliva, development of xerostomia. Impaired functioning of salivary glands leads to the development of pathological processes in the oral cavity, increases danger of tooth decay and periodontal disease development, causes a disturbance of the digestive processes in other parts of the gastrointestinal tract. However, pathological mechanisms involved in the impact of obesity on salivary glands are not fully established.

Objective: The aim of the study was to determine the proteinase-inhibitor balance and free radical processes in the tissues of rats' salivary glands under monosodium glutamate-induced obesity.

Materials and Methods: The study was carried on 20 rats. We modeled monosodium glutamate-induced obesity in rats. The rats were divided into 2 groups at the beginning of the experiment. I group included intact animals for control. Newborn rats of II group were administered monosodium glutamate (4 mg/g) on the 2, 4, 6, 8, 10 days of life. After 4 months of experiment animals were determined body mass index (BMI). In the homogenate of rats' salivary glands we determined the proteinase inhibitory potential by determining the activity of proteinases and total antitryptic activity, the content of oxidatively modified proteins and middle molecules.

Results: It was established that BMI of rats of II group significantly increased in 1,21 times compared with the control group. Thus, the rats of II group were observed to demonstrate significant increase of BMI compared with the control group that indicated on the development of obesity. It was found that there was reliable increasing of total proteolytic activity in 1,32 times in the tissues of salivary glands of rats under monosodium glutamate-induced obesity compared with the control group. Under these conditions there was reliable decreasing in 1,24 times the total antitryptic activity compared with the control group. It was established that there was reliable increasing of oxidatively modified proteins in 1,44 times in the tissues of salivary glands of rats under monosodium glutamate-induced obesity compared with the control group. Under these conditions there is reliable increasing of middle molecules in 1,41 times compared with the control group.

Conclusions: Thus, under modeled monosodium glutamate-induced obesity the pathological changes in rats' salivary gland tissues are manifested by the development of proteinase-inhibitor imbalance, activation of free radical processes and the development of oxidative stress and endotoxemia.

УДК 616. 314 – 002.4

Гринишин О. Б., Филенко Б.М.*

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ РІЗНИХ ДІЛЯНОК ЗУБА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СЕРЕДНЬОМУ КАРІЄСІ У ЩУРІВ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Визначення ступеня розвитку запального процесу в пульпі зуба обумовлює визначення тактики ендодонтичного лікування, що відповідало б принципам "біологічної доцільності", забезпечивши видалення пульпи, збереження життєздатності всієї або кореневої її частини. В роботі описані морфологічні зміни дентину та пульпи зуба при експериментальному середньому карієсі у щурів. Встановлено, що деструктивні процеси проявляються у вигляді набряку надодонтального простору і мають зворотній процес в цервікальній частині пульпи. В той час як адаптаційні зміни в цій ділянці супроводжуються розвитком прозорого дентину, зумовленого проліферацією одонтобластів. Одночасно з цим безпосередньо в пульпі спостерігається проліферація фібробластів, що в подальшому сприяє розвитку замісного дентину.

Ключові слова: пульпа, середній експериментальний карієс.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Стоматологічна захворюваність у дітей з урахуванням еколого-соціальних чинників ризику та обґрунтування диференційованих методів лікування та профілактики», намер держреєстрації 0110U002147.

Вступ

Одним із найчастіших ускладнень карієсу є пульпіт, який розвивається внаслідок проникнення мікроорганізмів та їх токсинів із каріозної порожнини в пульпу зуба по дентинних каналцях [2,3].

Пульпа зуба, яка містить сполучну тканину, судини та нерви, здатна відповідати на вплив пошкоджуючих факторів розвитком захисних реакцій. Основним видом цих реакцій є запальний процес, що направлений на усунення дії пошкоджуючого фактора та відновлення структури пульпи.

Вираженість запальної реакції і характер репаративних процесів в значній мірі залежить від інтенсивності і тривалості впливу пошкоджуючого фактора. Певну роль у цьому відіграє вік і реактивність індивідуума.

Завдяки розвитку компенсаторно-приспосувальних процесів пульпа може зберігати свої функції тривалий час [2], але за відсутності правильно проведеного лікування розвивається пульпарний некроз або склероз [1,6,7]. Тому необхідно вирішити питання про стан пульпи та вибір методу лікування, що відповідало б принципам "біологічної доцільності", забезпечивши видалення пульпи, збереження життєздатності всієї або кореневої її частини [6,7,4,8].

Мета дослідження

Вивчення морфологічних змін дентину та пульпи при експериментальному середньому карієсі у щурів.

Матеріали та методи

Експериментальний карієс у щурів викликався спеціальною карієсогенною дієтою [5]. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних

принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Визначення морфологічних змін різних ділянок зуба проводилось у два етапи. На першому етапі визначалася глибина каріозного ураження емалі та дентину, що проводилось на видалених недекальцинованих щелепах з ураженими каріозним процесом великих та малих кутніх зубів. При цьому спеціальною алмазною фрезою розрізалась коронка зуба та забарвлювалась гістохімічно ШИК-альціановим синім. Завдяки цій методиці можна чітко розрізнити емаль, дентин та каріозні ураження. Другий етап проводився на декальцинованих блоках зубів. Після фіксації у 10% нейтральному формаліні та парафінової проводки з одержаних блоків виготовляли серійні зрізи, які забарвлювались гематоксиліном та еозином. На отриманих препаратах вивчалися морфологічні зміни пульпи, що спостерігались при середньому карієсі. В якості контрольної групи спостереження послуговували декальциновані не уражені карієсом зуби 5 щурів.

Результати досліджень

Як показують результати епімікроскопічних досліджень товстих шліфів, гістохімічно забарвлених ШИК-альціановим синім, середній карієс спостерігається переважно на 86 день експериментального дослідження та проявляється різним ступенем забарвлення дентину. Так, безпосередньо зона зруйнованого дентину проявляється у вигляді ШИК-позитивного осередку, під яким розташовується альціан-позитивно забарвлений у блакитний колір деструктивно змінений дентин з підлеглою зоною прозорого дентину, який, в свою чергу, забарвлений в яскраво-червоний колір. Нарешті, ділянки збереженого дентину забарвлюються в світло-рожевий колір. Пульпа коронкової частини представлена різко гіперемованими судинами, в той час як у цервікальній її ділянці вони менш гіперемовані і, на-

решті, в кореневій частині вони майже не відрізняються від таких у контрольній групі.

Проведене дослідження декальцінованих зрізів забарвлених гематоксилін-еозином свідчить, що при середньому карієсі відбуваються виражені деструктивні зміни в дентині та коронковій частині пульпи зуба. Так, безпосередньо вздовж емалево-дентинного кордону відмічається наявність не тільки зернистоглибчастого розпаду відростків одонтобластів, а також більш глибокі їх некробіотичні процеси у вигляді появи так званих "мертвих шляхів" (рис. 1).

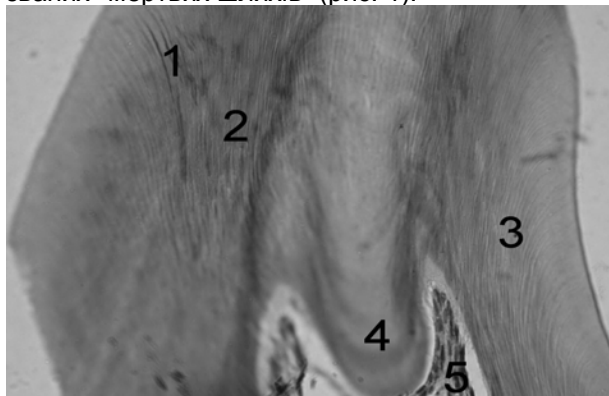


Рис. 1. Коронкова частина зуба. Заб. гематоксилін-еозином. 36.10×10 . 1- мертві шляхи, 2 - зернисто-глибчатий розпад, 3 - збережені ділянки дентину, 4 - прозорий дентин, 5 - коронкова частина пульпи.

Під зоною деструкції дентинних трубочок, представленій переважно базофільними "мертвими шляхами", знаходиться вузька смужка прозорого дентину. Остання характеризується більш розширеними просвітами дентинних трубочок, в яких відкладаються солі кальцію. Нарешті, зона предентину характеризується нерівномірним відкладенням в ній як базофільної речовини, що забарвлюється у фіолетовий колір, так і гомогенних еозинофільних мас, забарвлених у рожевий колір. Реакція пульпи при середньому карієсі проявляється глибокими деструктивними змінами одонтобластів. Ядра останніх в коронковій частині в порівнянні з контрольною групою втрачають свою багаторядну будову (рис. 2).

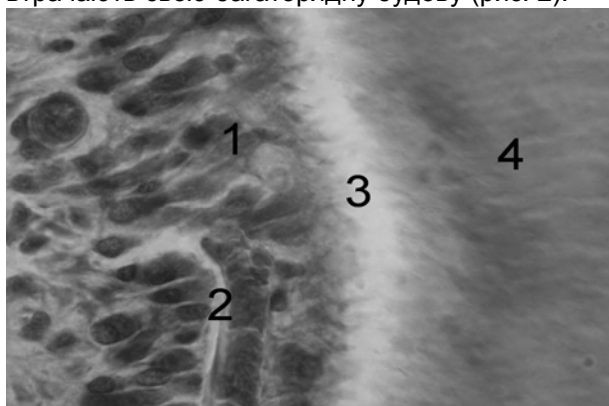


Рис. 2. Деструктивні зміни в коронковій частині пульпи при середньому карієсі. Заб. гематоксилін-еозином. 36.10×100 . 1 – деструктивно змінені одонтобласти, 2 - гіперемія судин, 3 – набряк надодонтобластичного простору, 4 - дентин.

Отже, як показує мікроскопічне дослідження при середньому карієсі, зона деструкції розповсюджується переважно на регулярний дентин. Останній реагує наявністю повністю зруйнованих відростків одонтобластів у вигляді "мертвих шляхів". В той же час у дентині спостерігаються адаптаційні процеси у вигляді утворення прозорого дентину. Останній з'являється завдяки реакції одонтобластів пульпи. Також відмічається реакція пульпи в цервікальній ділянці, що характеризується гіперемією мікросудин та набряком надодонтальної частини пульпи у вигляді накопичення в ній набрякової рідини. В останній знаходяться витончені відростки одонтобластів, які проникають в окремі дентинні трубочки (рис.3).

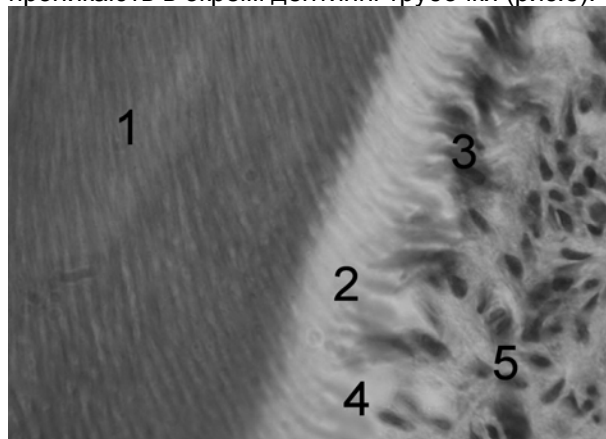


Рис. 3. Морфологічні зміни пульпи в цервікальній ділянці. Заб. гематоксилін-еозином. 36.10×100 .

1 - дентин, 2 - набряк надодонтобластичного простору, 3 - ядра одонтобластів, 4 - витончені відростки одонтобластів; 5 - мікросудини пульпи.

Встановлено, що в цервікальній частині пульпи відбуваються як деструктивні, так і адаптаційні її зміни. Так, деструктивні зміни проявляються у вигляді накопичення набрякової рідини між окремими відростками одонтобластів. Завдяки цьому частина їх руйнується, а інші потоншуються. При цьому збережені одонтобласти, у порівнянні з контрольною групою, мають косу або вертикальну орієнтацію.

Необхідно відмітити, що під одонтобластиами розташовується шар фібробластів з високою проліферативною активністю, про що свідчать чисельні фігури мітозів в них.

Висновок

На нашу думку при середньому карієсі, який спостерігається на 84 день експерименту, на відміну від коронкової частини, в цервікальній ділянці відбуваються як деструктивні, так і адаптаційні процеси коронки зуба. Деструктивні процеси проявляються у вигляді набряку надодонтального простору і можуть бути зворотними. В той час як адаптаційні зміни в цій ділянці супроводжуються розвитком прозорого дентину, що зумовлено проліферацією одонтобластів. Одночасно з цим безпосередньо в пульпі спостерігається проліферація фібробластів, що у подальшому сприяє утворенню замісного дентину.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення морфологічних змін різних ділянок пульпи при глибокому карієсі.

Література

1. Боровский Е.В. Терапевтическая стоматология / Боровский Е.В. – М. : «Медицинское информационное агенство», 2004. – С. 375-377.
2. Гасюк А.П. Пульпа зуба в норме и при патологии / А.П. Гасюк, М.Д. Король, Т.В. Новосельцева. – Полтава, 2004. – 124 с.
3. Гасюк А.П. Морфо- та гістогенез основних стоматологічних захворювань / А.П. Гасюк, В.І. Шепітько, В.М. Ждан. – Полтава, 2008. – С. 45-46.

4. Жилина В.В. К вопросу о витальной ампутации пульпы молочных зубов / В.В. Жилина // Актуальные вопросы стоматологии детского возраста: Сб. науч. тр. – М., 1974. – С.52-55.
5. Никитин С.А. Экспериментальный каріес у белых крыс / С.А. Никитин, М.Г. Бугаева // Стоматология. – 1954. – № 1. – С. 9-17.
6. Петрикас А.Ж. // Пульпэктомия. – [2-е изд.]. – М. : АльфаПресс, 2006. – С. 26-28, 35.
7. Bergenholz G. Textbook of endontology / G. Bergenholz, P. Horsted-Bindslev, C. Reit. – Blackwell Publishing Ltd., – 2010. – P. 25-278.
8. Myers D.P. Distribution of C-14 formaldehyde after pulpotomy with formokresol / D.P.Myers, H.K.Shoaf // J.Amer.Dent.Assoc. – 1978. – №96. – P.805-813.

Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ РАЗНЫХ УЧАСТКОВ ЗУБА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СРЕДНЕМ КАРИЕСЕ У КРЫС
Гринишин О.Б., Филенко Б.Н.

Ключевые слова: пульпа, средний экспериментальный каріес.

Определение степени развития воспалительного процесса в пульпе зуба обуславливает определение тактики эндодонтического лечения, что отвечало бы принципам "биологической целесообразности", обеспечив выздоровление пульпы, сохранение жизнеспособности всей или корневой ее части. В работе описаны морфологические изменения дентина и разных участков пульпы зуба при экспериментальном среднем каріесе у крыс. Установлено, что деструктивные процессы в цервикальной части пульпы проявляются в виде отека надодонтального пространства и имеют обратимый процесс. В то время как адаптационные изменения в этой области сопровождается развитием прозрачного дентина, обусловленного пролиферацией одонтобластов. Одновременно с этим непосредственно в пульпе наблюдается пролиферация фибробластов, что в последующем способствует образованию заместительного дентина.

Summary

MORPHOLOGICAL CHANGES IN DIFFERENT SITES OF TOOTH IN MODELED MEDIAN CARIES IN RATS

Hrynshyn O.B. Filenko B.N.

Key words: pulp, experimental average caries.

The pulpitis is the most common complication of caries. It develops due to the penetration of microorganisms and their toxins from a carious cavity into a dental pulp through dentinal tubules. Solving the question on the condition of a pulp and on the choice of the method for pulp treatment which would correspond to the "biological appropriateness" and would provide pulp recovery is still remaining urgent.

The research was aimed to study morphological changes of dental pulp in case of experimental average caries in rats.

The research was carried out on histochemically stained thick sections of teeth and decalcified slices of teeth stained by conventional techniques.

According to the results of epimicroscopic researches of thick sections, histochemical stained with PAS-alcian blue, the zone of the destroyed dentine is presented in the form of the PAS-positive site under which there is alcian-positively painted destructively changed dentine with a subject zone of a transparent dentine. Sites of the kept dentine are painted in light pink color.

The pulp of crown part is presented by sharply hyperemic vessels. In its ostium part they are less hyperemic. And in root part they do not differ from such at the control group.

The results of researches of the decalcified specimen stained by hematoxylin and eosine testify that median caries manifests expressed destructive changes in a dentine of crown part of a dental pulp. Along enamel-dentin junction it is noted granular disintegration of odontoblasts processes and deep necrobiotic processes in the form of emergence so-called "dead ways".

Under this zone there is a strip of a transparent dentine which is characterized by expanded gleams of dentinal tubules in which calcium salts are postponed. The predentin zone is characterized by uneven ad-journment basophilic and homogeneous eosinophilic substances in dentinal tubules. Pulp reaction at average caries is shown by loss of a multilayer structure of odontoblasts nucleus.

Pulp reaction in ostium part is characterized by a hyperemia of microvessels and hypostasis of overodontoblasts space in which there are thinned odontoblasts processes. Intact odontoblasts have slanting or vertical orientation. Under odontoblasts there is a layer of fibroblast with high proliferative activity.

We came to a conclusion that median caries was observed on the 84th day of experiment. In ostium part of a pulp, unlike crown part, we noted destructive and adaptation processes. Destructive processes were shown by hypostasis of overodontoblasts space and could be reversible. Adaptation changes in this site were accompanied by formation of a transparent dentine that was caused by proliferation of odontoblasts. At the same time in a pulp proliferation of fibroblast was observed that accompanied the formation of a replaceable dentine.

УДК 615.276:612.017.1:616.5-001.15-092.9

Гринь В.В., Звягинцева Т.В.

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ФОТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-12 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-13 В КРОВИ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОМ ОБЛУЧЕНИИ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК В ПОСТЭРИТЕМНЫЙ ПЕРИОД

Харьковский национальный медицинский университет

Изучено влияние лекарственных средств с фотозащитными эффектами «Мазь тиотриазолина 2%», «Мазь метилурациловая 10%», «Альтан», «Витамин А» на уровень интерлейкина-12 и интерлейкина-13 в сыворотке крови морских свинок в постэритемный период УФО кожи. Установлено, что локальное УФО кожи нарушает клеточно-опосредованное и гуморальное звенья иммунитета, что подтверждается снижением уровня интерлейкина-12 и интерлейкина-13 после исчезновения эритемы, а затем резким повышением на 14 сутки. Концентрация интерлейкина-12 и интерлейкина-13 не достигает физиологических значений даже в отдаленный постэритемный срок (28 суток). Все исследуемые препараты в той или иной степени влияют на нарушенные в результате УФО клеточные и гуморальные механизмы иммунитета. Так, «Мазь метилурациловая 10%» стимулирует клеточный иммунитет (интерлейкин-12) не влияя на гуморальный (интерлейкин-13). Препараты «Альтан» и «Витамин А», напротив, стимулируют гуморальные механизмы иммунологической реактивности, незначительно влияя на клеточные. Лишь «Мазь тиотриазолина 2%» стимулирует как клеточные, так и гуморальные механизмы иммунного ответа.

Ключевые слова: ультрафиолетовое облучение, интерлейкин-12, интерлейкин-13, тиотриазолин, метилурацил, альтан, витамин А.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины «Создание, исследование и патогенетическое обоснование применения новых комбинированных лекарственных средств и лекарственных средств политропного действия» (№ государственной регистрации 0109U001748) и «Механизмы и фармакологическая коррекция УФ-индуцированных повреждений кожи» (№ государственной регистрации 0113U002281).

Актуальность

Недостаточная защита от избытка ультрафиолетового облучения (УФО) приводит к тяжелым отдаленным последствиям – канцерогенезу, фотостарению, фотосенсибилизации, катаракте и др. [1]. По данным ВОЗ за год из-за чрезмерного воздействия УФО в результате инвалидности теряется примерно 1,5 миллиона лет жизни и происходит 60 000 случаев преждевременной смерти. От 50% до 90% раковых заболеваний кожи вызваны воздействием УФО [2]. Большинство негативных эффектов связывают с влиянием на иммунитет.

Поэтому поиск новых фотозащитных средств, обладающих иммунопротекторными свойствами, приобретает особую актуальность в современной фармакологии.

В последние годы показано, что интерлейкин-12 (IL-12) является ключевым цитокином для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа в коже и инициации эффективной противоинфекционной защиты в отношении вирусов, бактерий и грибов [3]. Интерлейкин-13 (IL-13) – ключевой цитокин, ответственный за гуморальный ответ и способный угнетать функции макрофагов, образуется в Т-клетках, нейтрофилах и некоторых неиммунных клетках. IL-13 относится к супрессорным факторам, экспрессируется в здоровой коже и влияет на кератиноциты [4]. Однако, влияние УФО на IL-12 и IL-13, особенно в отдаленный постэритемный период, не установлено.

Мы предположили, что лекарственные средства с фотопротекторной активностью «Мазь

тиотриазолина 2%», «Мазь метилурациловая 10%», «Альтан» и «Витамин А» могут влиять на содержание IL-12 и IL-13 сыворотки крови, в том числе и в отдаленные после УФО сроки.

Цель работы

Изучение влияния лекарственных средств с фотозащитными эффектами «Мазь тиотриазолина 2%», «Мазь метилурациловая 10%», «Альтан», «Витамин А» на уровень IL-12 и IL-13 сыворотки крови морских свинок в постэритемный период УФО кожи.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на 96 морских свинок-альбиносах массой 650-800 г, распределенных на 6 групп: первая – интактные (n=6); вторая – животные, подвергшиеся локальному УФО (контроль, без лечения) (n=18); животным третьей, четвертой, пятой и шестой групп в лечебно-профилактическом режиме назначали препараты «Мазь тиотриазолина 2%» (n=18), «Мазь метилурациловая 10%» (n=18), «Альтан» (n=18) и «Витамин А» (n=18) соответственно.

Фотопротекторную активность лекарственных средств изучали на модели острого эксудативного воспаления – УФ-эритемы [5]. Эритему вызывали с помощью ртутно-кварцевой лампы ОКН-11М в дозе 1 минимальная эритемная доза (МЭД). Все препараты назначались в лечебно-профилактическом режиме за 40 мин до, через 2 часа после облучения и ежедневно до исчезновения эритемы. «Мазь тиотриазолина 2%» и «Мазь метилурациловая 10%» наносились на поврежденную поверхность кожи, «Аль-

тан» и «Витамин А» вводились перорально. Животных выводили из эксперимента сразу после исчезновения эритемы, на 14-е и 28-е сутки путем декапитации под анестезией с использованием тиопентала-натрия в соответствии с Общими этическими принципами опытов на животных (Украина, 2001) и Уставом Украинской ассоциации по биоэтике и нормами GLP (1992). Уровень IL-12 и IL-13 в периферической крови определяли иммуноферментным методом [6] с использованием коммерческих тест-систем согласно прилагаемой к набору инструкции на иммуноферментном анализаторе «Labline-90» (Австрия). Полученные данные обрабатывались статистически методом вариационной статистики, при сравнении выборок – с помощью критерия Стьюдента [7].

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам нашего исследования у животных, подвергшихся локальному УФО, после исчезновения эритемы (10 суток) содержание IL-12 и IL-13 в сыворотке крови было пониженным на 39% и 25% соответственно. На 14 сутки уровень IL-12 и IL-13 резко повышался (на 41% и 34% выше нормы соответственно), на 28 суток оставался выше на 35% и 22% соответственно по сравнению с интактными животными. Таким образом, при локальном УФО кожи наблюдалась однотипная закономерность изменений уровня IL-12 и IL-13: после исчезновения эритемы (10 суток) концентрация обоих цитокинов была ниже нормы, на 14 сутки – резко возрастала, 28 суток – снижалась, но оставалась выше

нормы, что свидетельствует о нарушении клеточно-опосредованного и гуморального звеньев иммунитета. Одними из клеток продуцентов IL-12 являются клетки Лангерганса (обладают антигенпрезентирующей функцией и осуществляют иммунный надзор). Их повреждение ультрафиолетовыми лучами приводит к нарушению механизмов иммунологической защиты кожи. Количество клеток Лангерганса уменьшается, снижается также их функциональная активность. В результате повышается риск развития таких злокачественных новообразований, как меланома, базалиома, плоскоклеточный ороговевающий рак на подверженных воздействию солнечных лучей участках кожи [8]. Избыток УФО вызывает фотосенсибилизацию, что приводит к нарушению функций макрофагов, эозинофилов и тучных клеток, и следовательно, приводит к угнетению синтеза IL-13.

Под влиянием препарата «Мазь тиотриазолина 2%» эритемная реакция исчезала на 8 сутки. В это время уровень IL-12 не отличался от нормы. Некоторое повышение содержания цитокина по сравнению с интактными животными отмечалось на 14 сутки, но было ниже, чем в группе без лечения на 31%. На 28 суток уровень IL-12 в крови находился в пределах физиологических колебаний (табл. 1).

Концентрация IL-13 была повышена по сравнению с группой без лечения: после исчезновения эритемной реакции – на 42%, на 14 сутки – на 23%, на 28 суток – на 16% соответственно (табл. 2).

Таблица 1
Влияние лекарственных средств с фотопротекторной активностью на уровень интерлейкина-12 (пг/мл) в сыворотке крови морских свинок в постэритемный период локального УФО (M±m)

Группы	Сроки наблюдений (сутки)		
	Время исчезновения эритемы	14-е	28-е
Интактные животные		19,97 ± 2,0	
Без лечения (контроль)	12,16 ± 1,96 *	33,69 ± 1,78 *	30,82 ± 1,35 *
Мазь тиотриазолина	19,14 ± 1,2 #	23,03 ± 1,96 * #	20,09 ± 1,56 #
Мазь метилурациловая	17,95 ± 1,08 #	23,62 ± 1,51 * #	21,33 ± 2,99 #
Альтан	17,29 ± 1,29 * #	26,9 ± 1,82 * #	25,21 ± 2,7 * #
Витамин А	17,64 ± 1,32 * #	24,45 ± 1,6 * #	23,88 ± 1,49 * #

Примечания: 1. * - $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с интактными животными
- $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с группой без лечения

Таблица 2
Влияние лекарственных средств с фотопротекторной активностью на уровень интерлейкина-13 (пг/мл) в сыворотке крови морских свинок в постэритемный период локального УФО (M±m)

Группы	Сроки наблюдений (сутки)		
	Время исчезновения эритемы	14-е	28-е
Интактные животные		43,8 ± 3,98	
Без лечения (контроль)	32,59 ± 3,91 *	66,24 ± 6,81 *	55,91 ± 4,67 *
Мазь тиотриазолина	56,17 ± 3,8 * #	85,84 ± 7,83 * #	66,51 ± 4,61 * #
Мазь метилурациловая	48,78 ± 8,13 #	68,51 ± 6,75 *	61,95 ± 4,05 *
Альтан	51,46 ± 6,91 * #	67,25 ± 4,74 *	67,4 ± 6,02 * #
Витамин А	55,98 ± 3,14 * #	69,56 ± 3,25 * #	65,11 ± 6,9 * #

Примечания: 1. * - $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с интактными животными
- $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с группой без лечения

При лечебно-профилактическом использовании лекарственного средства «Мазь метилурациловая 10%» направленность изменений концентрации IL-12 не отличалась от выявленной

при применении препарата «Мазь тиотриазолина 2%»: уровень IL-12 был выше по сравнению с контролем после исчезновения эритемы (9 суток) на 32% и достоверно не изменялся по

сравнению с интактными животными. На 14 сутки содержание IL-12 было больше на 14% по сравнению с нормой и на 30% меньше, чем в группе без лечения. На 28 сутки наблюдалась нормализация уровня IL-12 в сыворотке крови.

Концентрация IL-13 (9 сутки) достоверно не отличалась от нормы, но была выше на 33% по сравнению с группой без лечения. На 14 и 28 сутки содержание IL-13 достоверно не изменялось по сравнению с контролем.

Под воздействием препарата «Альтан» в ранний постэритемный период (8 сутки) уровень IL-12 был больше на 30%, чем в группе без лечения. На 14 и 28 сутки наблюдалось постепенное снижение изучаемого показателя на 20% и 18% соответственно по сравнению с контрольной группой. При лечебно-профилактическом применении лекарственного средства «Витамин А» кинетика изменений содержания IL-12 аналогична обнаруженной в группе с применением альтана: на 8 сутки (время исчезновения эритемы) концентрация IL-12 была на 31% выше, чем в группе без лечения; на 14 и 28 сутки – меньше на 27% и на 23% соответственно.

Направленность изменений содержания IL-13 в сыворотке крови при использовании препаратов «Альтан» и «Витамин А» не отличалась от выявленной при применении мази тиотриазолина, но была менее выраженной. Под влиянием альтана после исчезновения эритемной реакции (8 сутки) уровень IL-13 был больше контроля на 37%, на 28 сутки – на 17%. При лечебно-профилактическом использовании витамина А концентрация IL-13 была повышена по сравнению с контролем – на 42% (8 сутки) и на 14% (28 сутки).

Из представленных данных следует, что все исследуемые препараты в той или иной степени влияют на нарушенные в результате УФО клеточные и гуморальные механизмы иммунитета. Так, мазь метилурациловая стимулирует клеточный иммунитет, не влияя на гуморальный.

Препараты «Альтан» и «Витамин А», напротив, стимулируют гуморальные механизмы иммунологической реактивности, незначительно влияя на клеточные. Лишь мазь тиотриазолина стимулирует как клеточные, так и гуморальные механизмы иммунного ответа.

Выводы

1. Локальное УФО нарушает клеточное и гуморальное звенья иммунитета, что подтверждается снижением уровня IL-12 и IL-13 после исчезновения эритемы, а затем резким повышением на 14 сутки. Концентрация IL-12 и IL-13 не достигает физиологических значений даже в отдаленный постэритемный период (28 суток).

2. «Мазь тиотриазолина 2%» влияет на содержание провоспалительного IL-12 и противовоспалительного IL-13 в крови. Применение препарата «Мазь метилурациловая 10%» нормализует уровень только IL-12 и почти не влияет на концентрацию IL-13. Препараты «Альтан» и «Витамин А» оказывают более выраженное влияние на содержание IL-13, чем на уровень IL-12.

Литература

1. Акимов В.Г. Биологические эффекты ультрафиолетового облучения кожи / В.Г. Акимов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 3. – С. 81-84.
2. Ультрафиолетовое излучение и здоровье людей // Информационный бюллетень № 305 ВОЗ, декабрь 2009 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs305/ru/>
3. Интерлейкин-12. Значение и функции интерлейкина-12 при воспалении // Медицинский портал Медунивер [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://meduniver.com/Medical/pulmonologia/105.html>
4. Белова О.В. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи / О.В. Белова, В.Я. Арион, В.И. Сергиенко // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2008. – №1. – С. 41-55.
5. Стефанов А.В. Биоскрининг. Лекарственные средства / Стефанов А.В. – К.: Авиценна, 1998. – 189 с.
6. Сенников С.В. Методы определения цитокинов / С.В. Сенников, А.Н. Силков // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 22-27.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
8. Rosmarin D. The potential of interleukin-12 inhibition in the treatment of psoriasis / D. Rosmarin, B.E. Strober // J Drugs Dermatol. – 2005. – №4. – P. 18-25.

Реферат

ВПЛИВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ФОТОПРОТЕКТОРНОЮ АКТИВНІСТЮ НА РІВЕНЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-12 ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-13 В КРОВІ ПРИ ЛОКАЛЬНОМУ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОМУ ОПРОМІНЕННІ ШКІРИ МОРСЬКИХ СВИНОК В ПОСТЕРИТЕМНИЙ ПЕРІОД. Гринь В.В., Звягінцева Т.В.

Ключові слова: ультрафіолетове опромінення, інтерлейкін-12, інтерлейкін-13, тіотриазолін, метилурацил, альтан, вітамін А.

Вивчено вплив лікарських засобів з фотозахисними ефектами «Мазь тіотриазоліну 2%», «Мазь метилурацилова 10%», «Альтан», «Вітамін А» на рівень інтерлейкіну-12 та інтерлейкіну-13 в сироватці крові морських свинок у постерітемний період УФО шкіри. Встановлено, що локальне УФО шкіри порушує клітинно-опосередковану та гуморальну ланки імунітету, що підтверджується зниженням рівня інтерлейкіну-12 та інтерлейкіну-13 після зникнення еритеми, а потім різким підвищенням на 14 добу. Концентрація інтерлейкіну-12 та інтерлейкіну-13 не досягає фізіологічних значень навіть у віддалений постерітемний термін (28 днів). Всі досліджувані препарати впливають на порушені в результаті УФО клітинні та гуморальні механізми імунітету, але різною мірою. Так, «Мазь метилурацилова 10%» стимулює клітинний імунітет, не впливаючи на гуморальний. Препарати «Альтан» та «Вітамін А», навпаки, стимулюють гуморальні механізми імунітетної реактивності, незначно впливаючи на клітинні. Лише «Мазь тіотриазоліну 2%» стимулює як клітинні, так і гуморальні механізми імунної відповіді.

Summary

EFFECT OF PHOTOPROTECTIVELY ACTIVE THERAPEUTICAL AGENTS ON BLOOD INTERLEUKIN-12 AND INTERLEUKIN-13 OF GUINEA PIGS DURING POST-ERYTHEMATOUS PERIOD UNDER EXPOSURE TO LOCAL ULTRAVIOLET SKIN IRRADIATION

Grin V.V., Zvyagintseva T. V.

Key words: ultraviolet radiation, interleukin-12, interleukin-13, Thiotriazoline, Methyluracilum, Altan, Vitamin A.

Introduction. The majority of negative effects of excessive ultraviolet irradiation (UVI) have been associated with an impact on the immunity. It has been shown recently that interleukin-12 (IL-12) is the key cytokine for the increase in cell-mediated immune response in the skin and initiation of efficient anti-inflammatory protection. Interleukin-13 (IL-13) is the key cytokine for the humoral immunity regulation, belongs to suppressive factors, is expressed in healthy skin and has an effect on keratinocytes.

The aim of this work was to study the impact of photoprotectively active therapeutic agents "Ointment tiotriazolini 2%", "Ointment methyluracil 10%", "Altan", "Vitamin A" on the level of IL-12 and IL-13 in blood serum of guinea pigs during post-erythematous period of skin UVI.

Materials and Methods. The studies involved 96 albino guinea pigs, distributed into 6 groups: 1 – intact (n=6); 2 – animals, exposed to local UVR (control, without treatment, n=18); the animals of the 3rd, 4th, 5th and 6th groups were given therapeutic agents "Ointment tiotriazolini 2%" (n=18), "Ointment methyluracil 10%" (n=18), "Altan" (n=18), "Vitamin A" (n=18) respectively. The radiation was exerted in the dosage of 1 MED (minimal erythral dose). All the agents were administered in medical and preventive mode 40 minutes before and 2 hours after the radiation and every day up to the elimination of erythema. "Ointment tiotriazolini 2%" and "Ointment methyluracil 10%" were administered onto the damaged skin, "Altan" and "Vitamin A" were administered perorally. The levels of IL-12 and IL-13 in peripheral blood were determined by immunoenzyme method during early (after elimination of erythema) and late (days 14 and 28) posterythematous term.

Results. After elimination of erythema (day 10) the amount of IL-12 and IL-13 in blood serum of guinea pigs reduced by 39% and 25%, respectively. At the 14th day the levels of IL-12 and IL-13 abruptly increased (by 41% and 34% above the norm), at the 28th day it remained higher by 35% and 22% respectively in comparison with intact animals. The administration of "Ointment tiotriazolini 2%" agent resulted in elimination of erythematous reaction by the 8th day. At this time the level of IL-12 was in normal limits. A slight increase in the amount of cytokine in comparison with intact animals was observed at the 14th day, but it was lower than in the group which did not receive treatment by 31%. At the 28th day the level of IL-12 in blood was in the limits of physiologic fluctuations. The concentration of IL-13 was higher than in the group without treatment: after elimination of erythematous reaction – by 42%, at the 14th day – by 23%, at the 28th day – by 16% respectively. The direction of changes in the level of IL-12 under the influence of "Ointment methyluracil 10%" did not differ from the observed one when using "Ointment tiotriazolini 2%". The concentration of IL-13 (day 9) did not show any significant changes from the norm but it was higher by 33% in comparison with the group which did not receive treatment. During the 14th and 28th day the amount of IL-13 did not change significantly in comparison with the control group. After administration of agents "Altan" and "Vitamin A" at early post-erythematous period (day 8) the level of IL-12 was higher on average by 30,5% than in the group without treatment. At the 14th and 28th day there was observed a gradual reduction, other than normalization of the index under investigation. The direction of changes in the amount of IL-13 in blood serum when administering therapeutic agents "Altan" and "Vitamin A" did not differ from the one which was observed in the case of "Ointment tiotriazolini 2%" but was less severely expressed.

Conclusions: 1. Exposure to local UVI affects cellular and humoral chains of immunity, which is confirmed by a reduction in the level of IL-12 and IL-13 after elimination of erythema and then by an abrupt increase at the 14th day. The concentration of IL-12 and IL-13 does not reach physiologic values even in the remote post-erythematous period (28 days).

2. "Ointment tiotriazolini 2%" effect on the content of proinflammatory IL-12 and anti-inflammatory IL-13 in blood. The use of the drug "Ointment methyluracil 10%" normalizes the level of IL-12 alone, and almost no effect on concentration of IL-13. "Altan" and "Vitamin A" have a more pronounced effect on the content of IL-13 than IL-12.

УДК 612.017:582.284:579.2

Довгий Р.С., Позур В.В., Святецька В.М., Сухомлин М.М., Лівінська О.П., Макаренко О.М.

ІМУНОБІОЛОГІЧНА ДІЯ ЕКСТРАКТІВ ТА ЗАСОБІВ, ОТРИМАНИХ ІЗ ВИЩИХ ГРИБІВ *GANODERMA LUCIDUM*, *CORDYCEPS SINENSIS* ТА *LEUCOAGARICUS MACRORHIZUS*

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології»

В статті описується вплив екстрактів вищих грибів *Ganoderma lucidum*, *Leucoagaricus macrorhizus* та засобу «Хеюань» на показники імунної системи, такі як метаболічна активність макрофагів та мононуклеарних лейкоцитів селезінки мишей, відносна маса та клітинність лімфоїдних органів. Продемонстровано підвищення вищевказаних показників у порівнянні з контролем. Найбільший вплив здійснював засіб «Хеюань». Показано відсутність протимікробної дії засобу «Хеюань» проти ряду бактерій.

Ключові слова: *Ganoderma lucidum*, *Leucoagaricus macrorhizus*, «Хеюань», імунна система, протимікробна дія.

Назва теми НДР: Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій. Шифр: 11БФ036-01.

Представники аскоміцетових та базидіоміцетових грибів здавна відомі своїми лікувальними властивостями та авторитетно себе зарекомендували у східній медицині. Зокрема представники родів *Ganoderma* (Ling Zhi) та *Cordyceps* є відомими медицині вже більш як 2000 років на території Китаю, Кореї та Японії. Відомо, що тканини даних грибів містять більш як 400 різних біоактивних компонентів, що включають в себе тритерпеноїди, полісахариди, стероли, стероїди, жирні кислоти, пептидні елементи, що володіють великим переліком фармакологічної дії, включаючи імуномодуляцію, антисклеротичну, протизапальну, знеболюючу, антиканцерогенну, антиоксидантну та протимікробну [5,6,8]. На сьогодні препарати на основі даних грибів є рекомендованими в якості альтернативних та допоміжних засобів для лікування лейкемій, гепатитів, діабету, тощо [4].

Матеріали і методи

Представлені у роботі дані одержані на експериментальному матеріалі. Для експериментів використовували водні екстракти міцелію та культуральну рідину штаму ЧЗ-1 *Ganoderma lucidum* та штаму ТТ-1 *Leucoagaricus macrorhizus* з колекції чистих культур базидіоміцетів кафедри ботаніки ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Для дослідів використовували 1% водний екстракт міцелію та 0,5%, 1% і концентрований розчини культуральної рідини. Також в експериментах використовували готовий засіб «Хеюань» (ТОВ Мерро Інтернешнл, Китай), до складу якого входять: полісахарид міцелія та кислоти *Cordyceps sinensis*, полісахарид гриба Рейши (*G. lucidum*), флавіон хризантеми.

Визначення кисень-залежного метаболізму фагоцитуючих клітин. З метою отримання перитонеальних макрофагів мишей, тваринам у черевну порожнину вводили по 5 мл середовища Хенкса та проводили масаж передньої стінки черевної порожнини. Потім відбирали суспензію клітин, що утворилася, та відмивали клітини (1500 об/хв, 10 хв). Осад ресуспендували у 1 мл

середовища Хенкса та доводили кінцеву концентрацію клітин до 1×10^6 клітин/мл.

Функціональну активність визначали по відновленню нітросинього тетразолію (НСТ). НСТ-тест проводили згідно методики Передерій В.Г. та ін. В дослідях використовували препарат «Хеюань» та культуральну рідину гриба *L. macrorhizus* у трьох концентраціях: 50 мкг/мл, 100 мкг/мл та 200 мкг/мл. В дослідні лунки вносили по 20 мкл розчину. Оптичну густину диформазану визначали на мікроплейтфотометрі типу "Reader" (Лаботек, Латвія) при довжині хвилі 630 нм.

Визначення цитотоксичної активності мононуклеарних спленоцитів у МТТ-тесті. В якості клітин-ефекторів використовували лімфоїдні клітини селезінки мишей, яким вводили засіб «Хеюань» та екстракт гриба *Leucoagaricus macrorhizus*. Мононуклеари селезінки виділяли методом центрифугування (1500 об/хв. протягом 30 хв) в градієнті густини фікол-верографіну (Mercks, Німеччина) клітинної суспензії, отриманої в результаті гомогенізації органа в гомогенізаторі Поттера). Їх життєздатність після виділення складала не менше 95%, що було показано суправітальним фарбуванням трипановим синім.

В якості клітин-мішеней використовували клітини алогенної пухлини раку Ерліха. Клітини відмивали повним середовищем RPMI-1640 та доводили цим середовищем до концентрації 2×10^5 кл/мл. Клітини-мішені змішували з клітинами-ефекторами у співвідношенні 1:50 в лунках 96-лункових плоскодонних пластикових планшетах (Медполімер, Росія) в загальному об'ємі 200 мкл. Контрольні лунки включали контроль середовища, контроль клітин-мішеней та контроль ефекторів. Величину оптичного поглинання розчину вимірювали за допомогою мікроплейтфотометра типу "Reader" (МП "Лаботек", Латвія) при довжині хвилі 545 нм. Кожну пробу ставили в 3-ох паралелях. Специфічну загибель клітин-мішеней розраховували за формулою:

$$\text{Ц} = \left(1 - \frac{E_d - E_e}{E_m - E_c} \right) \times 100\%, \text{ де Ц - відсоток вби-}$$

тих клітин-мішеней, Ед – оптична густина в дослідних лунках, Ее – оптична густина в контрольних лунках (клітини-ефектори без клітин-мішеней), Ем – оптична густина в контрольних лунках (клітини-мішені без клітин-ефекторів), Ес – оптична густина контролю середовища.

Оцінка реакції лімфоїдних органів. Дослідження проведені на нелінійних мишах та мишах лінії Balb/c. Миші були віком від 2-х до 3-х місяців, середньої ваги 18-20 г розведення віварію ННЦ «Інституту біології» КНУ імені Тараса Шевченка. Усі дослідження на тваринах здійснювали згідно із нормами, встановленими законом України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» і норм, прийнятих в Європейській конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і наукових цілей від 20.09.1985 [2].

Реакцію органів імунної системи мишей: регіонарних (по відношенню до місця введення досліджуваних речовин) пахових лімфовузлів, селезінок та тимусів оцінювали за відносною масою органу (ваговим індексом), що розраховували за формулою: маса органу/загальна маса тварини, а також за відносною клітинністю органу (питомим вмістом мононуклеарних лейкоцитів), який визначали за формулою: абсолютна клітинність/маса органу [7].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики з розрахунком середнього значення (M), середнього квадратичного відхилення (σ) та середньої квадратичної похибки (m). Для визначення вірогідності відмінності показників між дослідом та контролем використовували t -критерій Стюдента [1].

Визначення протимікробної активності засобу «Хеюань». Протимікробну активність препаратів вивчали по відношенню до восьми штамів патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enterica* var. Abony, *Candida albicans*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, а також по відношенню до двох штамів лактобацил, як представників резидентної мікробіоти кишківника людини – *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus casei*.

Штами мікроорганізмів були отримані з музею кафедри мікробіології та загальної імунології ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. У роботі використовували агаризоване середовище MRS для культур лактобацил, та середовище МПА для культур умовно-патогенних штамів.

Визначення мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) дозволяє виявити найменшу дозу речовини, яка повністю пригнічує ріст бактерій. Дослідження проводили двома способами – на

рідкому та на агаризованих середовищах. Для цього готували середовища із різними концентраціями обох препаратів – 5 мг/мл, 250 мкг/мл, 12,5 мкг/мл (у перерахунку на дозу діючих речовин – екстракти грибів *Cordyceps* і *Ganoderma* відповідно по 2,5 мг/мл, 125 мкг/мл і 6,25 мкг/мл). На агаризоване середовище здійснювали посів методом штриха, на рідке середовище вносили інокулят у об'ємі 1% від загального об'єму. Інкубацію проводили протягом 24 години при температурі 37°C. Після цього визначали кількість біомаси бактерій за оптичною густиною, вимірюючи проби на фотоелектроколориметрі (ФЕК) при $\lambda=540$ нм проти незасіяного середовища.

Результати та обговорення

Досліджувані компоненти грибів впливали на кисень-залежний метаболізм досліджуваних субпопуляцій фагоцитів. Засіб «Хеюань» виявився більш ефективним у стимуляції кисень-залежного метаболізму.

Додавання культуральної рідини гриба *L. macrorhizus* у всіх концентраціях призводило до підвищення киснезалежного метаболізму перитонеальних макрофагів мишей, але найактивнішою виявилася концентрація 100 мкг/мл, яка підвищувала кисень-залежний метаболізм у 2,7 разів у порівнянні з контролем (рис.1).

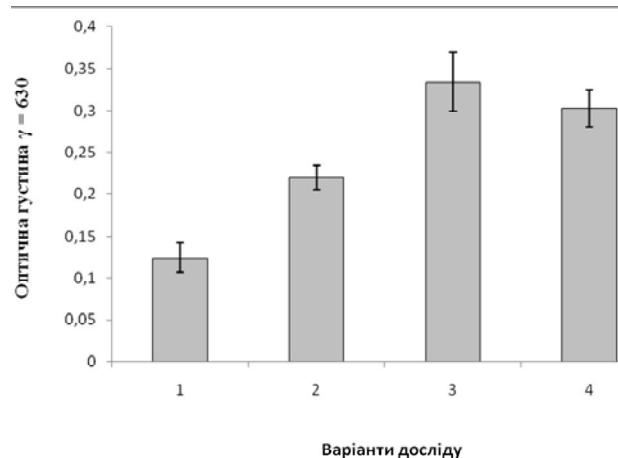


Рис. 1. Вплив культуральної рідини гриба *Leucoagaricus macrorhizus* на киснезалежний метаболізм перитонеальних макрофагів мишей. 1 – контроль; 2 – додавання культуральної рідини гриба *Leucoagaricus macrorhizus* у концентрації 50 мкг/мл; 3 – додавання культуральної рідини гриба *Leucoagaricus macrorhizus* у концентрації 100 мкг/мл; 4 – додавання культуральної рідини гриба *Leucoagaricus macrorhizus* у концентрації 200 мкг/мл.

При застосуванні екстракту міцелію гриба *L. macrorhizus* не спостерігалось достовірних змін кисень-залежного метаболізму перитонеальних макрофагів мишей. Це може свідчити про те, що імуномодуючу дію здійснюють компоненти, які екзогенно синтезуються грибом.

Усі концентрації засобу «Хеюань» призводили до стимуляції киснезалежного метаболізму

перитонеальних макрофагів мишей. Найбільший вплив здійснював засіб у концентрації 100 мкг/мл, яка викликала підвищення киснезалежного метаболізму у 19 разів у порівнянні з контролем (рис.2).

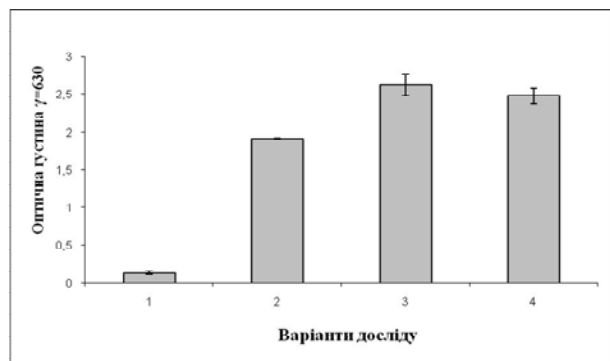


Рис.2. Вплив засобу «Хеюань» на киснезалежний метаболізм перитонеальних макрофагів мишей. 1 – контроль; 2 – додавання препарату «Хеюань» у концентрації 50 мкг/мл; 3 – додавання препарату «Хеюань» у концентрації 100 мкг/мл; 4 – додавання препарату «Хеюань» у концентрації 200 мкг/мл.

Застосування екстракту міцелію гриба *L. macrorhizus* та засобу «Хеюань» призводило до підвищення цитотоксичності мононуклеарів селезінки мишей. Введення інтактним тваринам гриба *L. macrorhizus* призводило до підвищення цитотоксичної активності мононуклеарів мишей на 9,5% у порівнянні з контролем. Засіб «Хеюань» підвищував цитотоксичність мононуклеарів селезінки мишей на 11% (рис.3).

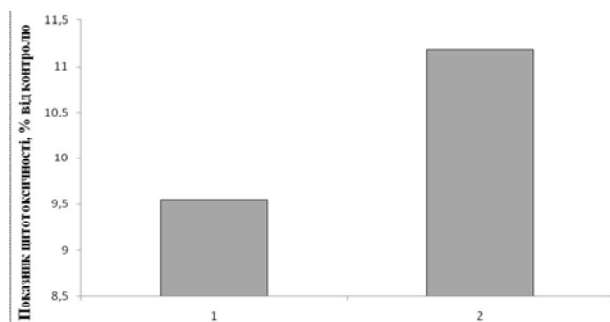


Рис.3. Вплив введення препарату «Хеюань» і екстракту міцелію гриба *L. macrorhizus* in vivo на цитотоксичну активність мононуклеарних спленоцитів мишей; 1 – тварини, яким вводили екстракт міцелію гриба *L. macrorhizus*; 2 – тварини, яким вводили препарат «Хеюань».

Екстракти грибів *L. macrorhizus* та *G. lucidum* впливали на показники відносної маси та клітинності лімфатичних вузлів, селезінки та тимусу нелінійних мишей. Цікавим виявився той факт, що *L. macrorhizus* мав більший вплив на масу та клітинність лімфовузлів порівняно з *G. lucidum*. Найбільш впливовими виявились введення 1% розчину (підвищення відносної клітинності) та концентрату культуральної рідини гриба (підвищення відносної клітинності майже вдвічі у порівнянні з контролем). Більш виразними на вве-

дення даних концентрацій були реакції тимусу та лімфовузлів. При застосуванні 1% розчину культуральної рідини даного гриба спостерігалось підвищення відносної маси та клітинності тимусів вдвічі у порівнянні з контролем (табл.1).

Оскільки збільшення відносної маси і клітинності цих органів може бути свідченням активації клітинної (Т-клітинної) ланки імунітету, яка є ключовою в розвитку протипухлинних реакцій, даний вид може бути продуцентом біологічно активних речовин з імуностимуляторною дією.

Відносна вага селезінки мишей достовірно не змінювалася у порівнянні з інтактним контролем при введенні екстракту міцелію та усіх концентрацій культуральної рідини *L. macrorhizus*. Найбільший вплив на відносну клітинність (зменшення вдвічі у порівнянні з контролем) мало введення екстракту міцелію цього гриба.

Вага лімфовузлів в групах тварин, яким вводили культуральну рідину та водний екстракт *G. lucidum* достовірно не відрізнялась в порівнянні з інтактним контролем. Найбільший ефект на відносну клітинність здійснювало введення водного екстракту міцелію гриба, при якому спостерігалось підвищення відносної клітинності вдвічі у порівнянні з інтактним контролем.

Як відносна вага, так і клітинність тимусу при імунізації тварин 0,5% культуральною рідиною гриба *G. lucidum* були вдвічі більшими в порівнянні з інтактним контролем.

Введення *G. lucidum* характеризувалося більш вираженим впливом на селезінки мишей, який виражався у зниженні їхньої відносної маси та клітинності у порівнянні з інтактним контролем. Найбільший вплив на відносну масу здійснювали 0,5% та 1% розчини культуральної рідини, на клітинність – 1% та концентрат культуральної рідини (табл.1).

Відносна маса лімфовузлів мишей, яким вводили екстракт міцелію *L. macrorhizus*, достовірно не відрізнялась від інтактного контролю. Введення препарату «Хеюань» також не призводило до достовірних змін відносної маси лімфовузлів. Відносна клітинність лімфовузлів при введенні екстракту міцелію *L. macrorhizus* зменшувалася у 1,8 разів у порівнянні з контролем. Введення препарату «Хеюань» призводило до зменшення відносної клітинності у 6,4 разів у порівнянні з контролем.

Введення екстракту міцелію *L. macrorhizus* призводило до підвищення відносної маси селезінок у 1,8 разів у порівнянні з інтактним контролем, в той час як «Хеюань» зумовлював незначне підвищення відносної маси селезінок. Відносна клітинність селезінки у тварин, яким вводили як «Хеюань», так і *L. macrorhizus*, достовірно не змінювалася у порівнянні з контролем.

Таблиця 1.
Реакція лімфоїдних органів мишей на введення культуральної рідини та екстрактів міцелію грибів *Ganoderma lucidum* та *Leucoagaricus macrorhizus*

Групи тварин	Лімфовузли		Селезінки		Тимуси	
	Ваговий індекс $\times 10^{-4}$	Відносна клітинність $\times 10^7$	Ваговий індекс $\times 10^{-3}$	Відносна клітинність $\times 10^7$	Ваговий індекс $\times 10^{-3}$	Відносна клітинність $\times 10^7$
Контрольні тварини	3 \pm 1	3,4 \pm 1	12 \pm 3	18,7 \pm 0,07	1,65 \pm 0,07	2,8 \pm 0,3
<i>Leucoagaricus macrorhizus</i>						
Вводили 0,5% розчин культуральної рідини	5 \pm 1*	4,6 \pm 2,1	11 \pm 0,1	18,4 \pm 5,4	3,18 \pm 1*	3 \pm 0,8
Вводили 1% розчин культуральної рідини	5 \pm 1*	7,1 \pm 0,5*	9 \pm 3	13,6 \pm 2,3*	3,35 \pm 1*	5,7 \pm 0,1*
Вводили концентрат культуральної рідини	5 \pm 1*	6,2 \pm 0,5*	12 \pm 0,5	15,4 \pm 0,5*	3 \pm 0,1*	4,1 \pm 0,3*
Вводили 1% водний екстракт міцелію	3 \pm 0,7	7,5 \pm 0,2*	9 \pm 4	8,7 \pm 2,6*	3 \pm 0,7*	2,9 \pm 0,6
<i>Ganoderma lucidum</i>						
Вводили 0,5% розчин культуральної рідини	4 \pm 1	4,3 \pm 1,7	5 \pm 0,2*	5,8 \pm 1,5*	3,26 \pm 0,4*	5,1 \pm 0,3*
Вводили концентрат культуральної рідини	4 \pm 1	5,8 \pm 0,5*	5 \pm 0,8*	3,8 \pm 0,6*	2,16 \pm 0,2*	3,1 \pm 0,9
Вводили 1% водний екстракт міцелію	4 \pm 1	7 \pm 1,4*	11 \pm 1	4 \pm 1*	2,55 \pm 0,4*	3,7 \pm 0,3*

Примітка: * - $P < 0,05$ – достовірно у порівнянні з інтактними тваринами.

Відносна маса тимусів тварин, яким вводили препарат «Хеюань», зменшувалася на 27% у порівнянні з контролем. Введення екстракту міцелію *L. macrorhizus* не призводило до достовірних змін відносної маси тимусів у порівнянні з ін-

тактним контролем. Відносна клітинність при введенні як препарату «Хеюань» так і екстракту міцелію гриба *L. macrorhizus* достовірно не змінювалася (табл.2).

Таблиця 2.
Реакція лімфоїдних органів мишей лінії Balb/c на введення препарату «Хеюань» та екстракту міцелію *Leucoagaricus macrorhizus*

Групи тварин	Лімфовузли		Селезінки		Тимуси	
	Ваговий індекс $\times 10^{-2}$	Відносна клітинність $\times 10^5$	Ваговий індекс $\times 10^{-2}$	Відносна клітинність $\times 10^5$	Ваговий індекс $\times 10^{-2}$	Відносна клітинність $\times 10^5$
Контрольні тварини	0,05 \pm 0,01	10,9 \pm 1,1	0,4 \pm 0,02	2,7 \pm 1,7	0,1 \pm 0,01	36,4 \pm 3,9
Тварини, яким вводили екстракт міцелію <i>L. macrorhizus</i>	0,06 \pm 0,01	5,9 \pm 1,8*	0,7 \pm 0,1*	2,8 \pm 0,4	0,2 \pm 0,04	30,3 \pm 5
Тварини, яким вводили засіб «Хеюань»	0,05 \pm 0,01	1,7 \pm 0,5*	0,4 \pm 0,02*	3 \pm 1,7	0,1 \pm 0,01*	31,7 \pm 2,2

Примітка: * - $P < 0,05$ – достовірно у порівнянні з інтактними тваринами

Дослідження протимікробної активності засобу «Хеюань» показали відсутність антимікробної активності по відношенню до усіх тест-культур мікроорганізмів (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enterica* var. *Abony*, *Candida albicans*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*) (Табл.3). Таким чином, компоненти вищих грибів не гальмують ріст патогенних (*Salmonella enterica*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*), умовно-

патогенних (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) бактерій, умовно-патогенних грибків (*Candida albicans*) та представників нормофлори шлунково-кишкового-тракту (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*). Попередні наші роботи свідчать про виражений вплив на імунну систему організму, таким чином можна припустити можливість імуноопосередкованої протимікробної дії вищих грибів на умовно-патогенну і патогенну мікрофлору.

Таблиця 3.
Визначення мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) для засобу «Хеюань».

Культура	E. coli	St. aureus	S. enterica	C. albicans	Sh. flexneri	Sh. sonnei	P. aeruginosa	K. pneumoniae	L. acidophilus	L. casei
МІК, мг/мл	>1	>1	>1	>1	>1	>1	>1	>1	>1	>1

Дослідження інших авторів показують також відсутність протимікробної дії по відношенню до резидентної мікробіоти, але водночас – виражену антибактеріальну дію по відношенню до умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans* екстрактів грибів роду *Ganoderma* у дозах 1.0-2.0 мг/мл [9], *Clostridium parapatrificum*, *Clostridium perfringens* при концентрації 10 мкг/диск [3] та до інших представників

патогенної флори при концентрації діючої речовини 0.75 мг/мл [10]. Відмінність отриманих нами даних від літературних з приводу відсутності антибактеріального ефекту по відношенню до умовно патогенних мікроорганізмів може бути обумовлена вибором недостатньо широкого спектру штамів, використовуваних у роботі. З іншого боку, відсутність впливу засобу «Хеюань» на мікробіоту в цілому дає можливість їх використання без ризику порушення мікробного гомеостазу та зосередити ефект лише на імунній системі паціє-

снта.

Висновки

Таким чином, екстракти та засоби із вищих грибів володіють вираженою імуномодулюючою дією. Серед порівнюваних екстрактів засіб «Хеюань» найбільше підвищував показники кисень-залежного метаболізму перитонеальних макрофагів. Екстракти *L. macrorhizus* та *G. lucidum*, в свою чергу, володіли вищою активністю по відношенню до відносної маси та клітинності лімфоїдних органів. Особливістю дії екстракту *G. lucidum* було зниження показників відносної маси та клітинності селезінок, що може бути свідченням як пригнічення гуморальної імунної відповіді, так і токсичної дії на селезінку. Наявність імуномодулюючої та відсутність протимікробної дії свідчать про специфічність впливу засобу «Хеюань» на лімфоїдні клітини.

Відсутність антибактеріальної дії даного препарату на мікроорганізми свідчить про можливість його застосування без ризику впливу на мікробний ценоз кишківника.

Література

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
2. Резников О. Проблеми етики при проведенні експериментальних медичних і біологічних досліджень на тваринах / О. Резников // Вісн. НАН України. – 2001. – №1. – С. 5-7.
3. Ahn Y.J. Cordycepin: selective growth inhibitor derived from liquid culture of *Cordyceps militaris* against *Clostridium spp* / Y.J. Ahn, S.J. Park, S.G. Lee [et al.] // J. Agric. Food Chem. – 2000. – V. 48. – P. 2744-2748.
4. Chang S.T. The role of culinary-medicinal mushrooms on human welfare with a pyramid model for human health / S.T. Chang, S.P. Wasser // Int. J. Med. Mushrooms. – 2012. – V. 14. – P. 95-134.
5. Hsu H.-Y. Extract of Reishi polysaccharides induces cytokine expression via TLR4-modulated protein kinase signaling pathways / H.-Y. Hsu, K.-F. Hua, C.-C. Lin [et al.] // J. Immunol. – 2004. – V. 173. – P. 5989-5999.
6. Karaman M. Medicinal and edible lignicolous fungi as natural sources of antioxidative and antibacterial agents / M. Karaman, E. Jovin, R. Malbasa [et al.] // Phytother. Res. – 2010. – V. 24. – P. 1473-1481.
7. Kozłowska E. Sensitivity of mouse lymphoid and nonlymphoid organs to Silesian air pollutants / E. Kozłowska, J. Kopec-Szlezak, N. Dreła // Ecotoxicol. Environ. Saf. – 1997. – №37. – P.10-16.
8. Sanodiya B.S. *Ganoderma lucidum*: a potent pharmacological macrofungus / B.S. Sanodiya, G.S. Thakur, R.K. Baghel [et al.] // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2009. – V. 10. – P. 717-742.
9. Smania Junior A. Derivatization does not influence antimicrobial and antifungal activities of applanoxidic acids and sterols from *Ganoderma spp* / A. Smania Junior, E.F. Smania, F. Della Monache [et al.] // Z. Naturforsch. C. – 2006. – V. 61. – P.31-34.
10. Yoon S.Y. Antimicrobial activity of *Ganoderma lucidum* extract alone and in combination with some antibiotics / S.Y. Yoon, S.K. Eo, Y.S. Kim [et al.] // Arch. Pharm Res. – 1994. – V. 17. – P. 438-442.

Реферат

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТОВ И СРЕДСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ВЫСШИХ ГРИБОВ *GANODERMA LUCIDUM*, *CORDYCEPS SINENSIS* И *LEUCOAGARICUS MACRORHIZUS*

Довгий Р.С., Позур В.В., Святецкая В.Н., Сухомлин М.Н., Ливинская Е.П., Макаренко А.Н.

Ключевые слова: *Ganoderma lucidum*, *Leucoagaricus macrorhizus*, «Хеюань», иммунная система, противомикробное действие.

В статье описывается влияние экстрактов высших грибов *Ganoderma lucidum*, *Leucoagaricus macrorhizus* и средства «Хеюань» на показатели иммунной системы, такие как метаболическая активность макрофагов и мононуклеарных лейкоцитов селезенки мышей, относительная масса и клеточность лимфоидных органов. Продемонстрировано повышение вышеуказанных показателей по сравнению с контролем. Наибольшее влияние осуществляло средство «Хеюань». Показано отсутствие противомикробного действия средства «Хеюань» против ряда бактерий.

Summary

IMMUNOBIOLOGIC ACTION OF EXTRACTS AND MEDICINES, OBTAINED FROM MUSHROOMS *GANODERMA LUCIDUM*, *CORDYCEPS SINENSIS* AND *LEUCOAGARICUS MACRORHIZUS*

Dovgij R.S., Pozur V.V., Svyatetskaya V.N., Suhomlyn M.N., Livinskaya O.P., Makarenko A.N.

Key words: *Ganoderma lucidum*, *Leucoagaricus macrorhizus*, «Heuwan», immune system, antimicrobial action.

Specimens of ascomycota and basidiomycota are known for their medical properties for a long time. Particularly specimens of genus *Ganoderma* and *Cordyceps* are known in Chinese, Korean and Japanese medicine for more than 2000 years. It's known that tissues of these mushrooms contain more than 400 different bioactive compounds with wide specter of pharmacological activity. This article shows the results of our experiments focused on the immunomodulating and antimicrobial properties of some medicines and extracts obtained from higher fungi. We used extracts of mycelium and culture medium of *Leucoagaricus macrorhizus* and *Ganoderma lucidum* and medicine "Heuwan", containing polysaccharides of mushrooms *Cordyceps sinensis* and *Ganoderma lucidum*. We analysed oxygen-dependent metabolism of peritoneal macrophages, relative weight and cellularity of lymphoid organs, conducted MTT assay and determined minimal inhibitory concentrations of our medicines. Addition of 100 mkg/ml of *L. macrorhizus* culture medium increased oxygen-dependent metabolism in 2,7 times compared to control. Application of medicine "Heuwan" in concentration of 100 mkg/ml increased oxygen-dependent metabolism in 19 times compared to control. Application of *L. macrorhizus* to intact mice resulted in the increase of mononuclear leukocytes cytotoxic activity on 9,5 % compared to control. The medicine "Heuwan" increased cytotoxicity of mononuclear leukocytes of intact mice on 11%. *L. macrorhizus* and *G. lucidum* extracts affected on indexes of relative weight and cellularity of lymph nodes, spleens and thymuses of mice. The effective were application of 1% solution and concentrate of culture medium of *L. macrorhizus*. These concentrations affected more powerfully on thymuses and lymph nodes. Relative weight of mice spleen didn't change reliably compared to control at application of mycelium extract and all concentrations of culture medium of *L. macrorhizus*. Mycelium extract of this mushroom affected the most on relative cellularity of spleens. Relative weight of lymph nodes hadn't re-

liable changes in groups of mice, which got culture medium and water extract of *G. lucidum*. The most effect on relative cellularity caused application of mycelium water extract of this mushroom. This index increased twice compared to control. Both relative weight and cellularity of thymuses increased twice compared to control at application of *G. lucidum* 0,5% solution of culture medium. Application of *G. lucidum* affected more powerfully at mice spleens. Its represented in decrease of their relative weight and cellularity compared to control. The most effect on relative weight caused 0,5% and 1% solutions of culture medium, on cellularity – 1% solution and concentrate of culture medium. Relative weight of lymph nodes of mice didn't change reliably compared to control at application of both *L. macrorhizus* and medicine "Heuwan". Relative cellularity at application of *L. macrorhizus* decreased in 1,8 times compared to control. Application of medicine "Heuwan" decreased relative cellularity in 6,4 times compared to control. Application of *L. macrorhizus* mycelium extract caused the increase of relative weight of spleens in 1,8 times compared to control, while "Heuwan" caused less increase of relative weight of spleens. Relative cellularity of spleens didn't change reliably in both experimental groups. Relative weight of thymuses decreased on 27% at application of medicine "Heuwan". *L. macrorhizus* hadn't effect on this parameter. Relative cellularity of thymuses didn't change in both groups compared to control. Research of antimicrobial activity of medicine "Heuwan" showed absence of it on all cultures of microorganisms. Thus, compounds of higher fungi didn't inhibit growth of pathogenic, conditionally pathogenic and non pathogenic bacteria. Thus, extracts and medicines obtained from higher fungi have immunomodulating properties. Absence of antimicrobial activity allows to use these medicines without the risk of disorder of microbial homeostasis and to concentrate effect only on immune system of the patient.

УДК 616.716.85/.87–001–003.93:616.71–007.234]–092.9

Желнин Е. В.

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТИ И ЕЕ СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КРОВИ ПРИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ У КРЫС

Харьковский национальный медицинский университет

Цель – сопоставить процессы посттравматической регенерации альвеолярной кости при остеопорозе с метаболическими показателями крови и выявить наиболее чувствительные показатели. Материалы и методы. Эксперименты выполнены на крысах линии WAG, разделенных на 3 группы: 1 группа – интактные; 2 группа – остеопороз; 3 группа – остеопороз+травма нижней челюсти. На исследование брали нижнюю челюсть (у животных 3 группы с участком травмы) для морфологического исследования и кровь, в которой определяли кальций (Ca), фосфор (P), щелочную фосфатазу (ЩФ), ИЛ-16, ФНО-6, ИЛ-8. В 3 группе исследования проводили на 7, 14, 28 и 45 сут после травмы. Результаты. Морфологически обнаружили отставание и нарушение хода остеорепарации челюсти у крыс с остеопорозом с 7 по 45 сут. В крови изменяются все изученные показатели, кроме P. Наибольшие сдвиги обнаружены в концентрации цитокинов. Содержание ИЛ-16 и ИЛ-8 повышено во все сроки, ФНО-6 – на 7-14 сут. Максимум концентрации цитокинов зарегистрирован на 14 сут. Выводы. 1. Отставание процессов посттравматической регенерации альвеолярной кости при остеопорозе сопровождается нарушением метаболизма Ca, ЩФ, ИЛ-16, ФНО-6, ИЛ-8 в крови. 2. Наиболее чувствительные показатели – ИЛ-16 и ИЛ-8. 3. Разнонаправленные изменения Ca и ЩФ в крови можно трактовать лишь с привлечением методов морфологического анализа альвеолярной кости.

Ключевые слова: регенерация альвеолярной кости, морфология, метаболизм, остеопороз.

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами – работа выполнена согласно с планом научно-исследовательских работ Харьковского национального медицинского университета «Усовершенствование и разработка новых индивидуализированных методов диагностики и лечения стоматологических заболеваний у детей и взрослых» (№гос.регистрации 0112U002382)

Поиск объективных чувствительных и специфических маркеров метаболизма костной ткани, отражающих ход регенерации кости для прогнозирования осложнений – важная задача современной медицины. Множество факторов может вызвать нарушения течения регенерации, среди них – предшествующие заболевания, связанные с нарушением структурно-функционального состояния костной ткани, в частности остеопороз. Темпы роста заболевания повышаются как в Украине, так и во всем мире. Увеличение количества людей пожилого и

старческого возраста, изменение условий и образа жизни позволяют прогнозировать усугубление социально-экономических последствий остеопороза [1].

Исследования процессов посттравматической регенерации альвеолярной кости с привлечением широкого спектра морфологических, морфометрических, поляризационно-оптических методов [2] позволило объяснить динамику ряда метаболических показателей крови: некоторые из них могут быть использованы как показатели хода заживления [3,4]. Так, классические биохимические

мические маркеры метаболизма костной ткани – кальций (Ca), фосфор (P), щелочная фосфатаза (ЩФ) не являются достоверными прогностическими критериями процессов остеорепаляции при травмах альвеолярного отростка. Более надежными критериями процессов посттравматической регенерации альвеолярной кости в эксперименте являются провоспалительные цитокины ИЛ-1б и ИЛ-8.

На следующем этапе исследования необходимо было выявить, как изменяются эти показатели, если регенерация происходит на фоне патологии альвеолярной кости остеопоретического генеза, и какие метаболические показатели крови возможно использовать для прогнозирования процессов регенерации в этом случае.

Цель исследования

Сопоставить процессы посттравматической регенерации альвеолярной кости, поврежденной предварительным введением глюкокортикоидов, с метаболическими показателями крови и выявить наиболее чувствительные маркеры остеорегенерации.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проведен на 46 половозрелых крысах-самцах линии WAG. Животные были разделены на 3 группы: 1 группа – интактные (n=8); 2 группа – остеопороз (n=12); 3 группа (основная) – остеопороз+травма нижней челюсти (n=26). Остеопороз в группах 2 и 3 моделировали введением дексаметазона из расчета 1,675 мг/кг 1 раз в сутки внутримышечно в течение 2 недель [5]. Животным 3 группы наносили травматическое повреждение нижней челюсти в виде перфорационного (сквозного дырчатого) дефекта диаметром 2 мм [6]. Оперативное вмешательство осуществляли под общим наркозом (аминазин 10 мг/кг, кетамин 50 мг/кг) в условиях асептики и антисептики. Животных всех групп выводили из эксперимента с соблюдением требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для исследовательских и других научных целей. Гистологические исследования альвеолярной кости с участком травматического дефекта были выполнены в соответствии с общепринятыми методами, руководствуясь рекомендациями Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова [7]. Морфометрию проводили по Г.Г. Автандилову [8]. Использовали окраску срезов гематоксилином и эозином, пикросирусом красным, что позволило определить степень зрелости коллагеновых волокон [9,10], а также исследование окрашенных срезов в поляризованном свете для выявления ориентационной упорядоченности коллагеновых структур и начала образования грубоволокнистых костных трабекул. Использованные измерения и параметры были приведены в соответствии с международной системой единиц, а полученные цифровые данные обрабатывали общеприня-

тыми методами вариационной статистики. Во всех группах определяли содержание Ca, P, ЩФ, ИЛ-1б, ФНО-б и ИЛ-8. У животных 3 группы эти показатели изучали в динамике на 7, 14, 28 и 45 сутки. Для определения кальция и фосфора применяли фотометрические методы с использованием коммерческих наборов фирмы Филипсит-Диагностика (Украина). Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли кинетическим методом с p-нитрофенолфосфатом. Содержание ИЛ-1б, ФНО-б, и ИЛ-8 в периферической крови определяли иммуноферментными методами на иммуноферментном анализаторе «Labline-90» (Австрия) согласно прилагаемой инструкции.

Результаты исследований обрабатывали стандартными методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием прикладных программ «Stadia-6».

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде всего следует отметить, что повреждение альвеолярной кости, вызванное введением дексаметазона, сопровождается отклонением ряда метаболических показателей крови от физиологических: ЩФ (↑), ИЛ-1б (↑), сопоставимых с гистологической картиной процессов ремоделирования альвеолярной кости [11]. Следовательно, еще до нанесения механического повреждения обнаруживается нарушения метаболизма костной ткани и можно предположить, что такое ее исходное состояние наложит отпечаток на процесс регенерации.

Действительно, уже через 7 дней после воспроизведения дырчатого дефекта его исследование в поляризованном свете выявило специфику в структуре регенерата. Не обнаруживались начальные стадии агрегации макромолекул волокнистого белка в протофибрилы, а также единичные неупорядоченно ориентированные волокна коллагена, как это было у крыс без остеопоретических повреждений кости [2]. Свидетельств начала формирования костных трабекул, подготовки к процессу минерализации не найдено.

Морфометрический анализ тканей, сформировавшихся в регенерате, выявил, что у животных основной группы в области дефекта сохранились крупные очаги кровяного сгустка, распадающиеся эритроциты и нити фибрина. Определялась грануляционная ткань и лишь небольшие участки фиброретикулярной ткани, в то время как при обычном течении посттравматической регенерации площадь фиброретикулярной ткани более чем в 2 раза превышает площадь грануляционной ткани [2]. Сама грануляционная ткань характеризовалась низкой плотностью клеток, единичными фибробластами. В фиброретикулярной ткани не отмечалось формирования молодых костных трабекул. Обращают на себя внимание и факты деструктивных изменений прилежащей к области дефекта ма-

теринской кости.

Замедление темпов остеорепаляции фиксировалось и на 14 сутки. Это проявилось присутствием в регенератах кровяного сгустка. Наряду с фиброретикулярной тканью и новообразованными грубоволокнистыми костными трабекулами присутствовали крупные территории грануляционной ткани. Отставание процессов остеорепаляции подтвердилось исследованиями в поляризованном свете (превалирование тонких коллагеновых волокон зеленого цвета, не обладающих яркой рефракцией и не имеющих четкой ориентационной упорядоченности, что свидетельствует о замедлении процесса формирования органического каркаса костных трабекул) и морфометрическими исследованиями (площадь грануляционной ткани по сравнению с предыдущим сроком уменьшилась, но все еще выявлялась на пятой части территории регенерата, в то время как при обычном ходе остеорепаляции альвеолярной кости грануляционная ткань к этому сроку отсутствовала) [2]. Площадь дефекта на этот срок не уменьшалась по сравнению с предыдущим сроком. Значительные деструктивные изменения, аналогичные отмеченным сроком на 7 сутки, отмечались в материнской кости, окружающей дефект.

Через 28 суток отставание процессов посттравматической регенерации альвеолярной кости проявилось в значительном замедлении перестройки грануляционной ткани, очаги кото-

рой выявляются даже в этот срок. При обычном течении процесса грануляционная ткань отсутствует уже на 14 сутки. При исследовании препаратов в поляризованном свете также обнаружено замедление процесса коллагенообразования и формирования зрелых пучков коллагеновых волокон. Морфометрические исследования обнаружили замедление нарастания массы коллагеновых волокон в формирующемся регенерате. Ориентационная упорядоченность, формирование коллагеновых волокон и их пучков нарушена.

В материнской кости вблизи дефекта, а также в губчатой кости тела челюсти сохранились отмеченные на предыдущий срок деструктивные изменения.

Через 45 суток у животных основной группы регенерат узкий, представлен губчатой, а не пластинчатой как при обычной посттравматической регенерации альвеолярной кости, костной тканью с расширенными межтрабекулярными пространствами, заполненными фиброретикулярной тканью. Исследования в поляризованном свете подтвердили низкую зрелость регенерата и различную зрелость костных трабекул.

Исследования метаболических показателей крови, проведенные у тех же групп лабораторных животных в соответствующие морфологическим исследованиям сроки, представлены в таблице.

Таблица.
Метаболические показатели крови после повреждения нижней челюсти у крыс с остеопорозом ($M \pm m$)

Показатели	Интактные (n=8)	Остеопороз (n=12)	Группы эксперимента			
			Основная группа (остеопороз+травма)			
			Сроки после повреждения			
			7 сутки (n=6)	14 сутки (n=6)	28 суток (n=7)	45 суток (n=7)
Ca	2,28±0,12	2,60±0,26	2,74±0,37 P ₁ <0,05	1,37±0,06 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05 P ₃ <0,05	1,76±0,16 P ₁ <0,05 P ₃ <0,05	2,90±0,28 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
P	1,62±0,14	1,62±0,21	1,79±0,11	1,81±0,15	1,71±0,15	1,74±0,11
ЩФ	321,22±97,43	425,91± 73,81 P ₁ <0,05	299,28± 55,40 P ₂ <0,05 P ₃ <0,05	288,13± 32,17 P ₂ <0,05 P ₃ <0,05	313,42± 33,11 P ₃ <0,05	246,74± 30,48 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05 P ₃ <0,05
ИЛ-16	1,87±0,42	2,39±0,28 P ₁ <0,05	3,33±0,34 P ₁ <0,05 P ₂ <0,02 P ₃ <0,05	8,12±0,79 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ <0,01	3,01±0,49 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05 P ₃ <0,005	2,40±0,23 P ₁ <0,05 P ₃ <0,05
ФНО-6	20,76±0,74	22,19±2,38	38,49±3,40 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05 P ₃ <0,05	42,27±4,29 P ₁ <0,05 P ₃ <0,05	24,62±2,01 P ₂ <0,05	18,29±1,17 P ₂ <0,05
ИЛ-8	20,87±1,13	25,55±2,88 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	24,49±2,08	32,08±3,22 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05 P ₃ <0,05	30,84±3,24 P ₁ <0,05 P ₃ <0,05	30,41±3,90 P ₁ <0,05 P ₃ <0,05

P₁ – достоверно относительно интактной группы

P₂ – достоверно относительно предыдущего срока

P₃ – достоверно относительно группы с остеопорозом

Во все исследуемые после травмы альвеолярной кости сроки у крыс основной группы

имеют место сдвиги в содержании Ca в крови в сравнении с интактными животными. Так, на 7

сутки концентрация Са нарастает. Коллагеновых волокон в регенерате в эти сроки не отмечено. Большой масштаб разрушений, выраженные деструктивные изменения в прилежащей к области дефекта материнской кости, а также остеопоретические проявления на отдалении от зоны дефекта объясняют избыток Са в крови в этот срок. На 14 и 28 сутки содержание Са достоверно снижается, что может быть связано с вялотекущими процессами созревания костной ткани и их минерализации. На 45 сутки концентрация Са нарастает по сравнению с интактными крысами и, особенно 14-28 сутками (но достоверно не отличается от обнаруженной у крыс с остеопорозом). Это объясняется резорбцией избыточного регенерата, хотя и вялотекущей, поскольку гистологически в этот срок определялись остатки костных напластований по периостальной части материнской кости вблизи дефекта.

Содержание Р в крови под влиянием дексаметазона не изменяется. Не обнаруживается достоверных отличий в его содержании в сравнении с интактными и крысами с остеопорозом во все сроки исследования посттравматической регенерации альвеолярной кости.

Под влиянием двухнедельного введения дексаметазона у крыс, как показано выше, развиваются нарушения альвеолярной кости остеопоретического характера. Они сопровождаются увеличением активности ЩФ в сравнении с интактными крысами (табл.) в 1,3 раза. На таком фоне травма альвеолярной кости сопровождалась стойким снижением активности фермента во все исследуемые сроки по сравнению в животными с остеопорозом до нанесения травмы. Однако, если сравнить активность энзима с интактными крысами, то оказывается, что она находится в пределах нормы. Это еще раз доказывает, что трактовка данного показателя крови невозможна без учета стадии посттравматической регенерации альвеолярной кости. Повышение активности ЩФ в сыворотке крови традиционно рассматривается как маркер активации синтеза костной ткани. Обнаруженное нами резкое повышение активности энзима в крови при несомненных доказательствах нарушений альвеолярной кости остеопоретического характера ставят под сомнение столь однозначную трактовку и диктуют необходимость интерпретации данных с учетом исходного состояния костной ткани.

Анализ изменений маркерных провоспалительных цитокинов ИЛ-1б, ФНО-б и ИЛ-8 в сыворотке крови крыс позволил выявить следующее. Под влиянием дексаметазона происходит процесс деструкции, формируются деструктивные полости с клеточным детритом, что и приводит к увеличению содержания ИЛ-1б в крови в сравнении с нормой (табл.). В последующем, после стандартного травматического повреждения в виде дырчатого дефекта альвеолярной

кости воспалительные изменения нарастают. Действительно, проявления воспалительного процесса в кости имеют место на 7 сутки, и, особенно, 14 сутки, когда в костном мозге межтрабекулярных пространств губчатой кости определялся отек и очаговые воспалительные инфильтраты. Именно на 14 сутки уровень ИЛ-1б в крови достигал максимальных значений (превышал значения до операции в 3,4, а норму в 4,3 раза). Наличие остеопоретических нарушений приводит к замедлению темпов остеорепаляции и персистирующему воспалению, которое, в свою очередь, замедляет процессы коллагенообразования и формирования зрелых пучков коллагеновых волокон. Отсюда повышение уровня ИЛ-1б во все изученные временные сроки – с 7 по 45 сутки в сравнении с интактными крысами. Стоит отметить, что при обычном течении остеорепаляции уровень ИЛ-1б повышен только на 14 сутки после травмы [4].

В отличие от ИЛ-1б достоверное повышение ФНО-б после двухнедельного введения дексаметазона не обнаружено (табл.). Однако его уровень был достоверно повышен на 7 и, особенно, 14 сутки после травмы как по сравнению с интактными крысами, так и со 2 группой животных (остеопороз без травмы).

Уровень хемокина ИЛ-8 после моделирования остеопоретического поражения альвеолярной кости повышался, хотя и менее значительно, чем ИЛ-1б. Его повышение обнаружено в основной группе во все сроки исследования по сравнению с интактными животными с максимальными значениями на 14 сутки (табл.) На 14-45 сутки концентрация хемокина превышает таковую и у крыс с остеопорозом до операции. При обычном течении остеорепаляции альвеолярной кости уровень ИЛ-8 в сыворотке крови в ответ на такую же травму повышается лишь на 14 сутки. Удлинение периода повышения содержания этого хемокина в крови является свидетельством хронизации воспаления [12].

Таким образом, сопоставление результатов морфологических исследований по изучению кинетики посттравматической регенерации альвеолярной кости, происходящей на фоне остеопороза, и метаболических показателей крови подтвердило установленные ранее на модели посттравматической регенерации альвеолярной кости закономерности и показало, что нарушение процессов остеорепаляции находят свое отражение в изменении большинства изученных показателей крови. Исключение представляет содержание Р в крови, которое оставалось стабильно без изменений. Вместе с тем лишь некоторые показатели можно использовать в качестве маркеров нарушения процессов посттравматической регенерации альвеолярной кости. Так, трактовка изменений содержания Са и ЩФ крови в динамике остеорепаляции некорректна без методов морфологического анализа. Более надежным тестом является определение провос-

палительных цитокинов. Представляемые результаты исследований подтверждают установленную ранее на модели посттравматической регенерации альвеолярной кости закономерность о надежности использования провоспалительных цитокинов для прогнозирования процессов регенерации костной ткани при травмах челюстно-лицевой области.

Выводы

1. Отставание процессов посттравматической регенерации альвеолярной кости, поврежденной введением глюкокортикоидов, сопровождается нарушением метаболизма Са, ЩФ, провоспалительных цитокинов (ИЛ-16, ФНО-б, ИЛ-8) в крови.

2. Наиболее чувствительные показатели, отражающие нарушения посттравматического остеогенеза альвеолярной кости – провоспалительные цитокины ИЛ-16 и ИЛ-8.

3. Разнонаправленные изменения Са и ЩФ в крови можно трактовать лишь с привлечением методов морфологического анализа альвеолярной кости.

Закономерности, обнаруженные в эксперименте для прогнозирования процессов посттравматической регенерации альвеолярной кости, нуждаются в клиническом подтверждении, что и составит цель наших дальнейших исследований.

Реферат

ПОСТТРАВМАТИЧНА РЕГЕНЕРАЦІЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЇ КІСТКИ ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК З МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ КРОВІ ПРИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОМУ ОСТЕОПОРОЗІ У ЩУРІВ

Желнін Є. В.

Ключові слова: регенерація альвеолярної кістки, морфологія, метаболізм, остеопороз.

Мета – зіставити процеси посттравматичної регенерації альвеолярної кістки при остеопорозі з метаболічними показниками крові і виявити найбільш чутливі показники. Матеріали і методи. Експерименти виконані на щурах лінії WAG, що були розділені на 3 групи: 1 група – інтактні; 2 група – остеопороз; 3 група – остеопороз+травма нижньої щелепи. На дослідження брали нижню щелепу (у тварин 3 групи з ділянкою травми) для морфологічного дослідження і кров, в якій визначали кальцій (Са), фосфор (Р), лужну фосфатазу (ЛФ), ІЛ-16, ФНП-б, ІЛ-8. Результати. Морфологічно виявили відставання і порушення ходу остеорепації щелепи у щурів з остеопорозом з 7 по 45 добу. У крові змінюються всі вивчені показники, окрім Р. Найбільші зрушення виявлені в концентрації цитокінів. Вміст ІЛ-16 та ІЛ-8 підвищено у всі терміни, ФНП-б – на 7-14 добу. Максимум концентрації цитокінів зареєстрований на 14 добу. Висновки. 1. Відставання процесів посттравматичної регенерації альвеолярної кістки при остеопорозі супроводжується порушенням метаболізму Са, ЛФ, ІЛ-16, ФНП-б, ІЛ-8. 2. Найбільш чутливі показники – ІЛ-16 та ІЛ-8. 3. Різнострамовані зміни Са і ЛФ у крові можна трактувати лише із залученням методів морфологічного аналізу альвеолярної кістки.

Summary

POSTTRAUMATIC REGENERATION OF ALVEOLAR BONE AND ITS RELATIONSHIP WITH BLOOD METABOLIC PARAMETERS UNDER GLUCOCORTICOID OSTEOPOROSIS IN RATS

Zhelnin Ye.

Key words: regeneration of the alveolar bone, morphology, metabolism, osteoporosis

Introduction. The searching for the objective sensitive and specific markers of bone metabolism, which could reflect the progress of bone regeneration in order to forecast complications is the most important task of contemporary medicine. A lot of factors including previous diseases associated with disorders of structural and functional state of bone tissue, particularly osteoporosis, can cause disorders in the course of regeneration. In our previous works we compared post-traumatic processes of regeneration of the alveolar bone with metabolic blood parameters, i.e. calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), pro-inflammatory cytokines (IL-16, TNF-б, IL- 8). The most reliable criteria of regeneration course seemed to be IL-16 and IL -8. At the next stage of the research, we decided to investigate how these parameters might

Литература

1. Экспериментальный остеопороз / [В. В. Поворознюк, Н. В. Дедух, Н. В. Григорьева и др.]. – К., 2012. – 228 с.
2. Желнин Е. В. Морфологические особенности посттравматической регенерации альвеолярной кости в эксперименте / Е. В. Желнин // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 35-38.
3. Гулюк А. Г. Метаболиты оксида азота при посттравматической регенерации альвеолярной кости у крыс в условиях введения дексаметазона / А. Г. Гулюк, Е. В. Желнин // Вісник стоматології. – № 2. – 2013. – С. 19-22.
4. Гулюк А. Г. Провоспалительные цитокины при травме альвеолярной кости у крыс в условиях введения дексаметазона / А. Г. Гулюк, Е. В. Желнин // Експериментальна і клінічна медицина. – №1. – 2013. – С. 262-265.
5. Yasear A. Y. Effect of dexamethasone on osteoclast formation in the alveolar bone of rabbits / A. Y. Yasear, S. A. Hamouda // Iraqi Journal of Veterinary Sciences. – 2009. – V. 23, № 1. – P. 13-16.
6. Дедух Н. В. Регенерація кістки при аліментарному остеопорозі (експериментальне дослідження) / Н. В. Дедух, О. А. Ніколиченко // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2009. – № 2. – С. 34-40.
7. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 542 с.
8. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: [руководство] / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
9. Figueredo B. L. Picrosirius-polarization staining method as an efficient histopathological tool for collagenolysis detection in vesical prolapse lesions / B. L. Figueredo, G. P. Sampio, C. Ricardo [et al.] // Micron. – 2007. – V. 38, №6. – P. 580-583.
10. Li X. J. Detection of collagens in hypertrophic scars by picrosirius polarization method / X. J. Li, T. Lei, J. H. Gao // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. – 2002. – V. 422, №3. – P. 217-219.
11. Желнин Е. В. Маркеры остеогенеза и их связь с процессами ремоделирования альвеолярной кости в эксперименте / Е. В. Желнин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української стоматологічної академії. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 126-130.
12. Звягинцева Т. В. Метаболитотропная терапия хронических ран / Т. В. Звягинцева, И. В. Халин. – Х.: Вировець А.П. «Апостроф», 2011. – 180 с.

change, if regeneration occurred in the course of alveolar bone pathology of osteoporotic origin, and what metabolic blood parameters might be used to predict the processes of regeneration in this case.

Objective. The research was aimed to compare the processes of post-traumatic regeneration of alveolar bone, damaged by prior administration of glucocorticoids and blood metabolic parameters as well as to identify the most sensitive markers of osteoregeneration.

Materials and Methods. The experiment was conducted on 46 mature WAG male rats. The animals were divided into 3 groups: group 1 intact ones (n=8), group 2 - osteoporosis (n=12), group 3 - osteoporosis + mandible injury (n=26). Osteoporosis in groups 2 and 3 was simulated using dexamethasone 1.675 mg / kg once a day intramuscularly for two weeks. The animals of group 3 were inflicted a wound on the mandible in the form of a perforating defect measuring 2 mm. The operation was performed under general anesthesia (chlorpromazine 10 mg/kg, ketamine 50mg/kg) under aseptic and antiseptic conditions. All groups of animals were withdrawn from the experiment observing the rules of bioethics. The lower jaw was taken for histological investigation (hematoxylin, eosin, pikrosirius red), morphometric study, to investigate the stained sections under polarized light as well as the blood, in which the content of Ca, P, ALP, IL-16, TNF-6, IL- 8 was determined. In rats of 3rd group the studied parameters were measured on 7, 14, 28 and 45 days after surgery. The results were processed by standard methods of variation statistics with applications of "Stadia-6".

Results. Comparison of morphological findings referring the kinetics of post-traumatic regeneration of the alveolar bone that occurred in the course of osteoporosis, metabolic and blood parameters confirmed the previously established patterns on the model of the alveolar bone of posttraumatic regeneration and demonstrated that disorders of osteoreparation were reflected in the changes of most of the investigated parameters of the blood. An exception consisted in blood P content, which remained stable having no changes. However, only some of the indicators might be used as markers of disorders in the processes of posttraumatic regeneration of the alveolar bone. Interpretation of the changes in the content of Ca and alkaline phosphatase in the blood during osteoreparation was incorrect without morphological analysis. It was confirmed that the most reliable test was determination of pro-inflammatory cytokines.

Conclusions. Delay in the processes of posttraumatic regeneration of the alveolar bone injured by administration of glucocorticoids is accompanied by disturbances of Ca, alkaline phosphatase, pro-inflammatory cytokines (IL-16, TNF-6, IL-8) metabolism. The most sensitive indicators reflecting disorders of post-traumatic bone formation of the alveolar bone are pro-inflammatory cytokines IL-16 and IL- 8. Opposite changes in blood Ca and alkaline phosphatase can be interpreted only using morphological analysis of the alveolar bone.

UDC 611.835.8-053.31

Vasylychyshyna A.V., Khmara T.V., Vasylychyshyn Ya.M.

SPECIFIC CHARACTERISTICS OF INNERVATION OF GLUTEAL MUSCLES IN THE HUMAN FETUSES AND NEWBORNS

Bukovyna State Medical University, Chernivtsi

Macroscopic study of peculiarities of the gluteal muscles innervation was conducted on 43 samples of fetuses aged 6-10 months and on 7 newborns. It was established that, in the depth of the glutei maximus, medius and minimus, the gluteal muscles branch out in a main or loose ways. Distribution of the inferior gluteal nerve branches in the depth of the gluteus maximus is even. In the depth of the gluteus medius the branches of the superior gluteal nerve do not reach the edges of the muscle. Distribution of the superior gluteal nerve branches in the depth of the gluteus minimus is uneven, concentrating in the upper and middle third parts of the muscle. The topography of the inferior gluteal nerve in the perinatal period of the human ontogenesis is characterised by significant individual and age differences. There are connective branches between some of the gluteal nerves branches stipulating formation of fine loop-like plexuses.

Key words: gluteal muscles, gluteal nerves, fetus, newborn, person.

Investigation is a fragment of the planned complex interdepartmental theme of the department of human anatomy named after M.H. Turkevych (the head – prof. B.H. Makar) and the department of anatomy, topographic anatomy and operative surgery (the head – prof. Ju.T. Akhtemichuk) of Bukovyna state medical university “Appropriatenesses of perinatal anatomy and embryotopography. Identification of sexual-age specific characteristics of the structure and topographoanatomical interrelations of organs and structures of the human ontogenesis” (№ of state registration 0110U003078).

Introduction

A necessity of correction of the congenital and acquired deformities of the body circuits of various localizations, that arise as a result of diseases or traumas and their consequences increases both in Ukraine and all over the world. Active introduction of aesthetic operations (lifting of the soft tissues of the area of buttocks and thighs, dermatolipectomy of the buttocks, endoprosthesis of the buttocks with lipofillings, liposuction, deliverance from stretchings and other contour plastics) and reconstructive-restorations plastics of the defects of the perineum and sacrococcygeal area demands from the plastic surgeons comprehensive knowledge both of normal structure and sintopy, and age and individual variability of the muscles, interfascial cellular spaces, vessels and nerves of the gluteal area [2, 4, 5]. Reports pertaining to compression of the nerves of the sacral plexus in the pelvic area, or higher the sciatic fold in different age periods of a person's life occur in the literature [1, 3, 6]. Significantly less attention is paid to specific characteristics of innervation of gluteal nerves in a postnatal period of human ontogenesis in despite of sufficient quantity of scientific investigations devoted to the piriform muscle syndrome, compression syndrome of the inferior and posterior gluteal and sciatic nerves in a postnatal period of human ontogenesis.

The aim of the research

To reveal specific characteristics of innervation of musculus gluteus maximus, musculus gluteus medius and musculus gluteus minimus in human fetuses and newborns.

Materials and methods

Investigations of innervation peculiarities of gluteal muscles were carried out on 43 preparations of fetuses of 186.0-375.0 mm of parieto-coccygeal length (PCL) and 7 human newborns by means of

the methods of ordinary and fine preparation under the control of binocular loupe and morphometry. Only those cases when the cause of death was not associated with pathology of the pelvic cavity organs, pelvic cavity muscles and vascular-nervous formations of gluteal area were studied. Investigations of fetuses preparations by weight mass of 500.0 g and more, as well as the newborns was carried out in the Chernivtsi Regional Municipal Medical Establishment “Pathologoanatomical Bureau” according to the agreement about collaboration. Besides, preparations of fetuses and stillborns from the museum collection of the department of human anatomy named after M.H. Turkevych of Bukovyna State Medical University were used for the investigation of typical and variational anatomy of the superior and inferior gluteal nerves.

The results and their discussion

In human fetuses and newborns the superior gluteal vascular-nervous fascicle passes through piriform orifice, which represents itself the bone-fascial fissure, formed by the bone margin of the greater sciatic notch and fascia of the piriform muscle. Over-piriform orifice is covered with the gluteal fascia layer and parietal fascia of the pelvis. Branches of the superior gluteal nerve are defined in the space between gluteus minimus and gluteus medius muscles, which it innervates. Musculus gluteus minimus and musculus gluteus medius are mainly of three-cornered form in human fetuses and newborns. Superior gluteal nerve gives as a rule one branch to the tensor of femoral fascia lata. Elongated ribbon-shaped form is peculiar to the latter one. Branches of the superior gluteal nerve go to the posterior margin of the internal surface of the musculus gluteus medius. The majority of devarications of the superior gluteal nerve penetrates into the thickness of musculus gluteus medius along arched line, parallel to the superior margin of the

muscle, at the distance of 8.0-11.0 mm from it. It should be noted, that divarications of the superior gluteal nerve are located in different layers of the musculus gluteus medius, herewith nerve branches do not reach the superior, anterior and posterior muscle margins. Connecting branches, a numbers of which is variable, are revealed in anterior and posterior portions of musculus gluteus medius between intramuscular nerves.

A loose type of ramification of the superior gluteal nerve, at which its branches have mainly ascending direction, is revealed in 18 fetuses and 3 newborns. Branches of superior gluteal nerve go both in ascending direction and the direction to the flat tendon of the musculus gluteus medius crossing herewith its muscular bundles under acute angle in the main type (25 examined fetuses and 4 newborns). Short small trunk which the main type of ramification is peculiar to individually go from the sacral plexus to the musculus gluteus medius in 6 fetuses and one newborn.

The above-mentioned small trunk of the sacral plexus is dichotomically divided and connective branches are defined between its separate branches in 2 fetuses (195.0 and 240.0 mm PCL).

Branch which, in the majority (34) investigated fetuses and 5 newborns in the area of its inferior-superior angle, is divided into superior and inferior stems, goes from the superior gluteal nerve to the exterior surface of the musculus gluteus minimus. Superior small trunk goes parallel to the superior margin of the musculus gluteus minimus herewith crossing muscular bundles under acute angle and ramifying mainly according to the main type. Loose type of ramification of the superior small trunk was revealed in 9 fetuses and 2 newborns. The inferior small trunk is mainly divided to anterior and posterior branches. However, ramification of the inferior small trunk in the right and left musculus gluteus minimus is characterized by significant individual differences. Branches of inferior small trunk are mainly located in the posterior portions of the superior and median one third of the musculus gluteus minimus and only in one fetus they were revealed within limits of the inferior one third of the muscle. Separate connective branches are revealed between individual nerves within limits of the median one third of the musculus gluteus minimus. Slender nervous branches, which go along ramifications of the superior gluteal artery, go to intramuscular arteries.

The inferior gluteal and genital vascular-nervous fascicles, posterior dermal nerve of the thigh and sciatic nerve go through subpiriform orifice. Subpiriform orifice is restricted by the inferior margin of the piriform muscle, sacrotuberal ligament and superior gemellary muscle. From the side of the pelvis subpiriform orifice is closed by the parietal fascia of the pelvis and by the fascia of piriform muscle, fascial compartments of the musculus gluteus medius, internal obturator and gemellary muscles which are connected in the orifice ranges from the side of the

gluteal muscles. Fascial compartment of the musculus gluteus maximus is formed by superficial and median layers of the gluteal fascia. Deep layer of the gluteal fascia separates musculus gluteus maximus from musculus gluteus medius and tensor of femoral fascia lata. Musculus gluteus maximus is innervated by the branches of the inferior gluteal nerve. Variability and asymmetry of the forms of the right and left musculus gluteus maximus were revealed by us both in one age group of fetuses and different age groups.

Musculus gluteus maximus has mainly an appearance of a wide quadrangular plate, but diamond-shaped, flattened and smoothed pyramidal forms are observed rarely. It should be noted that topography of the branches of the inferior gluteal nerve in human fetuses and newborns varies by significant individual and age differences. In 11 fetuses and 3 human newborns under study the inferior gluteal nerve is divaricated into 2 small trunk: upper, median and lower (the latter one has greater diameter), which, in their turn, are ramified according to the main (fig. 1) or loose type. The majority of branches of the inferior gluteal nerve enters the thickness of the musculus gluteus maximus along the line, which is run between superior and inferior margins of the muscle on the borders of its medial and median one third or in the area of the median one third of the muscle. Ramifications of inferior gluteal nerve are mainly divided in the upper and lower portions of the musculus gluteus maximus.

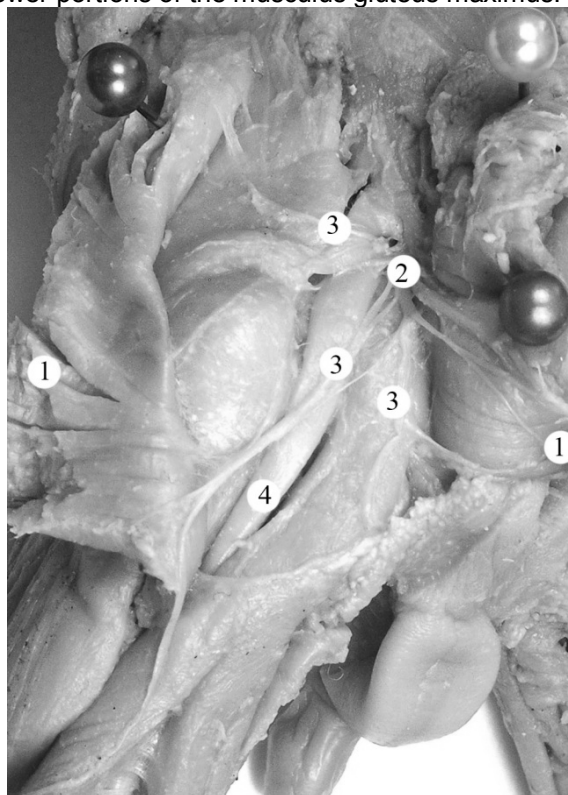


Fig. 1. Innervation of the left musculus gluteus maximus in fetus of 195.0 mm PCL. Macro-preparation. Magnification 2.6 \times : 1 – gluteus maximus; 2 – inferior gluteal nerve; 3 – upper, median and lower stems of inferior gluteal nerve; 4 – sciatic nerve.

Loose type of ramification of the inferior gluteal nerve, which is characterized by the fact that 6-13 branches of the nerve go in lateral direction, was revealed in 18 fetuses and 2 newborns (fig. 2). Some of the branches of inferior gluteal nerve are located superficially and reach a lateral margin of

the gluteus maximus.

The majority of branches of the inferior gluteal nerve penetrates into the thickness of gluteus maximus and has less extent. Thereby branches of inferior gluteal nerve are divided more or less evenly in all parts of gluteus maximus.

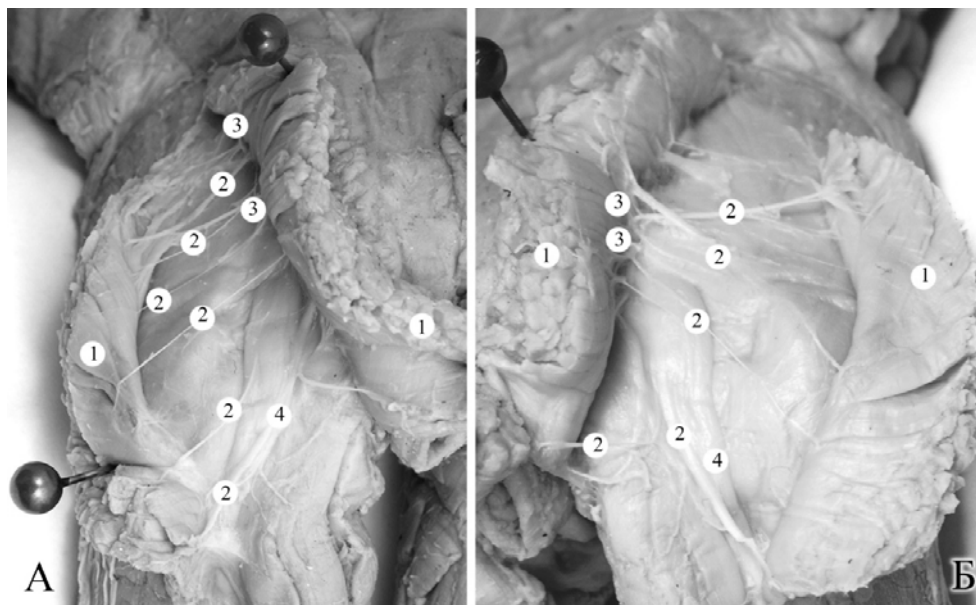


Fig. 2. Innervation of the right (A) and left (B) gluteus maximus in fetus of 260.0 mm PCL. Macropreparation. Magnification 2.3^x:
1 – gluteus maximus; 2 – branches of inferior gluteal nerve; 3 – connective branches; 4 – sciatic nerve.

Intramuscular nerves cross the muscular fascicles of gluteus maximus under various angles. Numerous connective branches are revealed between separate ramifications of inferior gluteal nerve, mainly in the medial portions of gluteus maximus, the finelooped plexus is formed as a result of it.

Single slender branches of nerves are defined in the thickness of gluteus maximus before intramuscular branches of inferior gluteal artery which go along the latter ones ramifying in the wall of arteries.

Conclusions

1. Gluteal nerves are ramified according to the main or loose type in the thickness of gluteus maximus, gluteus medius and gluteus minimus.

2. Branches of inferior gluteal nerve are evenly divided in the thickness of gluteus maximus while ramifications of the superior gluteal nerve are situated unevenly since they do not reach the borders of gluteus medius as well as the lower one third of the gluteus minimus.

3. Gluteus maximus and gluteus medius are characterized by a great number of ramifications of inferior and superior gluteal nerves correspondingly.

4. Connective branches which stipulate the formation of finelooped plexuses are revealed in the thickness of gluteal muscles between separate ramifications of the gluteal nerves.

5. Topography of the branches of the inferior gluteal nerve in perinatal period of human ontogenesis is notable for significant individual and age differences.

Perspectives of further developments consist in identification of projector-syntopic interrelations of the superior and inferior gluteal vascular-nervous bundles in fetal and early neonatal periods of human ontogenesis.

Література

1. Бабоша В.А. Удаление опухоли седалищного нерва с интра-экстразовым расположением / В.А. Бабоша, Г.В. Лобанов, В.А. Шимченко [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2009. – № 2. – С. 104-105.
2. Миланов Н.О. Особенности подбора эндопротезов при увеличивающей пластике ягодичной области / Н.О. Миланов, Д.А. Сидоренков, С.И. Чаушева // Анналы пластич., реконструкт. и эстетической хирургии. – 2010. – № 1. – С. 61-67.
3. Орлов А.Ю. Оптимальные доступы при удалении опухолей пояснично-крестцового сплетения и его ветвей на разных уровнях / А.Ю. Орлов, Г.С. Кокин, М.М. Короткевич // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2012. – № 1 (31). – С. 49-52.
4. Сидоренков Д.А. Эстетическая хирургическая контурная пластика тела : автореф. дис. на соиск. уч. ст. д. мед. н. : спец. 14.01.17 "Хирургия" / Д.А. Сидоренков. – М., 2010. – 50 с.
5. Татьяначенко В.К. Новые возможности технологии реконструктивно-восстановительной пластики дефектов промежности и крестцово-копчиковой области / В.К. Татьяначенко, А.В. Овсянников, В.Л. Богданов [и др.] // Анналы пластич., реконструкт. и эстетической хирургии. – 2010. – № 4. – С. 100-101.
6. Beco J. Transperineal pudendal nerve decompression with opening of the fascia linking the sacro-spinal and the sacro-tuberous ligament. Feasibility study and first results [abstract] / J. Beco // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor. Dysfunct. – 2006. – V. 17. – P.183-184.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ ІННЕРВАЦІЇ СІДНИЧНИХ М'ЯЗІВ У ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ЛЮДИНИ

Васильчишина А.В., Хмара Т.В., Васильчишин Я.М.

Ключові слова: сідничні м'язи, сідничні нерви, плід, новонароджений, людина.

Макроскопічне дослідження особливостей іннервації сідничних м'язів проведено на 43 препаратах плодів 6-10 місяців і 7 новонароджених людини. Встановлено, що у товщі великого, середнього і малого сідничних м'язів сідничні нерви розгалужуються за магістральним або розсипним типом. Розподіл гілок нижнього сідничного нерва у товщі великого сідничного м'яза рівномірний. У товщі середнього сідничного м'яза розгалуження верхнього сідничного нерва не досягають країв м'язу. Гілки верхнього сідничного нерва розподіляються у товщі малого сідничного м'яза нерівномірно, концентруючись у верхній і середній третинах м'яза. Топографія гілок нижнього сідничного нерва у перинатальному періоді онтогенезу людини відрізняється значними індивідуальними та віковими відмінностями. У товщі сідничних м'язів між окремими розгалуженнями сідничних нервів виявляються сполучні гілки, які обумовлюють утворення дрібнопетлих сплетень.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ИННЕРВАЦИИ ЯГОДИЧНЫХ МЫШЦ У ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ ЧЕЛОВЕКА

Васильчишина А.В., Хмара Т.В., Васильчишин Я.Н.

Ключевые слова: ягодичные мышцы, ягодичные нервы, плод, новорожденный, человек.

Макроскопическое исследование особенностей иннервации ягодичных мышц проведено на 43 препаратах плодов 6-10 месяцев и 7 новорожденных человека. Установлено, что в толще большой, средней и малой ягодичных мышц ягодичные нервы разветвляются по магистральному и рассыпному типу. Распределение ветвей нижнего ягодичного нерва в толще большой ягодичной мышцы равномерное. В толще средней ягодичной мышцы разветвления верхнего ягодичного нерва не достигают краев мышцы. Ветви верхнего ягодичного нерва распределяются в толще малой ягодичной мышцы неравномерно, концентрируясь в верхней и средней третях мышцы. Топография ветвей нижнего ягодичного нерва в перинатальном периоде онтогенеза человека отличается значительными индивидуальными и возрастными различиями. В толще ягодичных мышц между отдельными разветвлениями ягодичных нервов обнаруживаются соединительные ветви, которые обуславливают образование мелкопетлистых сплетений.

UDC 611.831.91-053.31

Halychanska O.M., Khmara T.V.

CORRELATIVE INTERRELATIONS OF THE VAGUS NERVES IN HUMAN FETUSES AND NEWBORNS

Bukovyna State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The study of topographic and anatomical features of the cervical and thoracic portions in the right and left vagus nerves was carried out on 68 samples of fetuses aged 4-10 months and on 6 newborns using the biotomy and the morphometry. The morphologic interrelation between the development of vagus nerves topography within the mediastinum and formation of the heart, the esophagus, the trachea as well as the components of the corresponding pulmonary root was established. An intensive formation on the anterior surface of the root of the right and left lungs in the anterior pulmonary plexus. It was noted, that syntopic interactions are very evident during the fetal and early neonatal periods of the human ontogenesis and the variance of the topography of the right and left recurrent laryngeal nerves, of the upper and lower cardiac ones, of the bronchial and esophageal branches of the vagus nerves is indicative of this.

Key words: vagus nerve, anatomy, fetus, newborn, embryotopography.

Investigation is a fragment of the planned complex interdepartmental theme of the department of human anatomy named after M.H. Turkevych (the head – prof. B.H. Makar) and the department of anatomy, topographic anatomy and operative surgery (the head – prof. Ju.T. Akhtemichuk) of Bukovyna state medical university “Appropriatenesses of perinatal anatomy and embryotopography. Identification of sexual-age specific characteristics of the structure and topographoanatomical interrelations of organs and structures of the human ontogenesis” (№ of state registration 0110U003078).

Introduction

The development of new techniques of operative intervention on organs of the neck and thoracic cavity as well as methods of anesthesia is inseparably combined with studying typical and variational anatomy of the right and left vagus. Investigation of an individual anatomical variability of the vagus in postnatal period of the human ontogenesis arouses interest both in morphologists and doctors of different specialties [1, 3, 4, 6, 7]. However, knowledge concerning topographoanatomical interrelations of the vagus nerves and their branches during fetal and early neonatal period of human ontogenesis are fragmental [2, 5] and require further profound study.

The aim of the study

To ascertain interrelations of the cervical and thoracic portions of the right and left vagus nerves in the human fetuses and newborns.

Materials and methods of the investigation

Investigation of topographoanatomical peculiarities of the vagus nerves was carried out on 68 preparations of fetuses of 81,0-375,0 mm of parieto-coccygeal length (PCL) and 6 human newborns by means of the usual and fine preparation methods under the control of binocular loupe and morphometry. Only those cases were studied when a cause of death was not associated with pathology of the organs and vascular-nervous formations of the neck and thoracic cavity. Investigations of fetuses preparations with a weight of 500.0 g or more as well as newborns were conducted in the Chernivtsi Regional Municipal Medical Establishment “Pathologoanatomical Bureau” according to the agreement about collaboration. Besides, preparations of human fetuses and stillborns from the museum collection of the department of anatomy named after M.H. Turkevych of Bukovyna State Medical University were used to investigate typical

and variational anatomy of the vagus nerves.

The results and their discussions

The right vagus nerve on the neck as it was shown by microscopic investigation in fetuses and newborns lowers down along posterolateral surface of the right common carotid artery, herewith the internal jugular vein is at the front of and outside from the nerve. Having reached the level of the right subclavian artery, the right vagus passes between it and internal jugular vein. The superior cardiac branch is ramified from the right vagus on the level of the inferior margin of the thyroid gland. It goes downwards and passes on the anterior surface of the right common carotid artery. On 2.0-4.0 mm higher of the level of the right subclavian artery the superior cardiac branch gives 2-3 branches: pre-medial that crosses the anterior surface of the initial part of the right common carotid artery and passes on its posterior surface; and 2 lateral branches (rarely one lateral branch), which go downwards and give branches to the brachiocephalic trunk and posterior surface of the right subclavian artery. Then the lateral branches go along external side of the brachiocephalic trunk and gradually pass to its posterior surface reaching the level of the origin of the right pulmonary artery.

The right recurrent laryngeal nerve is divaricated from the right vagus on the level of the nerve transection with the right subclavian artery (fig. 1). Then the right recurrent laryngeal nerve is deviated medially, rounds the right subclavian artery inferiorly and arises to the trachea and larynx.

Inferior cardiac branch, which follows downwards and medially, situated on the right anterolateral surface of the trachea, deviates from the right recurrent laryngeal nerve. In front of the inferior cardiac branch there is the superior venae cava, and medially – brachiocephalic trunk and ascending part of the aorta.

Inferior cardiac branch is divided into medial and lateral branches on the level of divarication of the right primary bronchus from the trachea. Medial branch is a continuation of the inferior cardiac branch, goes behind the aorta reaching the place of bifurcation of the pulmonary trunk into the right and left pulmonary arteries. Herewith on this level medial branch is connected with the cardiac branches of the left vagus. Lateral branch is situated along superior surface of the right primary bronchus, then passes between bronchus and right pulmonary artery reaching the hilus of the right lung.

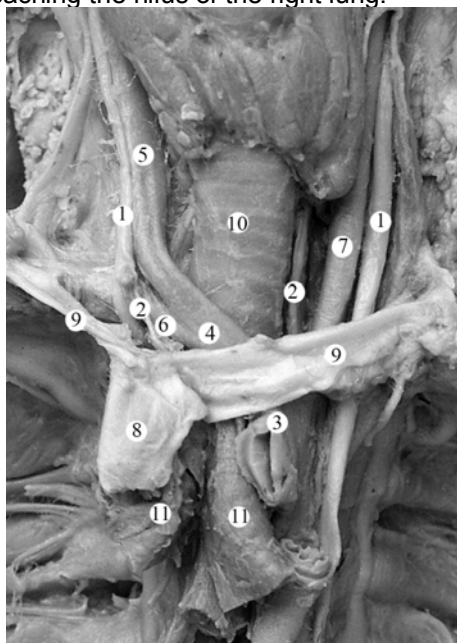


Fig. 1. Organs and structures of the superior mediastinum of the newborn of 390.0 mm PCL. Macropreparation. Magnification 2,2^x: 1 – vagus nerves; 2 – recurrent laryngeal nerve; 3 – arch of the aorta; 4 – brachiocephalic trunk; 5 – right common carotid artery; 6 – right subclavian artery; 7 – left common carotid artery; 8 – superior venae cava; 9 – brachiocephalic veins; 10 – trachea; 11 – primary bronchi.

The right vagus passes behind the root of the right lung and is located in the cellular tissue between the right primary bronchus and azygos vein. The right vagus, below deviation of the recurrent laryngeal nerve, from it gives 2-3 branches to the root of the right lung that are located behind the superior venae cava, then they are connected with each other and pass on the anterior surface of the root of the right lung. These branches connected again are with each other on the level of the upper margin of the right pulmonary artery and give 2-3 medial branches to the heart which go to the superior venae cava, and are also observed to the plexus of the posterior surface of the right atrium (between the superior and inferior venae cava). 3-5 bronchial branches which pass on the wall of the right pulmonary arteries and veins, and partially, the right primary bronchus, deviate from the right vagus and then they are connected with each other and form the right anterior pulmonary plexus vagus. On the level of the inferior margin of the root of the right lung the right vagus is ramified, as a rule, into 2

large branches – anterior and posterior, sometimes (fetuses of 170.0, 175.0, 280.0, 305.0 mm PCL and a newborn) – into 3-4 branches. Branches of less diameter which are situated on the anterior and posterior surfaces of the esophagus deviate from the latter ones. Esophageal branches form esophageal nerve plexus. The right vagus following divarication of the esophageal branches, as a rule, passes to the posterior vagal trunk.

On the neck the left vagus nerve is on posterolateral surface of the common carotid artery, goes downwards in the structure of the left vascular-nervous bundle of the neck and is located between the internal jugular vein and common carotid artery. The left vagus is slightly behind in the depth between the above-said vessels (fig. 2). In superior mediastinum the left vagus passes on the anterior surface of the arch of aorta. It should be noted that in fetus of 185.0 mm PCL both the right and left vagus nerves cross the anterior surface of the corresponding subclavian artery (fig. 3) when passing into the thoracic cavity. On the neck the superior cardiac branch that goes to the anterior left common carotid artery is deviated from the vagus. In the lower part of the left common carotid artery the superior cardiac branch gives two branches: medial, which reaches the wall of the arch of aorta, and lateral, that goes along anterior surface of the left common carotid artery. In the place of contiguity to the left surface of the arch of aorta the left vagus gives the left recurrent laryngeal nerve which rounds the arch of aorta from below, going upwards on the lateral surface of the trachea, and then passes in tracheal-esophageal sulcus.

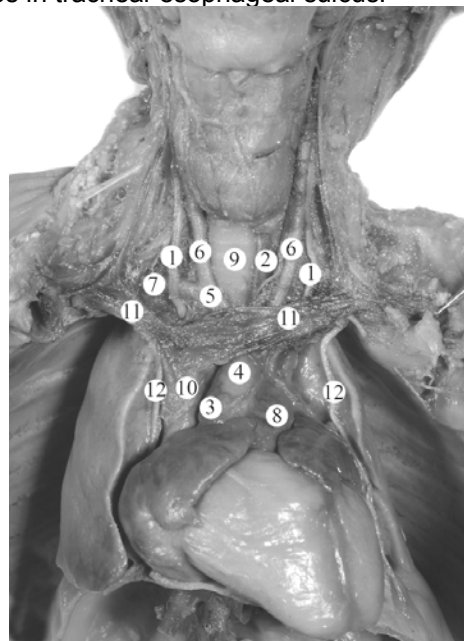


Fig. 2. Organs and structures of the neck and thoracic cavity of fetus of 215.0 mm PCL. Macropreparation. Magnification 1,8^x: 1 – vagus nerves; 2 – left recurrent laryngeal nerve; 3 – ascending part of aorta; 4 – the arch of aorta; 5 – brachiocephalic trunk; 6 – common carotid arteries; 7 – right subclavian artery; 8 – pulmonary trunk; 9 – trachea; 10 – superior venae cava; 11 – brachiocephalic veins; 12 – phrenic nerves.

The left vagus in the superior mediastinum is separated from the phrenic nerve by the left superior intercostal vein which flows into the left brachiocephalic vein. On the level of the arch of aorta 3-4 branches, which are divaricated and connected which each other forming the right pulmonary plexus go, mainly, from the left vagus to the anterior surface of the root of the left lung. Separate branches having reached the hilus of the left lung, pass on mediastinal surface ramifying under pleura.

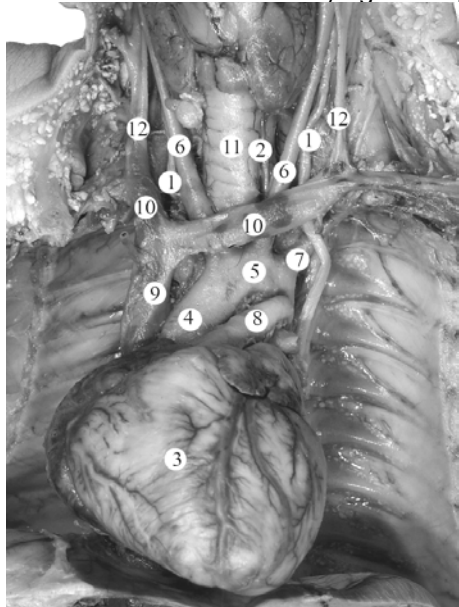


Fig. 3. Organs and structures of the superior and medial mediastinum of the fetus of 185.0 mm PCL. Macropreparation. Magnification 2,5^x: 1 – vagus nerves; 2 – left recurrent laryngeal nerve; 3 – heart; 4 – ascending part of aorta; 5 – the arch of aorta; 6 – common carotid arteries; 7 – right subclavian artery; 8 – pulmonary trunk; 9 – superior vena cava; 10 – brachiocephalic veins; 11 – trachea; 12 – internal jugular veins.

In the area of the root of the left lung on anterior surface of the left pulmonary artery among branches of the left vagus medial and lateral branches were revealed. The latter ones go to the hilus of the left lung along the wall of the left pulmonary artery and, partially, of the left superior pulmonary vein. Some branches get down to the anterior surface of the superior pulmonary vein, round it below and turn along its posterior wall to the heart. As a rule, 2 medial branches go on the anterior surface of the posterior margin of the left pulmonary artery and run through the core. One of the medial branches passes on the anterior surface of the left pulmonary artery, and then the pulmonary trunk and gives branches to their walls. The second medial branch on the level of the left pulmonary artery gives branches to the hilus of the left lung, and then returns medially and passes to the wall of the left atrium on the level of the superior margin of the left auricle. Single nervous branches which pass from behind the left pulmonary artery on the anterior surface of the left atrium combined with the branches of the right anterior pulmonary plexus are observed among branches of the left anterior pulmonary plexus that follow to the heart.

It should be noted that in the majority (57) of the

examined preparations of the fetuses and 4 newborns the left vagus attaches to the medial margin of the superior left pulmonary artery, whereas the right vagus is on 4.0-9.0 mm more medial from the margin of the right pulmonary veins. At the end of the fetal period of ontogenesis and the newborns branches of the anterior right and left pulmonary plexuses before entering the hilus of the corresponding lung give separate branches to pleura, bronchi, pulmonary arteries and pulmonary veins. In fetuses of 280.0, 300.0, 315.0 mm PCL and two newborns branches of the phrenic nerves go to anterior pulmonary plexus.

The main trunk of the left vagus on the level of the left inferior pulmonary vein is divaricated into 2-3 branches which go to the lateral surface to the esophagus. Branches of less diameter that are situated on anterior, lateral and posterior surfaces of the esophagus deviate from the latter ones. Following ramification of the esophageal branches the left vagus, as a rule, passes to the anterior vagal trunk.

The left recurrent laryngeal nerve (fig. 4) in the fetus of 180.0 mm PCL deviates from the left vagus on the level of inferior margin of the arch of aorta higher the origination of the left pulmonary artery. The main trunk of the left vagus goes downwards and follows slightly ventrally along the inferior part of the posterior wall of the heart and then it is situated in front of the thoracic part of aorta. Three large branches deviate from the left vagus to the inferior surface of the esophagus on the level of sulcus between the left margin of the esophagus and right margin of the thoracic part of the aorta.

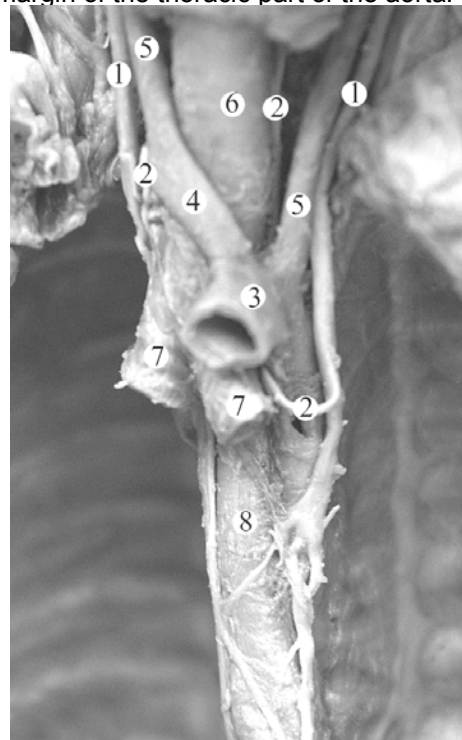


Fig. 4. Organs and structures of the superior mediastinum of the fetus of 180.0 mm PCL. Macropreparation. Magnification 2,3^x: 1 – vagus nerves; 2 – recurrent laryngeal nerves; 3 – the arch of aorta; 4 – brachiocephalic trunk; 5 – common carotid arteries; 6 – trachea; 7 – primary bronchi; 8 – esophagus.

In fetus of 155.0 mm PCL the left vagus attaches closely to the posterior surface of the left pulmonary artery, left primary bronchus and not touching the left inferior pulmonary vein on the level of its upper semi-circumference follows backwards to the esophagus, attaching on the border of the anterior and lateral surface of the organ. At the same level the left vagus is divaricated into 2 large branches – anterior and posterior, which accordingly follow downwards to the diaphragm on the anterior and posterior surfaces of the esophagus.

The right vagus on the level of the superior margin of the right primary bronchus is ramified into 2 large branches which follow downwards on the lateral surface of the esophagus.

Both branches of the right vagus and posterior branch of the left vagus form esophageal nerve plexus above diaphragm. Posterior vagus arises from the esophageal nerve plexus whereas the anterior vagus trunk is represented by the above described anterior branch of the left vagus that should be considered as one of the peculiarities of the formation of the trunks of the vagus nerve. 3-4 branches deviate from each of them on the level of the lung roots before divarication into large branches of both the left and the right vagus.

In fetus of 235.0 mm PCL the right and left vagus nerves attach to the lateral surfaces of the esophagus somewhere below the roots of the corresponding lung. 2 branches which are situated on the anterior surface of the esophagus deviate from the left vagus. One large branch ramifying deviates from the right vagus and connects with the branches of the left vagus. Before entering the esophageal orifice of the diaphragm both vagus nerves are divaricated losing the character of the trunks and form the esophageal plexus.

Conclusions:

1. Formation of topography of the right and the left vagus nerves within the limits of the mediastinum

is in morphological interrelations with the formation of the heart, esophagus, trachea and constituents of the root of the corresponding lung.

2. Sintopic mutual influence is intensively manifested during fetal and early neonatal periods of the human ontogenesis about which variational topography of the right and left recurrent laryngeal nerves, superior and inferior cardiac, bronchial and esophageal branches of the vagus nerves is indicative.

3. Intensive formation of the anterior pulmonary plexuses and establishment of their connections with the cardiac plexuses occur during fetal period on the anterior surface of the root of the right and left lungs.

Perspectives of further developments are in a complex study of topographoanatomical peculiarities of the mediastinum nerves in human fetuses and newborns that will have a significance for the development of accesses and methods of surgical procedures and types of anesthesia.

Literature

1. Лихачев С.А. Ультразвуковое исследование блуждающего нерва / С.А. Лихачев, Н.И. Черненко // Неврол. журнал. – 2010. – № 2. – С. 35-39.
2. Марчук Ф.Д. Топографія блукаючих нервів у передплідів людини / Ф.Д. Марчук, Т.В. Хмара, Р.П. Гулик // 36. матер. наук.-практ. конф. "Морфол. стан тканин і органів систем організму в нормі та патології" (Тернопіль, 10-11.06. 2009 р.). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 208.
3. Ольховський В.О. Анатомічна мінливість переднього блукаючого стовбура людини / В.О. Ольховський // Клін. анатомія та операт. хірургія. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 49-52.
4. Ольховський В.О. Індивідуальна анатомічна мінливість правого блукаючого нерва людини / В.О. Ольховський // Медицина сьогодні і завтра. – 2003. – № 1. – С. 5-8.
5. Смірнова Т.В. Розвиток і становлення топографії грудного відділу блукаючих нервів у пренатальному періоді онтогенезу людини / Т.В. Смірнова // Буковинський мед. вісник. – 2000. – Т. 4, № 2. – С. 222-226.
6. Takassi G.F. Anatomic variations in the surgical anatomy of the thoracic esophagus and its surrounding structures / G.F. Takassi, F.A. Herbelli, M.G. Patti // Arq. Bras. Cir. Dig. – 2013. – №26. – P.101-106.
7. Sarrazin J.L. The lower cranial nerves: IX, X, XI, XII / J.L. Sarrazin, F. Toulgoat, F. Benoudiba // Diagn. Interv. Imaging. – 2013. – №31. – P. 2211-5684.

Реферат

КОРЕЛЯТИВНІ ВЗАЄМОВІДНОШЕННЯ БЛУКАЮЧИХ НЕРВІВ У ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ЛЮДИНИ

Галичанська О.М., Хмара Т.В.

Ключові слова: блукаючий нерв, анатомія, плід, новонароджений, ембріотопографія.

Дослідження топографоанатомічних особливостей шийного і грудного відділів правого і лівого блукаючих нервів проведено на 68 препаратах плодів 4-10 місяців і 6 новонароджених людини за допомогою методів препарування та морфометрії. Встановлений морфологічний взаємозв'язок між становленням топографії правого і лівого блукаючих нервів у межах середостіння і формуванням серця, стравоходу, трахеї і компонентів кореня відповідної легені. Впродовж плодового періоду відбувається інтенсивне формування на передній поверхні кореня правої і лівої легені передніх легеневих сплетень. Зазначено, що синтопічні взаємовпливи інтенсивно проявляються впродовж плодового і раннього неонатального періодів онтогенезу людини, про що свідчить варіантність топографії правого і лівого поворотних гортанних нервів, верхніх і нижніх серцевих, бронхових і стравохідних гілок блукаючих нервів.

Реферат

КОРЕЛЯТИВНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ БЛУЖДАЮЩИХ НЕРВОВ У ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ ЧЕЛОВЕКА

Галичанская О.Н., Хмара Т.В.

Ключевые слова: блуждающий нерв, анатомия, плод, новорожденный, эмбриотопография.

Исследование топографоанатомических особенностей шейного и грудного отделов правого и левого блуждающих нервов выполнено на 68 препаратах плодов 4-10 месяцев и 6 новорожденных человека с помощью методов препарирования и морфометрии. Установлена морфологическая взаимо-

связь между становлением топографии правого и левого блуждающих нервов в пределах средостения и формированием сердца, пищевода, трахеи и компонентов корня соответствующего легкого. На протяжении плодного периода происходит интенсивное формирование на передней поверхности корня правого и левого легкого передних легочных сплетений. Отмечено, что синтопические влияния интенсивно проявляются в течение плодного и раннего неонатального периодов онтогенеза человека, о чем свидетельствует вариантность топографии правого и левого возвратных гортанных нервов, верхних и нижних сердечных, бронхиальных и пищеводных ветвей блуждающих нервов.

УДК 616–831–001–092.4–08+615.21

Золотухин С.Е., Нечепорчук А.В., Шпаченко Н.Н., Крюк Ю.Я.

ЛЕЧЕБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВЕРЦИТИНА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Экспериментальные исследования, выполненные на 128 белых беспородных крысах, проведены с целью изучения лечебной эффективности препарата «Корвитин» (кверцитин) при изолированной и сочетанной ЧМТ в эксперименте. Моделировали изолированную ЧМТ, турникет и сочетанную травму – ЧМТ + турникет. Установлено, что кверцитин увеличивал продолжительность жизни крыс при изолированной и сочетанной ЧМТ. В частности, при изолированной ЧМТ и тормозном типе продолжительность жизни животных увеличивалась на 7,3 часа ($p < 0,05$), при сочетанной травме и возбудимом типе на 16,2 часа ($p < 0,05$), а при этом виде травмы и промежуточном типе – на 8,2 часа ($p < 0,05$). Кверцитин при изолированной ЧМТ не изменял частотное распределение типов этой реакции, а при сочетанной травме увеличивал частоту относительно благоприятного типа посттравматической реакции – возбудимого – на 19% ($p < 0,05$) и снижал частоту относительно неблагоприятного типа – тормозного – на 22% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, кверцитин, лечебная эффективность.

В настоящее время основной причиной смерти людей моложе 40 лет стала политравма [1, 9, 12]. Наиболее частой политравмой в современных условиях жизни людей является сочетанная черепно-мозговая травма (ЧМТ) [2, 9, 10]. Особенно тяжело протекает ЧМТ при сочетании с синдромом позиционного сдавления, либо с синдромом длительного раздавливания (СДР) мягких тканей [6, 13]. Такие сочетанные повреждения часто имеют место при завалах в шахте, при стихийных бедствиях или во время военных конфликтов [4, 9, 10]. Развившийся СДР утяжеляет любую сопутствующую патологию, и в том числе ЧМТ, увеличивает летальность и частоту осложнений у пострадавших [1, 6, 12].

При лечении пострадавших исключительно большое значение имеет устранение основных факторов патогенеза ЧМТ – отека-набухания мозга, гипоксии и метаболического ацидоза [2, 4, 10]. Для коррекции нарушений, вызванных повреждением клеточных мембран, выброса продуктов ПОЛ показано применение антиоксидантов [5, 6, 11]. Их включение в программу лечения больных с тяжелой политравмой рекомендуется в возможно более ранние сроки [1, 7, 10]. Лечебная эффективность нового отечественного антиоксиданта «Корвитина» (кверцитина), обладающего антиоксидантными, органопротекторными и иммуномоделирующими свойствами при изолированной и сочетанной ЧМТ изучена недостаточно.

Целью исследования

Изучение лечебной эффективности препарата «Корвитин» (кверцитин) при изолированной и сочетанной ЧМТ в эксперименте.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 128 белых беспородных половозрелых крысах весом 240–280 г, которые содержались на стандартном рационе при свободном доступе к пище и воде в условиях вивария НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Травму черепа моделировали нанесением одного удара с помощью пружинного механизма. Сила удара по черепу составляла 1325 Н/см². Наркотизированную крысу фиксировали в станке с помощью лямок. Взводили пружину механического ударника и оставляли взведенный механизм на предохранителе. В нужный момент, убирая фиксатор пружинного механизма, осуществляли удар. Модель ЧМТ описана в работе [3]. Сама травма мозга по морфофункциональным критериям идентифицирована нами как ЧМТ средней степени тяжести. Сдавление мягких тканей бедер моделировали путем наложения турникета на область бедер. После фиксации наркотизированных крыс в станке на область верхней трети бедер накладывали из круглой резины турникет. Сдавление мягких тканей бедер осуществляли на протяжении 4 часов. При моделировании сочетанной травмы – ЧМТ + турникет сначала моделировали ЧМТ по описанному выше способу, а затем накладывали на задние лапы крыс турникет.

Для учета оценки индивидуальной реактивности крыс при ЧМТ применяли методику, связанную с измерением электрокожного сопротивления. В динамике ЧМТ вычисляли по данным

электрокожного сопротивления показатель «К» [6]. На основании значений показателя «К» в течение 4-х часов ЧМТ строили графики и дифференцировали три основных типа посттравматической реакции. Первый тип реакций крыс, погибших на третьи сутки после травмы, названы «возбудимым», второй тип реакций крыс, погибших на вторые сутки – «промежуточным», а третий тип реакций крыс, погибших в течение первых суток – «тормозным». В процентном отношении структура распределения типов выглядела соответственно 30:30:40.

В работе использован кверцитин («Корвитин», ЗАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина). Препарат вводили крысам с моделируемой ЧМТ в дозе, применяемой в реаниматологической практике для лечения больных с острым инфарктом миокарда и с коррекцией этой дозы для крыс – 200 мг/кг (в объеме 0,2-0,25 мл). Корвитин вводили через 30 минут после нанесения ЧМТ и сдавливания конечностей турникетом.

Поставлено 2 основных серии экспериментов и 2 контрольных. В первой контрольной серии (n=32) изучали продолжительность жизни и частотное распределение типов посттравматической реакции при изолированной, во второй (n=32) - при сочетанной ЧМТ. В первой основной серии (n=32) изучали продолжительность жизни крыс и частотное распределение основных типов посттравматической реакции при изолированной, во второй (n=32) - при сочетанной ЧМТ после введения кверцитина. В работе использованы общепринятые статистические методы исследования [8].

Результаты и обсуждение

Продолжительность жизни и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ представлено в таблице 1. Как видно из данных этой таблицы, продолжительность жизни крыс при изолированной и сочетанной ЧМТ лежала в широком диапазоне значений. Максимальной она была при изолированной ЧМТ и возбудимом типе, минимальной – при сочетанной ЧМТ и тормозном типе. В целом при изолированной ЧМТ крысы жили дольше, чем при сочетанной, в частности, при возбудимом типе они жили на 15,5 час ($p<0,05$), при промежуточном на 13,2 часа ($p<0,05$) больше. При тормозном типе имелась лишь тенденция к увеличению продолжительности жизни.

Большая продолжительность жизни при изолированной ЧМТ, по сравнению с сочетанной ЧМТ, указывала на то, что турникетное сдавливание задних лап крыс имеет важное патогенетическое значение для развития сочетанной ЧМТ. Отягощение ЧМТ турникетом также влияло на процентное распределение крыс по типам посттравматической реакции. В этом распределении при сочетанной ЧМТ уменьшалась доля возбудимого (более легкого по течению) и увеличивалась доля тормозного (более тяжелого по течению) типов посттравматической реакции ($p<0,05$).

Таблица 1
Продолжительность жизни ($M\pm m$) и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ в контроле (%)*

Наименование серии опыта	Типы посттравматической реакции		
	I тип (возбудимый)	II тип (промежуточный)	III тип (тормозной)
Изолированная ЧМТ			
Продолжительность жизни, час.	53,9 \pm 4,8	33,7 \pm 3,9	18,6 \pm 2,8
Частотное распределение, % (n)	25 (n=8)	31 (n=10)	44 (n=14)
Сочетанная ЧМТ			
Продолжительность жизни, час.	38,4 \pm 4,6	20,5 \pm 3,1*	17,2 \pm 2,7*
Частотное распределение, % (n)	9 (n=3)	25 (n=8)	66 (n=21)

Примечание: * - все данные по продолжительности жизни крыс с разными типами посттравматической реакции статистически различаются ($p<0,05$).

Продолжительность жизни и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ

после введения животным кверцитина представлены в таблице 2.

Таблица 2
Продолжительность жизни ($M\pm m$) и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции при введении кверцитина при изолированной и сочетанной ЧМТ (%)*

Наименование серии опыта	Типы посттравматической реакции		
	I тип (возбудимый)	II тип (промежуточный)	III тип (тормозной)
Изолированная ЧМТ			
Продолжительность жизни, час.	59,4 \pm 4,7	37,9 \pm 3,5	25,9 \pm 2,4
Частотное распределение, % (n)	41 (n=13)	37 (n=12)	22 (n=7)
Сочетанная ЧМТ			
Продолжительность жизни, час.	54,6 \pm 4,7	29,3 \pm 3,0*	19,5 \pm 2,9*
Частотное распределение, % (n)	28 (n=9)	28 (n=9)	44 (n=14)

Примечание: * - все данные по продолжительности жизни крыс с разными типами посттравматической реакции статистически различаются ($p<0,05$).

Как видно из данных этой таблицы, введение кверцетина при изолированной и сочетанной ЧМТ увеличивало продолжительность жизни крыс и влияло на частотное распределение типа посттравматической реакции. При изолированной ЧМТ и тормозном типе кверцетин увеличивал продолжительность жизни крыс на 7,3 часа ($p < 0,05$). При остальных типах сохранялась тенденция к увеличению продолжительности жизни крыс ($p < 0,05$). При сочетанной травме, наоборот, кверцетин увеличивал продолжительность жизни животных на 16,2 часа ($p < 0,05$) при возбудимом типе, на 8,2 часа ($p < 0,05$) при промежуточном типе и не изменял при тормозном типе. Полученные данные указывали на высокую лечебную эффективность кверцетина при ЧМТ, причем на эффективность с селективной избирательностью в отношении типов посттравматической реакции.

Наглядно увеличение продолжительности жизни крыс при возбудимом, промежуточном и тормозном типах посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ представлено на рис. 1.

Введение препарата при изолированной ЧМТ не изменяло частотное соотношение типов – возбудимый: промежуточный: тормозной = 3:3:4 (распределение как в контроле без лечения).

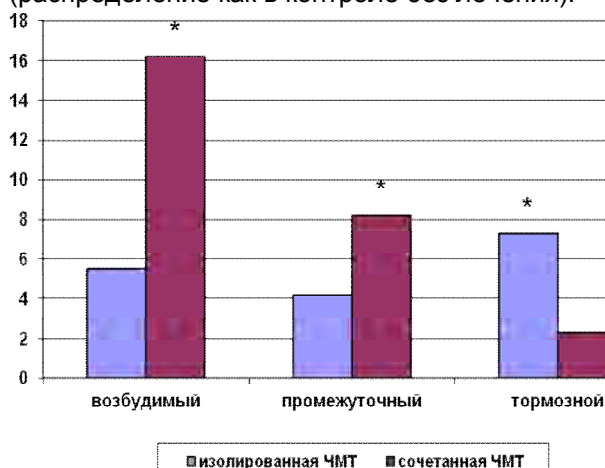


Рис. 1. Увеличение продолжительности жизни в часах при введении кверцетина у крыс с тремя типами посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ.

Примечание: * - достоверные различия в продолжительности жизни по сравнению с нелечеными животными.

При сочетанной ЧМТ кверцетин изменял соотношение типов в сторону относительно благоприятного типа – возбудимого и уменьшал частоту относительно неблагоприятного – тормозного (соотношение упомянутых типов 1:3:7 изменяется на 4:4:2). Такое влияние кверцетина на характер посттравматической реакции крыс свидетельствовало о том, что кверцетин способен не только увеличивать продолжительность жизни, но и изменять в благоприятном направлении реактивность крыс.

Таким образом, лечебная эффективность кверцетина подтверждается увеличением продолжительности жизни крыс при изолированной и сочетанной ЧМТ. В частности, при изолированной ЧМТ и тормозном типе продолжительность жизни животных увеличивается на 7,3 часа ($p < 0,05$), при сочетанной травме и возбудимом типе на 16,2 часа ($p < 0,05$), а при этом виде травмы и промежуточном типе – на 8,2 часа ($p < 0,05$). Вместе с увеличением продолжительности жизни крыс внутри того или иного типа посттравматической реакции, кверцетин при изолированной ЧМТ не изменяет частотное распределение типов этой реакции, а при сочетанной травме увеличивает частоту относительно благоприятного типа посттравматической реакции – возбудимого – на 19% ($p < 0,05$), и снижает частоту относительно неблагоприятного типа – тормозного – на 22% ($p < 0,05$). Последнее указывает на то, что кверцетин способен не только увеличивать продолжительность жизни, но и изменять в благоприятном направлении реактивность крыс.

Литература

1. Городник Г. А. Патогенез набряку-набухания головного мозга та обґрунтування оптимальної фармакотерапії при тяжкій черепно-мозковій травмі (клініко-експериментальне дослідження) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.04 / Г. А. Городник ; Донец. нац. мед. ун-т ім. М.Горького. – Донецьк, 2010. – 35 с.
2. Ельський В.Н. Нейрогуморальні регуляторні механізми при черепно-мозговій травмі / В.Н. Ельський, С.В. Зяблицев. – Донецьк : Из-во «Новый мир», 2008. – 240 с.
3. Зенько Н. А. Особливості порушень та корекція кальцієвого обміну при черепно-мозковій травмі на фоні глюкокортикоїдного остеопорозу : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04 / Н. А. Зенько ; Харк. нац. мед. ун-т. – Х., 2011. – 20 с.
4. Золотухин С.Е. Особенности метаболизма при травматическом шоке, протекающем в условиях глубоких угольных шахт / С.Е. Золотухин, В.Н. Ельський, Ю.Я. Крюк [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 1997. – Т. 6, № 2. – С. 142-144.
5. Золотухин С.Е. Связь показателей свободно-радикального гомеостаза с тиреоидными гормонами при гипотиреозе, при тяжелой механической травме и при их сочетании / С.Е. Золотухин, А.В. Махнева, Н.Н. Шпаченко [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – Полтава, 2010. – Т. 10, №4. – С. 82-87.
6. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / [В.Н. Ельський, В.Г. Климовицкий, С.Е. Золотухин и др.]. – Донецк : ООО «Лебедь», 2002. – 360 с.
7. Крутько Е.Н. Окислительный стресс и критические состояния у пострадавших с травматической болезнью / Е.Н. Крутько // Харківська хірургічна школа. – Харків, 2009. – № 3. – С. 279-281.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н. – К. : Морисон, 2000. – 320 с.
9. Перцов В.И. Анализ причин летальности при механических травмах на догоспитальном этапе в возрастном аспекте. (По данным Запорожского областного бюро судебно-медицинской экспертизы за 2009 год) / В.И. Перцов, Д.С. Иващенко, К.В. Миренков, Я.В. Телушко // Хірургія України. – К., 2010. – № 2. – С. 77-80.
10. Черний В.И. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии отека и набухания головного мозга у пациентов с острой церебральной недостаточностью и у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой / В.И. Черний, В.Н. Ельський, А.М. Кардаш [и др.] // Медицина неотложных состояний. – Сборник статей. – 2008. – С. 4-26.
11. Ansari M.A. Oxidative stress and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain injury / M.A. Ansari, K.N. Roberts, S.W. Scheff // Free Radic. Biol. Med. – 2008. – V. 45, № 4. – P. 443-452.
12. Greve M.W. Pathophysiology of traumatic brain injury / M.W. Greve, B.J. Zink // Mt Sinai J. Med. – 2009. – V. 76, № 2. – P. 97-104.
13. Yarnell A.M. Blast traumatic brain injury in the rat using a blast overpressure model / A.M. Yarnell, M.C. Shaughnessy, E.S. Barry [et al.] // Curr Protoc Neurosci. – 2013. – V. 9, № 1. – P. 41.

Реферат

ЛІКУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КВЕРЦИТИНУ ПРИ ІЗОЛЬОВАНІЙ І ПОЄДНАНІЙ ЧЕРЕПНОМОЗКОВІЙ ТРАВМІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Золотухін С.Є., Нечепорчук А.В., Шпаченко М.М., Крюк Ю.Я.

Ключові слова: черепномозкова травма, кверцитин, лікувальна ефективність.

Експериментальні дослідження, виконані на 128 білих безпородних щурах, проведені з метою вивчення лікувальної ефективності препарату "Корвитин" (кверцитин) при ізольованій і поєднаній ЧМТ в експерименті. Моделювали ізольовану ЧМТ, турнікет і поєднану травму - ЧМТ + турнікет. Встановлено, що кверцитин збільшував тривалість життя щурів при ізольованій і поєднаній ЧМТ. Зокрема, при ізольованій ЧМТ і гальмівному типі тривалість життя тварин збільшувалася на 7,3 години ($p < 0,05$), при поєднаній травмі і збудливому типі на 16,2 години ($p < 0,05$), а при цьому виді травми і проміжному типі - на 8,2 години ($p < 0,05$). Кверцитин при ізольованій ЧМТ не змінював частотний розподіл типів цієї реакції, а при поєднаній травмі збільшував частоту щодо сприятливого типу посттравматичної реакції - збудливого - на 19% ($p < 0,05$) і знижував частоту щодо несприятливого типу - гальмівного - на 22% ($p < 0,05$).

Summary

THERAPEUTIC EFFICIENCY OF QUERCITIN IN MODELED ISOLATED AND ASSOCIATED MULTISYSTEM CRANIOCEREBRAL TRAUMA

Zolotukhin S.E., Necheporchuk A.V., Shpachenko N.N., Kryk Y.Y.

Keywords: craniocerebral injury, quercitin, medical efficiency.

Nowadays the most common trauma is craniocerebral trauma (CCT), which has especially severe course when complicated with crush syndrome or long-term compression syndrome. Experimental investigation, performed on 128 white outbred rats was aimed to study the therapeutic effectiveness of "Corvutin" (Quercitin) in isolated and associated craniocerebral trauma. The isolated CCT was designed by tourniquet while combined trauma was presented by CCT + tourniquet. Based on electrophysiological results obtained in the course of posttraumatic reactions we distinguished three their types: excitable, intermediate and inhibitory. Quercitin (CSSC SMC «Borshyagovsky khimiko-pharmaceuticevtichesky zavod», Ukraine) was entered to rats which had designed CCT in total dose 200 mg/kg. Quercitin was injected per 30 min after provocation CCT and compression of limb by tourniquet.

It was noted that duration of rats' life in isolated and combined CCT ranges in wide values. The maximal duration was registered in isolated CCT of excitable type, minimal was registered in combined CCT and in CCT of inhibitory type. In total, in isolated rats lived longer compared to those with combined CCT, particularly, with CCT of excitable type. The survival time was 15.5 hours ($p < 0,05$), and in intermediate type it was on 13.2 hours ($p < 0,05$) longer. CCT of inhibition type demonstrated the tendency to increasing of life-time. Longer survival time in isolated CCT comparing with combined CCT has shown that tourniquet compression of pelvic limbs in rats has important nosotropic value in progression CCT.

Burdening of CCT by tourniquet also influenced on percentage of distribution in rats on posttraumatic reaction. In this distribution in combined CCT decreased part of excitable (easier trend) and increased part of inhibition (more heavy trend) types of posttraumatic reaction. Leading of Quercitin in isolated and combined CCT increased survival time of rats impacted on frequently distribution of posttraumatic reaction type. In isolated CCT and inhibition type survival time of rats increases for 7.3 hours ($p < 0,05$). At other types a tendency was saved to increasing of life – time of rats ($p < 0,05$).

In combined trauma, vice versa, Quercitin increased life – time of animals for 16.2 hours ($p < 0,05$) in excitable type, for 8.2 ($p < 0,05$) in intermediate type and stay stable in inhibition type. Data obtained have shown the high medical efficiency of Quercitin in CCT, thus on efficiency with selective electorality in regard to types of posttraumatic reaction.

In combined CCT Quercitin changed a correlation aside to relatively favorable type – excitable and decreased frequency relatively unfavorable – inhibition (correlation of mentioned types of 1:3:7 changes on 4:4:2). Such impacting of Quercitin evidence that Quercitin can improve not only life – time but also changes in favorable direction a reactivity of rats.

Thus, medical efficiency of Quercitin is confirmed by increasing of survival time of rats in isolated and combined CCT with increasing of survival time of rats in one or other type of posttraumatic reaction, Quercitin in the course of isolated CCT does not change frequency types of this reaction, and in combined trauma increases frequency relatively favorable type of posttraumatic reaction – excitable – on 19% ($p < 0,05$) and decreases frequency of relatively unfavorable type – inhibition – on 22% ($p < 0,05$).

It has been shown the administration of Quercitin may not only increase survival time but also may change the reactivity of rats towards the favorable direction.

УДК 611.314+616-076

Іванчишин В.В., Новосельцева Т.В.

УЛЬТРАСТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ЦЕНТРАЛЬНИХ ЯМОК ЗУБІВ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького (м. Львів)

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)*

Проведене детальне вивчення кутикули центральної ямки великих кутніх зубів на тонких поперечних шліфах гістохімічно забарвлених ШИК-тіонін-альціановим синім та за допомогою скануючої електронної мікроскопії. Встановлено, що ямка складається із серцевини, утвореної білковим фільтратом слинної рідини між атрофованими амелобластами. Межа між серцевиною та призмочною емаллю складається з тонких волокнистих структур насмітової оболонки.

Ключові слова: ультраструктура зубної ямки, серцевина ямки.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Стоматологічна захворюваність у дітей з урахуванням еколого-соціальних чинників ризику та обґрунтування диференційованих методів лікування та профілактики», намер держреєстрації 0110U002147.

Емаль представляє собою тонкий шар, який покриває поверхню коронки зуба та оберігає її від зовнішніх пошкоджень, що виникають в ротівій порожнині. При цьому найбільш вразливими до пошкоджень являються поглиблені ділянки коронки у вигляді ямок та фісур. Емаль ззовні покрита тонким шаром – кутикулою, яка складається з двох оболонок: шар атрофованих амелобластів та насмітова оболонка [1,2,8].

В літературі достатньо добре описана структура кутикули поверхні зуба, але гістоструктура та ультраструктура шарів кутикули, безпосередньо, в ямках та фісурах досліджена недостатньо [3,4,5,6,7].

Мета дослідження

Вивчити гістохімічні та ультраструктурні особливості будови ямок та фісур великих кутніх зубів.

Об'єкт та методи дослідження

Об'єктом дослідження слугували 10 верхніх та нижніх великих кутніх зубів не уражених карієсом з +4 та Y-5 одонтологічним малюнком, в яких вивчалась будова ямок на поперечних розпилах з виготовленням тонких шліфів товщиною до 20-30 мкм шляхом полірування в алмазній пасті. Тонкі шліфи гістохімічно забарвлювалися ШИК-тіонін-альціановим синім. Їх дослідження проводилось на мікроскопі фірми «Olympus BX-41» з наступним фотографуванням за допомогою цифрової фотокамери «Olympus C 4040» на різних збільшеннях у прохідному світлі. Також провели ультраструктурне вивчення ямок зубів з допомогою скануючої електронної мікроскопії.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Результати проведених досліджень

Детальне вивчення кутикули ямки нами проводилось на тонких поперечних шліфах зубів гістохімічно забарвлених ШИК-тіонін-альціановим синім. В центральній ямці слід розрізняти насту-

пні зони: кутикулу, серцевину ямки та межу між ямкою та призмочною емаллю.

Встановлено, що ямка має округлу форму і оточена пучками паралельно розташованих емалевих призм, які забарвлюються в темно-фіолетовий колір. Ямка від призм відділяється тонкою ШИК-позитивною смужкою, яка поступово переходить у світлі волокнисті структури. Вони утворюють каркас серцевини ямки, в якому знаходяться альціан-позитивні лусочки різної величини та форми (рис. 1).

З метою ідентифікації гістоструктури зубної ямки нами проведено її ультраструктурне вивчення за допомогою скануючої електронної мікроскопії. На поперечних сколах виявлено, що ямка має серцевину, ззовні відмежовану від призмочної емалі.

Серцевина складається з тонких лусочок, що мають дрібну зернистість та невеликі за розмірами ядра. Крім того, в серцевині відмічається наявність світлих гомогенних або фібрилярних електрононегативних структур, що нагадують білкові компоненти пелікули. Особливий інтерес ультраструктури ямки представляють світлі тонкі волокнисті структури, які знаходяться на межі з призмочною емаллю (рис. 2).

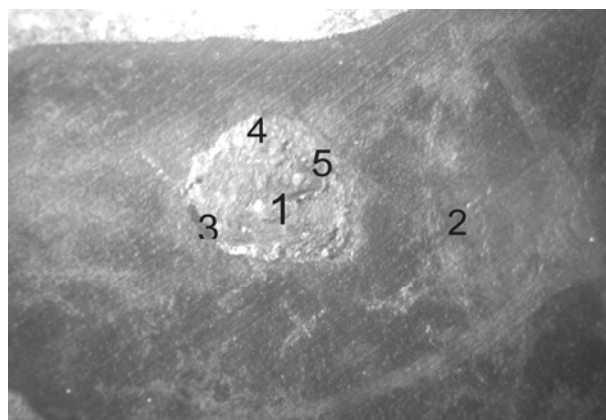


Рис. 1. Поперечний шліф великого кутнього зуба в ділянці ямки. Заб. ШИК-тіонін+альціановим синім. Тонкий шліф. Зб. 10 × 40. 1. Серцевина ямки. 2. Пучки емалевих призм. 3. ШИК-позитивна смужка. 4. Світлі волокнисті структури. 5. Альціан-позитивні смужки.

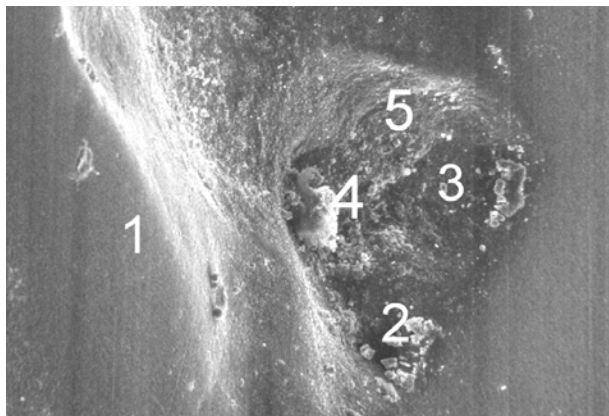


Рис.2. Ультраструктура ямки.
Скануючи електронна мікроскопія. 36. ×2000. 1.Емаль.
2.Лусочки. 3.Гомогенні та фібрилярні структури.
4. Волокнисті структури.

Таким чином, підводячи підсумок проведених комплексних гістохімічних та електронномікроскопічних досліджень зубної ямки, слід стверджувати, що вона представляє собою дублікатуру кутикули. Як відомо, ззовні кутикула покрита тонкою білковою плівкою – пелікулою. В ямках білковий фільтрат слинної рідини накопичується серед атрофованих амелобластів утворюючи гомогенні маси серцевини.

Результати електронномікроскопічних досліджень підтверджують точку зору, що ямки коронки зуба в нормі складаються із серцевини, утвореної відмерлими амелобластами, а межа між серцевиною та призмочною емаллю утворю-

ється тонкими електроннегативними волокнистими структурами, що, на нашу думку, представляє собою насмітову оболонку.

Висновки

За результатами наших комплексних досліджень можна стверджувати, що ямки представляють собою фільтраційний бар'єр, утворений атрофованими амелобластами, в якому накопичуються білки слинної рідини, утворюючи гомогенні маси серцевини – пелікулу. Між серцевиною та призмочною емаллю знаходяться тонковолокнисті структури, що утворюють насмітову оболонку.

Перспективи подальших досліджень – вивчити особливості прекаріозних процесів, які розвиваються в зубних ямках та фігурах.

Література

1. Быков В.Л. Частная гистология / Быков В.Л. – [3-е изд.]. – СПб. : СТИС, 1999.
2. Борисенко А.В. Кариес зубов / Борисенко А.В. – К. : Книга Плюс, 2005. – 343 с.
3. Боровский Е.В. Терапевтическая стоматология. Избранные разделы / Боровский Е.В. – М. : АО «Стоматология», 2005. – С. 59-85.
4. Гасюк А.П. Атлас одонтогліфіки людини / А.П. Гасюк, П.М. Скрипніков. – Полтава, 2001. – 88 с.
5. Развитие и строение органов ротовой полости и зубов / Под ред. Л.И. Фалин. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 257 с.
6. Хем А. Гистология: Пер. с англ. / А. Хем, Д. Кормак. – М.: Мир, 1983. – Т. 4. – 245 с.
7. Herschkovits P. Basis crown patterns and cusp homologies of mammalian teeth / Herschkovits P. – Chicago : L., 1979.
8. Hout M. To seal or not to seal? / M. Hout // Pediatr. Dent. – 2002. – V. 24, №4. – P. 284-290.

Реферат

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ЯМОК ЗУБОВ

Иванчишин В.В., Новосельцева Т.В.

Ключевые слова: ультраструктура зубной ямки, сердцевина ямки.

Проведенное детальное изучение кутикулы центральной ямки больших коренных зубов на тонких поперечных шлифах гистохимически окрашенных ШИК-тионин-альциановым синим и с помощью сканирующей электронной микроскопии. Установлено, что ямка состоит из сердцевин, образованной белковым фильтратом слюнной жидкости между атрофированными амелобластами. Граница между сердцевинной и призмочной эмалью состоит из тонких волокнистых структур насмитовой оболочки.

Summary

ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION OF CENTRAL PITS OF TEETH

Ivanchyshyn V.V., Novoseltseva T.V.

Key words: ultrastructure of a tooth poles, pole core.

Dental enamel is a thin layer which covers the surface of tooth crown and protects it from external damages which might occur in an oral cavity. The most vulnerable to the damages are deep areas of crown as pits and fissures. From the outside dental enamel is covered with a thin skim thin layer known as cuticle outside which consists of two sublayers: the sublayer atrophied ameloblast and the sublayer known as Nasmyth covering.

The structure of sudental superficial cuticle has been much reported in the literature, while hipostructure and ultrastructure of cuticle sublayers and especially in pits and fissures is little studied.

The research was aimed to study histochemical and ultrastructural characteristics of pits and fissures of molars.

10 upper and lower molars which were not affected by caries with +4 and Y-5 odontoglyphics pattern were under the study. The structure of pits was researched by using the transversal saw cuts. Thin slices of 20 – 30 mkm wide were polished in diamond paste and then were stained with PAS-tionin-alcian blue. In central fossula it allowed us to distinguish the followings areas: cuticle, core of pit and border between pit and prism enamel.

It has been established that a pit is of round shape and surrounded the pinches of the parallell located enamel prisms, which are stained dark violet. Pit becomes separated from prisms by thin PAS-positive strip

which passes gradually in the light fibred structures. They form framework of fossula core in which alcian-positive scales of different size and form are.

We carried out ultrastructural studying of a fossulas by means of scanning electronic microscopy for the purpose of identification of its histologic structure. It is discovered on transversal edges, that a fossula has a core marked off from a prism enamel.

A core consists of thin scales which have a shallow grittiness and small kernels. Besides, in a core existence of light homogeneous or fibrillary structures which are similar to proteinaceous components pellicula is noted. Light thin fibred structures is presented the special interest of ultrastructure of fossula which are on a limit with a prism enamel.

Thus, it is necessary to claim that the pole represents double layer of cuticles. As it is known, outside the cuticle is covered with a thin proteinaceous film – pelliculy. In fossulas the proteinaceous filtrate of salivary liquid collects among atrophied ameloblasts, forming homogeneous masses of a core.

Results of electronic microscopic researches confirm the point of view that poles of a tooth crown normally consist of a core formed by atrophied ameloblasts, and the border between a core and a prism enamel is formed by thin fibrous structures which, in our opinion, represents Nasmyth cover.

УДК 611.623.013

Кашперук-Карпюк І.С., Проняєв Д.В.

ПЕРИНАТАЛЬНА ГІСТО- ТА АНГІОАРХІТЕКТОНІКА МІХУРОВО-СЕЧІВНИКОВОГО СЕГМЕНТА

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

Дослідження присвячене вирішенню актуальної проблеми сучасної анатомії – з'ясуванню особливостей перинатальної будови міхурово-сечівникового сегмента. Дослідження виконано на 70 препаратах плодів та новонароджених людини комплексом сучасних методів анатомічного дослідження. В перинатальному періоді кровопостачання міхурово-сечівникового сегмента здійснюється за рахунок нижніх міхурових та середніх прямокишкових артерій, сечівниковими артеріями. У плодів жіночої статі сегмент кровопостачається ще й піхвовою артерією. Встановлено, що гістологічні ознаки трикутника Льюїса остаточно формуються лише в новонароджених. Стінка сегмента багата на судинні сплетення, а особливості їх взаємовідношення з м'язовими волокнами дають всі підстави стверджувати про виконання судинами окрім трофічної ще й сфінктерну функцію. Отже, окрім внутрішнього м'яза-замикача сечівника замикальну функцію виконує судинний компонент фізіологічного сфінктера – гідравлічний жом кавернозоподібних утворень слизової оболонки всередині м'язового шару шийки сечового міхура.

Ключові слова: міхурово-уретральний сегмент, плід, людина, анатомія.

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи: «Закономірності перинатальної анатомії та ембріотопографії. Визначення статевих особливостей будови і топографоанатомічних взаємовідношень органів та структур в онтогенезі людини» (№ державної реєстрації – 01100003078).

Вступ

Аномалії сечовидільної системи посідають третє місце серед природжених вад (їх частка становить 28%) [1]. Найбільшу частоту мають різноманітні варіанти обструктивних уродатів, які становлять 39% від усіх ембріо- та фетопатій [2, 3]. За статистичними даними, в Україні щорічно виявляють 3600-3700 дітей з природженими вадами сечових шляхів. Вади нижніх сечових шляхів спостерігаються у 2/3 цих дітей. Основними клінічними формами природжених вад сечових шляхів є агенезія, гіпоплазія, дисплазія, атрезія, стенози, аномалії форми, положення, кількості. На сьогодні, в розвинутих країнах все частіше застосовуються перинатальні мікрохірургічні методи лікування природженої патології. Проте, даних щодо перинатальних анатомічних стандартів бракує як у вітчизняній так і зарубіжній науковій літературі. Саме тому дослідження особливостей перинатальної анатомії органів та систем людини є актуальною проблемою сучасної анатомії.

Мета дослідження

Встановити особливості гістологічної будови стінки міхурово-сечівникового сегмента та його ангіоархитектоніки. Дослідити морфологічні передумови становлення його антирефлюксних механізмів.

Матеріал та методи

Дослідження проведено на 70 препаратах плодів та новонароджених людини без зовнішніх ознак анатомічних відхилень чи аномалій. Вік об'єктів дослідження визначали за таблицями Б.М.Пэттенна [4], Б.П.Хватова, Ю.Н.Шаповалова [5] на підставі вимірювань тим'яно-п'яtkової довжини (ТПД) з урахуванням Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, затвердженої Наказом МОЗ України № 179 від 29.03.2006 р. Матеріал досліджений методами макромікропрепарування, з окремих препаратів міхурово-сечівникового сегмента були виготовлені гісто-

логічні зрізи. Ін'єкцію судин виконували з метою наступного препарування, макромікроскопічного дослідження та рентгенографії. Трубочасті структури, заповнені поліхромними ін'єкційними сумішами, значно легше ідентифікувати та препарувати після фіксації.

Результати та обговорення

В перинатальному періоді кровопостачання міхурово-сечівникового сегмента здійснюється за рахунок нижніх міхурових та середніх прямокишкових артерій, сечівниковими артеріями. У плодів жіночої статі сегмент кровопостачається ще й піхвовою артерією. Гістологічно, стінка міхурово-сечівникового сегмента представлена слизовою оболонкою, підслизовою основою, м'язовою та адвентиційною оболонками, що цілком узгоджується з даними інших анатомів та гістологів [6, 7-11, 12]. Гістологічні ознаки трикутника міхура (Льєто) у новонароджених вже добре диференціюються. На рівні внутрішнього поздовжнього шару між глибоким трикутником і підслизовою основою сечового міхура знаходиться поверхневий трикутник міхура. Епітелій сечового міхура набуває дефінітивної форми у новонароджених. У напрямку до сечівника він змінюється від перехідного до багаторядного циліндричного. Власна пластинка слизової оболонки сечового міхура утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною з численними гемокапілярами та поодинокими лімфатичними вузликами, які відмежовані від перехідного епітелію добре вираженою базальною мембраною (рис. 1).

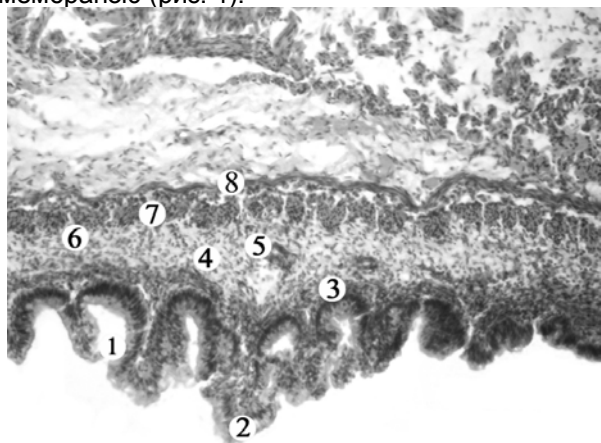


Рис. 1. Стінка сечового міхура плода 220,0 мм тім'яно-п'яткової довжини. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 3,5 \times , ок. 10 \times : 1 – складки слизової оболонки; 2 – перехідний епітелій; 3 – власна пластинка слизової оболонки; 4 – підслизова основа; 5 – вени підслизової основи; 6 – внутрішній поздовжній шар м'язової оболонки (поодинокі гладенькі міоцити); 7 – середній коловий шар м'язової оболонки; 8 – зовнішній поздовжній шар м'язової оболонки.

На рівні шийки сечового міхура, а також в межах трикутника міхура спостерігаються судинні сплетення підслизової основи. Підслизова основа трикутника міхура щільна, містить гладкі

м'язові волокна, які перешкоджають утворенню складок слизової оболонки. В сполучній тканині підслизовій основі та м'язовій оболонці сегмента визначається велика кількість судин крупного калібру, які розташовуються близько одна до одної і нагадують будову кавернозних тіл. Заповнення кров'ю кавернозоподібних утворів здатне змінювати гідравлічний тиск на стінку сегмента, змінюючи її м'язовий тонус (рис. 2).

Середній шар міхурово-сечівникового сегмента представлений м'язовою оболонкою. Впродовж плодового періоду простежується певна динаміка просторової організації її архітекtonіки. Так, у 4-5-місячних плодів міоцити формують пучки – міофасцикули, які орієнтовані в різних напрямках, але переважно мають циркулярно-спірально-хід. Наприкінці 7-го місяця будова м'язової оболонки ускладнюється. Середній шар має переважно спірально-циркулярний, а внутрішній та зовнішній – спірально-поздовжній напрямки міофасцикулів. На серійних гістотопографічних зрізах простежується складна кровеносна система міхурово-сечівникового сегмента у місцях м'язових замикачів. Венозні судини, схожі на кавернозоподібні утвори, виявлені в підслизовій оболонці. У м'язовій оболонці в петлеподібних проміжках між міофасцикулами спостерігаються вени, які сполучають судини підслизової та адвентиційної оболонок.

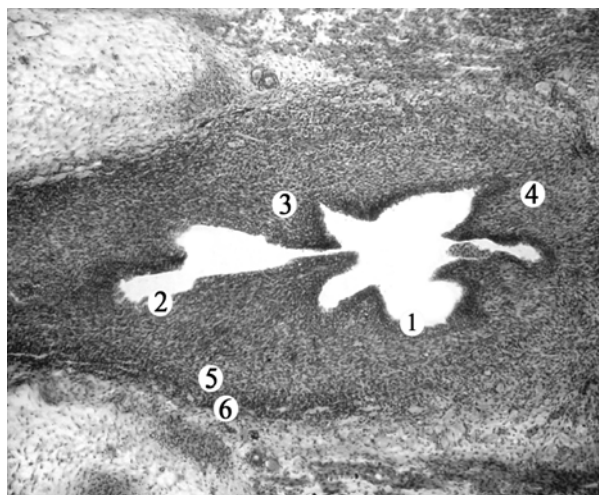


Рис. 2. Стінка сечівника плода жіночої статі 240,0 мм тім'яно-п'яткової довжини. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 3,5 \times , ок. 10 \times .

1 – перехідний епітелій; 2 – багаторядний циліндричний епітелій; 3 – підслизова основа; 4 – судинні сплетення підслизової основи; 5 – пучки гладеньком'язових волокон; 6 – коловий шар м'язової оболонки.

Зважаючи на таку особливість міоархітектоніки, можна припустити, що вони виконують у ділянці міхурово-сечівникового сегмента роль фізіологічного сфінктера. Функцію сфінктера, на нашу думку, забезпечує спосіб розподілу міоцитів, так як циркулярний шар сечового міхура переходить на сечівник у формі спіралі, і в ділянці

міхурово-сечівникового сегмента міофасцикули мають переважно циркулярно-спіральну орієнтацію. У новонароджених відмічається мінливість будови і форми внутрішнього м'яза-замикача сечівника. Розрізняють 4 типи будови внутрішнього м'яза-замикача сечівника. У більшості випадків внутрішній м'яз-замікач сечівника утворений з двох м'язових петель. У новонароджених жіночої статі м'язова оболонка сечівника представлена внутрішнім поздовжнім та зовнішнім коловим шарами, між якими розташована щільна сполучна тканина. Коловий шар гладеньких м'язів на рівні шийки сечового міхура приймає участь у формуванні внутрішнього м'яза-замикача. У новонароджених чоловічої статі на рівні передміхурової залози відсутній зовнішній поздовжній шар м'язової оболонки сечового міхура. Частина стінки сечівника, навколо сім'яного горбка, представлена строю передміхурової залози. Адвентиційна оболонка сечового міхура представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною, яка без чіткої межі переходить в біляміхурову клітковину. В товщі даної оболонки простежується сітка кровоносних судин на рівні шийки сечового міхура.

Враховуючи топографоанатомічні особливості ангіо- та міоархітектоніки міхурово-сечівникового сегмента, вважаємо, що його роль фізіологічного сфінктера нижніх сечових шляхів забезпечується взаємодією судинного і м'язового компонентів, про які йдеться в працях Л.Л.Колесникова [13], М.М.Кернесюка та ін. [14].

Судинний компонент сфінктерного апарата міхурово-сечівникового сегмента забезпечується венами, розміщеними у його стінці в три яруси: 1) кавернозоподібні вени підслизової оболонки; 2) вени м'язової оболонки; 3) вени адвентиційної оболонки.

Підслизові кавернозоподібні вени сполучаються з адвентиційними венами завдяки сполучним гілочкам, які проникають крізь м'язову оболонку поперечно до осі міхурово-сечівникового сегмента і сконцентровані, переважно, в передній та задній його стінках поблизу констрикторних ділянок. Навколо них міофасцикули мають петлеподібний хід і, ймовірно, відіграють роль замикачів. При їх скороченні відтік венозної крові від підслизової оболонки зменшується і, очевидно, спрацьовує судинний компонент сфінктера – наповнення кров'ю вен підслизової оболонки, оточеної м'язовим каркасом, змушує просвіт за рахунок збільшення та змикання її складок аж до призупинення пасажу сечі. І, навпаки, спорожнення цих вен при розслабленні м'язів розширює просвіт міхурово-сечівникового сегмента і надходження сечі з сечового міхура в сечівник відновлюється.

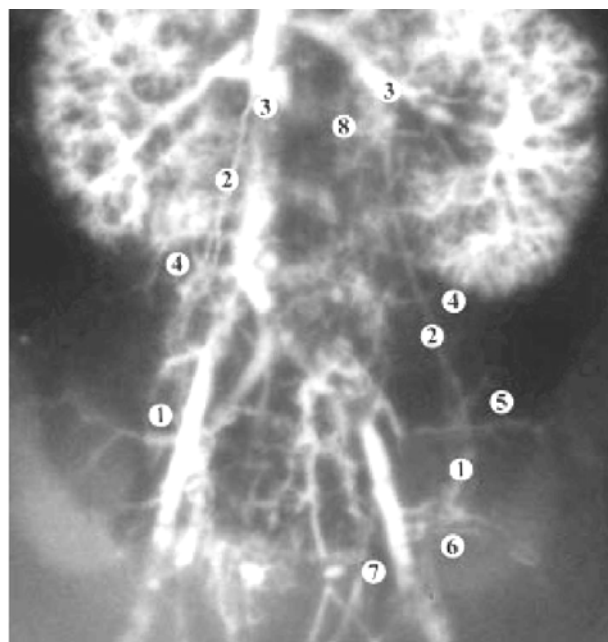


Рис. 3. Рентгеновазозаграма плода людини 200,0 мм тім'яно-п'яркової довжини. Венуальні судини заповнені контрастною сумішшю на основі свинцевого сурика. 1 – внутрішньоорганні вени яєчка; 2 – яєчкові вени; 3 – місце впадіння яєчкової вени в нижню порожнисту (права) та ліву ниркову (ліва); 4 – анастомоз міхурового венозного сплетення з венами передньобічної стінки живота; 5 – анастомоз міхурового венозного сплетення з венами очеревини; 6 – анастомоз міхурового венозного сплетення з поверхневими венами стегна, венами передньої черевної стінки; 7 – міхурове венозне сплетення; 8 – анастомоз міхурового венозного сплетення з венами сечовода та висхідною поперековою веною.

Заслуговує на увагу те, що відтік венозної крові від міхурово-сечівникового сегмента здійснюється не тільки притоками сечоміхурових вен, розміщеними в адвентиційній оболонці, а також і венозними сплетеннями передміхурової залози, сім'явиносних проток у плодів чоловічої статі, відповідно у плодів жіночої статі – венозний відтік відбувається у піхвове венозне сплетення (рис. 3).

Отже, судинна система міхурово-сечівникового сегмента, зважаючи на особливості її архітекtonіки та співвідношення з м'язовими елементами міхурово-сечівникового сегмента, виконує не тільки трофічну, а й сфінктерну функцію.

Другий анатомічний компонент сфінктерної функції міхурово-сечівникового сегмента – м'язовий, представлений внутрішнім м'язом-замикачем сечівника.

Висновки

1. Сфінктерна функція міхурово-сечівникового сегмента забезпечується гідралічним жомом м'язової оболонки та вазоконстрикторним скороченням гладеньких м'язів, які не тільки змінюють просвіт міхурово-сечівникового сегмента, а й регулюють кровонаповнення кавернозоподібних вен підслизової оболонки.

2. Спастичне напруження м'язової оболонки

зменшує відтік крові до вен адвентиційної оболонки, внаслідок чого спрацьовує судинний компонент фізіологічного сфінктера – гідравлічний жом кавернозоподібних утворень слизової оболонки всередині м'язового шару шийки сечового міхура.

Література

1. Хмара Т.В. Анатомія фасціально-клітковинних структур малого таза у плодів людини / Т.В.Хмара // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т.3. – №2. – С.32-33.
2. Гельдт В.Г. Постнатальна оцінка обструктивних уродитів, виявлених пренатально / В.Г. Гельдт, Е.В. Юдина, Г.И. Кузовлева // Детская хирургия. – 2005. – № 6. – С. 12-16.
3. Лісничок С.О. Варіантна анатомія пієлоуретрального сегмента у новонароджених людини / С.О. Лісничок, Л.В. Собко // Карповські читання: мат. III наукової морф. наук. конференції. – Дніпропетровськ: «Пороги», 2006. – С. 39.
4. Пэттен Б.М. Эмбриология человека / Пэттен Б.М. – М.: Медгиз, 1959. – 768 с.
5. Хватов Б.П. Ранний эмбриогенез человека и млекопитающих: пособие / Б.П. Хватов, Ю.Н. Шаповалов. – Симферополь, 1969. – 183 с.
6. Schiebler T.H. Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie / T.H. Schiebler, H.-W. Korf // Steinkopff-Verlag Darmstadt. – 2007. – 918 p.
7. Гистология: учеб. / [Э.Г.Улумбеков и др.] ; Под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельшева. – [2-е изд., перераб. и доп.]. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 672 с.
8. Мяделец О.Д. Основы цитологии, эмбриологии и общей гистологии: учебник / Мяделец О.Д. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: НГМА, 2002. – 367 с.
9. Жункейра Л.К. Гистология: Атлас / Л.К. Жункейра, Ж. Карнейро. – Уч. пос. ; пер. с англ. ; Под ред. В.Л. Быкова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 576 с.
10. Хэм А. Гистология: в 5 томах / А. Хэм, Д. Кормак. – Пер. с англ. – М.: Мир, 1982. – 560 с.
11. Ernst L.M. Color Atlas of Fetal and Neonatal Histology / L.M. Ernst // Springer, 2011. – 412 p.
12. Gray H. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine & Surgery / H. Gray, L.H. Bannister, M.M. Berry // 38th ed., Churchill Livingstone. – 1995. – 600 p.
13. Кернесюк М.Н. Изменение структуры мышечной оболочки мочеочечника как причина послеоперационной дискинезии / М.Н. Кернесюк // Морфология. – 2010. – Т.134. – №4. – С. 91-94.
14. Колесников Л.Л. Сфинктерный аппарат человека / Л.Л. Колесников. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 184 с.

Реферат

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ГИСТО- И АНГИОАРХИТЕКТОНІКА ПУЗЫРНО-УРЕТРАЛЬНОГО СЕГМЕНТА

Кашперук-Карпюк І.С., Проняев Д.В.

Ключевые слова: пузырно-уретральный сегмент, плод, человек, анатомия.

Исследование посвящено решению актуальной проблемы современной анатомии – выяснению особенностей перинатального строения пузырно-уретрального сегмента. Исследование проведено на 70 препаратах плодов и новорожденных человека комплексом современных методов анатомического исследования. В перинатальном периоде кровоснабжение пузырно-уретрального сегмента осуществляется за счет нижних пузырных и средних прямокишечных артерий, уретральными артериями. У плодов женского пола сегмент кровоснабжается еще и влагалищной артерией. Установлено, что гистологические признаки треугольника Льева окончательно формируются лишь у новорожденных. Стенка сегмента богата сосудистыми сплетениями, а особенности их взаимоотношений с мышечными волокнами дают все основания утверждать о исполнении сосудами кроме трофической еще и сфинктерную функцию. Итак, кроме внутренней мышцы замыкателя уретры замыкательную функцию исполняет сосудистый компонент физиологического сфинктера – гидравлический жом кавернознообразных образований слизистой оболочки всередине мышечного слоя шейки мочевого пузыря.

Summary

PERINATAL HISTO- AND ANGIOARCHITECTURE OF THE CYSTIC AND URETHRAL SEGMENT

Kashperuk-Karpiuk I.S., Proniaev D.V.

Key words: cystic urethral segment, fetus, human, anatomy.

Introduction. Abnormalities of the urinary system rank third among congenital defects (their incidence is 28%). A variety of obstructive uropathies whose incidence is 39% among all embryo and fetopathies occur the most frequently. Perinatal microsurgical methods in treatment of congenital pathology are increasingly used in the developed countries today. However, data on perinatal anatomic standards lack both in domestic and in foreign scientific papers. Objectives. To determine the features of the histology of the wall in cystic and urethral segment and of its angioarchitecture. To study the morphologic preconditions for developing its anti-reflux mechanisms.

Materials and methods. The study involved 70 fetal specimens and human newborns without any external signs of anatomic defects or abnormalities. The age of the objects under the study was determined by measuring their length from the vertex to the heel. The material was studied by means of macromicropreparation, and histological sections were made of some preparations of the cystic urethral segment. The vessels were injected for their further preparation, macromicroscopic study and radiography. Tubular structures, filled with polychromatic injection compounds are much easier to identify and prepare after being fixed.

Results and discussion. During the perinatal period the cystic urethral segment is supplied with blood at the expense of cystic and rectal arteries by the urethral ones. Female fetuses segment is also fed by the vaginal artery. Histologically, the wall of the cystic urethral segment is presented by the mucous membrane, submucosa base, muscular and adventitious membranes. The plate in the mucous membrane of the urinary bladder is made of soft fibrous connective tissue with numerous hemocapillaries and rare lymphatic nodes, separated from the transitional epithelium by a prominent basal membrane. In the connective tissue, submucosa base and in the muscular membrane of the segment a great number of large-caliber vessels, passing close to each another and looking like cavernous bodies are identified. Filling the cavernous-like structures with blood can change the hydraulic pressure on the segment wall, altering its muscular tone. The median layer is mainly of spiral-circular direction of myofascicles while both the internal and external layers have

spiral- longitudinal direction. On the serial histotopographic sections one can see a complicated circulatory system of the cystic urethral segment at the places of muscular sphincters. In the muscular membrane, in the loop-shaped spaces among the myofascicules one can see veins, connecting the vessels of submucosa and adventitious membranes. Taking into consideration topographoanatomical features of angio- and myoarchitecture of the cystic and urethral segment, we believe that its role as a physiologic sphincter of the inferior urinary tract is provided due to the interrelation of the vascular and muscular components. The vascular component of the sphincter apparatus in cystic urethral segment is supplied by the veins, extending in its walls in three tiers: 1) cavernous-like veins of submucosa membrane; 2) veins of the muscular membrane; 3) veins of the adventitious membrane. It should be noted, that venous blood flow from cystic urethral segment is also carried by venous plexuses of the prostate gland, of the ejaculatory duct in male fetuses, while in female ones, venous flow is directed to the vaginal venous plexus.

Thus, the vascular system of the cystic urethral segment, considering the features of its architecture and correlation with muscular elements of the cystic urethral segment, carries out sphincter function as well. The second anatomic component of the sphincter function of cystic urethral segment-the muscular one, is presented by the sphincter urethracinternus.

УДК 611.24: 613.86

Коптєв М.М.

ОЦІНКА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ПЕРИФЕРИЧНИХ ВІДДІЛІВ ЛЕГЕНІ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою дослідження було вивчення морфо-функціональних змін у периферичних відділах легень білих щурів лінії Вістар після впливу гострого іммобілізаційного стресу. Експеримент було виконано на 40 білих щурах-самцях лінії Вістар, з яких 20 зазнавали впливу експериментального стресу, а 20 складала контрольну групу. Після забою тварин проводився макроскопічний огляд органів грудної клітки та гістологічне дослідження легень. Було встановлено, що експериментальний гострий іммобілізаційний стрес має виражений несприятливий вплив на периферичні відділи легень щурів лінії Вістар, викликає деструкцію легеневої тканини, геморагічні явища та порушення гемомікроциркуляції.

Ключові слова: легені, морфологія, стрес, щури.

Робота виконана в рамках комплексної міжкафедральної науково-дослідної теми Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» «Морфологія судинно-нервових взаємовідношень органів голови та шиї людини в нормі та під дією зовнішніх чинників у віковому аспекті. Створення нових та модифікація існуючих хірургічних шовних матеріалів і експериментально-морфологічне обґрунтування їх використання в клініці» (№ держреєстрації 0107U001657).

Вступ

Сучасна людина у повсякденному житті часто стикається з впливом численних несприятливих факторів зовнішнього середовища, що потребує від її організму постійної адаптації. Реакції, які при цьому відбуваються в організмі, досить часто перетворюються із ланки адаптації в ланку патогенезу різних захворювань [3]. Зокрема, легені людини надзвичайно чутливі до впливу несприятливих енд- та екзогенних факторів. Серед причин, що негативно впливають на стан органів дихальної системи, чільне місце посідають стреси. На сьогодні вивченню впливу стресорних факторів на органи дихання присвячено чимало наукових робіт вітчизняних та зарубіжних дослідників, проте глибина морфо-функціональних змін у легенях при стресі залишається недостатньо дослідженою [5].

Мета дослідження

Метою дослідження була оцінка морфо-функціональних змін у периферичних відділах легень білих щурів лінії Вістар після впливу експериментального гострого іммобілізаційного стресу.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження було виконано на 40 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 240-260 грам, віком 8-10 місяців. Першу, експериментальну групу, склали 20 тварин, які зазнавали впливу експериментального гострого іммобілізаційного стресу. Другу, контрольну групу складали 20 аналогічних інтактних щурів, які утримувалися у стандартних умовах віварію академії і не були залученими до проведення жодних інших експериментів чи дослідів.

Для відтворення експериментальної моделі гострого іммобілізаційного стресу, ненаркотизованих щурів іммобілізували у горизонтальному положенні на спині протягом 6 годин. Фіксація виконувалася за кінцівки, без ушкодження шкірних покривів та порушення гемоциркуляції. Експеримент проводився натщесерце з 9 до 15 години. Забій щурів проводили через 2 години після завершення періоду фіксації. Декапітацію виконували під внутрішньоочеревинним тіопентал-натрієвим наркозом. Після розкриття грудної клітки проводився макроскопічний огляд її органів та забір матеріалу.

Для гістологічного дослідження легеневої тканини щурів фіксували у 10% нейтральному розчині формаліну. Після проведення через спирти зростаючої концентрації, шматочки легень поміщали в парафін за звичайною методикою. Мікротомні зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином, за Хартом-Ван-Гізоном та Маллорі.

Уся експериментальна частина дослідження була проведена згідно з вимогами міжнародних принципів «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 1985 р.) та відповідного закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3446-IV від 21.02.2006 р., м. Київ) [1, 6].

Результати досліджень та їх обговорення

Проведене макроскопічне дослідження показало, що у тварин експериментальної групи органи дихальної системи за своїми лінійними і об'ємними значеннями не відрізнялися від показників контрольної групи. Однак, під час огляду легень щурів, які зазнали впливу експериментального гострого іммобілізаційного стресу, були виявлені численні точкові крововиливи між вісцеральним листком плеври та паренхімою легень. Кількість крововиливів поступово збільшувалася, по мірі переходу ребрової частини плеври в діафрагмову. Візуально збільшення в об'ємі кожної з легень відмічено не було. На дотик вони мали тістувату консистенцію та гладенькі поверхні. Колір обох легень був червоно-рожевим, на всіх їхніх поверхнях виявлялися численні темно-червоні поліморфні крововиливи. Найбільше таких крововиливів локалізувалося у периферичних відділах на діафрагмових поверхнях обох легень.

На проведених розрізах легенева тканина була повнокровою, мала червоно-рожеве забарвлення. З поверхні зрізів вільно стікала пінисто-геморагічна рідина. Внутрішньолегеневі бронхи мали червоно-рожеве забарвлення слизової оболонки, на якій спостерігалися ділянками численних поліморфних крововиливів. Просвіт бронхів був заповнений слизово-геморагічним вмістом. Наявність слизово-геморагічного вмісту у просвіті бронхів, а також численні крововиливи під плевру, у легеневої тканину та слизову оболонку бронхів, на нашу думку, пов'язані із застійними явищами у малому колі кровообігу піддослідних щурів.

У щурів контрольної групи видимих змін у легенях при макроскопічному огляді виявлено не було.

При гістологічному дослідженні периферичних відділів легень щурів I групи структурні зміни проявлялися, насамперед, значним розширенням альвеол. Міжальвеолярні перегородки були потоншені; локально визначалися морфологічні ознаки деструкції альвеолярної стінки з ділянками руйнування цитоплазматичних відростків альвеолоцитів I типу та накопиченням у них мікропіноцитозних пухирців. Локальне руйнування і

десквамація респіраторних альвеолоцитів призводили до оголення базальної мембрани; у просвіті альвеол поблизу ушкоджених ділянок візуалізувалися клітинні конгломерати на різних стадіях деструкції, фібрин та еритроцити. Також у порожнинах альвеол було знайдено зруйновані та незруйновані альвеолярні макрофаги та альвеолоцити II типу (рис. 1).

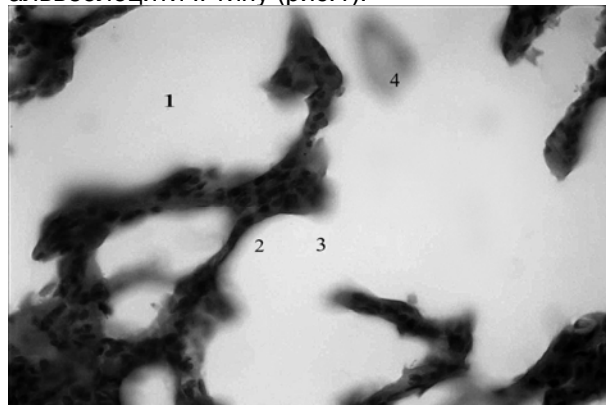


Рис. 1. Легені щура після відтворення експериментальної моделі гострого іммобілізаційного стресу. Мікрофото. Забарвлення гематоксилін-еозин: Об.: 100: Ок.:15: 1 – альвеола; 2 – альвеолоцит; 3 – деструкція альвеолярної стінки; 4 – клітинний детрит.

Міжальвеолярні пори виявлялися у великій кількості, були розширені. Альвеолярні макрофаги подекуди утворювали суцільні ланцюжки, цитоплазма їх була щільно заповнена фагоцитованим матеріалом. При забарвленні гістологічних зрізів за Хартом-Ван-Гізоном, було встановлено посилення еластичного каркасу стінок альвеол, що проявлялося збільшенням кількості еластичних волокон (рис 2).

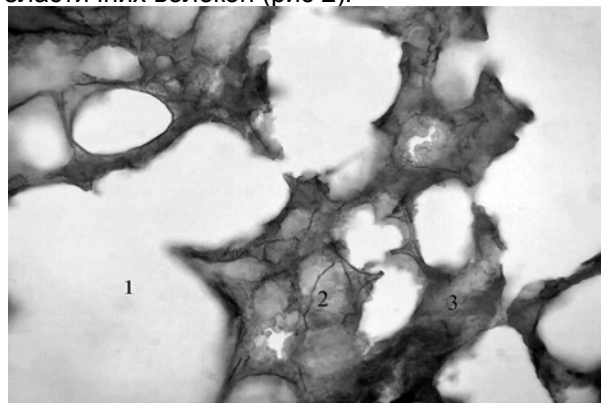


Рис. 2. Легені щура після відтворення експериментальної моделі гострого іммобілізаційного стресу. Мікрофото. Забарвлення за Хартом – Ван Гізоном: Об.: 40: Ок.:15: 1 – альвеола; 2 – еластичні волокна; 3 – стінка альвеоли.

У дрібних внутрішньолегеневих бронхах щурів I групи спостерігалися деструктивні зміни, які проявлялися вакуолізацією цитоплазми епітеліоцитів, руйнуванням міжклітинних контактів і втратою цілісності епітеліального шару. У просвітах виявлялися еритроцити і клітинний детрит. У сполучній тканині власної пластинки виявлялися ознаки гіпергідратації. У власній пласт-

тинці слизової оболонки дрібних бронхів виявлялися ознаки набряку – розпушення колагенових і еластичних волокон аморфною речовиною (рис 3). На зрізах, забарвлених за Хартон-Ван Гізоном виявлялося потовщення еластичного каркасу в середній оболонці дрібних бронхів.



Рис. 3. Дрібний бронх щура після відтворення експериментальної моделі гострого іммобілізаційного стресу. Забарвлення гематоксилін-еозин. Об.: 40: Ок.:15: 1 – просвіт дрібного бронха; 2 – епітелій слизової оболонки дрібного бронха; 3 – гіпергідратована власна пластинка слизової оболонки бронха; 4 – адвентиційна оболонка; 5 – розширення латеральних міжклітинних щілин; 6 – клітинний детрит у просвіті.

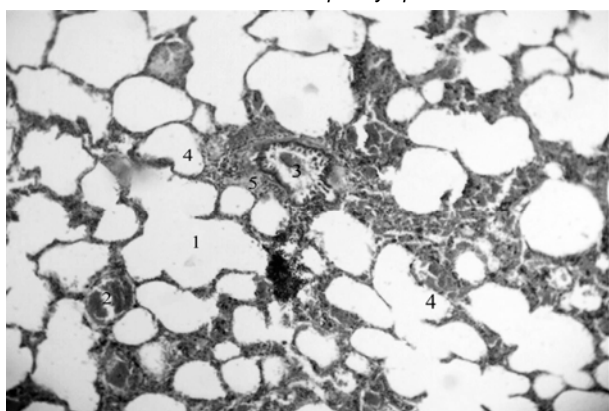


Рис. 4. Легені щура після відтворення експериментальної моделі гострого іммобілізаційного стресу. Забарвлення гематоксилін-еозин. Об.: 40: Ок.:15: 1 – альвеола; 2 – артеріола; 3 – дрібний бронх; 4 – вена; 5 – скупчення лейкоцитів.

В усіх ланках гемомікроциркуляторного русла периферичного відділу легень щурів експериментальної групи було виявлено явища стазу крові – їхні просвіти були щільно заповнені еритроцитами (рис. 4).

Стінки судин були потоншеними, базальна мембрана візуалізувалася у вигляді тоненької базофільної смужки і зберігала безперервність. Визначалися вогнища діapedезу еритроцитів з розширених гемомікросудин в інтерстиційну сполучну тканину і просвіти альвеол. Поряд з цим, в описаних ділянках спостерігалася велика кількість інтерстиційних і альвеолярних макрофагів.

У тварин контрольної групи суттєвих морфологічних змін у легенях не відмічалася, хоча спостерігалися поодинокі осередки деструктивних змін у стінках альвеол з помірним повнокров'ям та дрібними крововиливами у їхні порожнини, що є видовими особливостями щурів лінії Вістар [2].

Таким чином, експериментальний гострий іммобілізаційний стрес призводить до розвитку виражених морфологічних змін у легенях піддослідних щурів, порівняно з контрольною групою.

Висновки

1. Гострий іммобілізаційний стрес справляє виражений несприятливий вплив на периферичні відділи легень щурів лінії Вістар.
2. На макроскопічному рівні дія гострого стресу викликає появу виразних геморагічних явищ у периферичних відділах легень.
3. На мікроскопічному рівні гострий іммобілізаційний стрес призводить до розвитку у периферичних відділах легень щурів явищ деструкції, геморагічних змін та порушення мікроциркуляції.

Література

1. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» №3447 – IV від 21.02.2006 – К., 2006. – 18 с.
2. Коптев М.М. Морфо-функціональна характеристика структурних елементів легень щурів у нормі / М.М.Коптев // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т. 11, № 4. – С. 92-94.
3. Міхеєнко О.І. Валеологія: Основи індивідуального здоров'я людини / Міхеєнко О.І. – К., 2009. – 400 с.
4. Украинская Л.А. Стресс-индуцированная альтерация легких и ее коррекция медиаторами и метаболитами стресс-лимитирующих систем : автореф. дис... канд. биол. наук : спец. 14.00.16, 03.00.25 / Л.А.Украинская. – Иркутск, 2002. – 17 с.
5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.

Реферат

ОЦЕНКА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОТДЕЛОВ ЛЁГКОГО ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОСТРОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

Коптев М.М.

Ключевые слова: лёгкие, морфология, стресс, крысы.

Целью исследования было изучение морфо-функциональных изменений в периферических отделах легких белых крыс линии Вистар после воздействия острого иммобилизационного стресса. Эксперимент был выполнен на 40 белых крысах-самцах линии Вистар, из которых 20 подвергались воздействию экспериментального стресса, а 20 составляли контрольную группу. После забоя животных проводился макроскопический осмотр органов грудной клетки и гистологическое исследование легких. Было установлено, что экспериментальный острый иммобилизационный стресс имеет выраженное неблагоприятное влияние на периферические отделы легких крыс линии Вистар, вызывает деструкцию легочной ткани, геморрагические явления и нарушение гемомикроциркуляции.

Summary

EVALUATION OF MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN PERIPHERAL REGIONS OF LUNGS AFTER EXPOSURE TO ACUTE IMMOBILIZATION STRESS

Koptev M.M.

Key words: lung, morphology, stress, rats.

Introduction. Modern man often faces the influence produced by many unfavorable environmental factors that requires ever-lasting body adaptation. Reactions which occur in the body, are often turned from the normal adaptation to the pathogenesis of various diseases. In particular, the human lungs are extremely sensitive to adverse endogenous and exogenous factors. Among the causes that affect the condition of the respiratory system, primary attention is stress. Currently a lot of research works of national and foreign researchers focus on studying the effects produced by stress factors on respiratory organs, but the deep morphological and functional changes in the lungs during stress remains are still little known.

Objective. The aim of the study was to evaluate the morphological and functional changes in the peripheral regions of the lungs in Wistar rats after exposure to modeled acute immobilization stress.

Materials and methods. The study was performed on 40 Wistar white male rats weighed 240-260 g, aged 8-10 months. First, the experimental group consisted of 20 animals exposed to experimental acute immobilization stress. Second, the control group included 20 similar intact rats. To play an experimental model of acute immobilization stress rats were immobilized in a horizontal position on the back for 6 hours. Decapitation performed under intraperitoneal thiopental-sodium anesthesia. For histological examination of the lungs of microtome sections were stained with hematoxylin-eosin by Hart-Van Hizonom and Mallory.

All the experimental part of the study was conducted in accordance with international principles "European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes" (Strasbourg, 1985) and the law of Ukraine "On protection of animals from cruelty".

Results. During the examination of the lungs of rats exposed to experimental acute immobilization stress were found multiple pinpoint hemorrhages leaf between visceral pleura and lung parenchyma. Visually, the increase in the volume of each lung was observed. Color of both lungs was red and pink on all their surfaces revealed numerous dark red polymorphic hemorrhage. Performed on lung tissue sections was vibrant, had reddish-pink color. On the cut surface freely flowed foam-hemorrhagic fluid. Bronchial lumen was filled with muco-hemorrhagic content. In the control group of rats visible changes in the lungs during macroscopic examination were not found. Histological examination of the peripheral lung of rats and structural changes manifested primarily significant expansion of the alveoli. Locally defined morphological signs of destruction of the alveolar wall destruction with areas of cytoplasmic processes alveolocyte type I. Local destruction and desquamation of respiratory alveolocyte led to the exposure of the basement membrane, in the lumen of the alveoli near the damaged areas defined cell conglomerates in various stages of degradation, fibrin and erythrocytes. Also in the cavities of the alveoli was found destroyed and indestructible alveolar macrophages and type II alveolocyte. In small intrapulmonary bronchi of rats and observed destructive changes manifested vacuolation of the cytoplasm of epithelial cells, destruction of cell-cell contacts and loss of integrity of the epithelial layer. Red blood cells were found in the lumen and cellular detritus. In the connective tissue lamina propria revealed signs of hydration. All links hemomicrocirculation channel peripheral regions of the lungs of rats of the experimental group was discovered phenomenon of blood stasis – their education were tightly filled with red blood cells.

The animals of the control group showed no significant morphological changes in the lungs.

Conclusions. Acute immobilization stress produces a marked adverse effect on the peripheral regions of the lungs in Wistar rats. At the macroscopic level effects produced by acute stress causes the distinct hemorrhagic phenomena in the peripheral regions of the lungs, and at the microscopic level this leads to the development degradation phenomena, hemorrhagic changes and disturbance of microcirculation.

УДК: 616.428-002.1/2-092

Кучерявченко М.А.

ВОВЛЕЧЕНИЕ В ПРОЦЕСС ХРОНИЗАЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ ЛИМФОУЗЛОВ, ОТДАЛЕННЫХ ОТ ОЧАГА ВОСПАЛЕНИЯ

Харьковский национальный медицинский университет

Целью исследования явилось выяснение особенностей и закономерностей реакции отдаленных от очага воспаления лимфоузлов при различных по течению видах воспаления (остром, вторично хроническом, первично хроническом неиммунном и иммунном). Установлено, что при остром воспалении наблюдается выраженная временная реакция и гуморального, и клеточного иммунитета с преимущественной активацией гуморального. Вовлечение лимфоузлов увеличивается по мере хронизации воспаления. Нарастает также вовлечение Т-лимфоцитов и ослабевает – В-лимфоцитов. При хроническом воспалении активация лимфоузлов является более выраженной, продолжительной и фазной, чем при остром. При хроническом воспалении, больше вовлекается клеточный иммунитет и меньше – гуморальный.

Ключевые слова: хроническое воспаление, иммунная система, лимфоузлы.

Введение

Воспаление представляет собой наиболее частую форму патологического процесса. Оно является ведущим патогенетическим звеном многих заболеваний, а его локализация в том или ином органе нередко определяет специфику болезни и ее нозологическую форму.

В последнее время, в мире увеличивается частота хронизации острого воспаления, что связано с изменением в иммунной системе организма человека, а именно со снижением иммунологической реактивности. Иммунными органами, отвечающими за защиту организма от патогенна, являясь, в первую очередь, лимфоузлы [1]. Они осуществляют фильтрацию тканевой жидкости, распознавание и уничтожение чужеродных частиц, появившихся в ней, а также образование лимфоцитов, которые, попадая в кровеносное русло и очаг воспаления, отвечают за иммунную защиту организма и участвуют в реализации воспалительного процесса [2].

В литературе имеются сведения о реакции лимфоузлов на острое воспаление, и недостаточно информации об особенностях изменений в лимфоузлах при хроническом воспалении, в ходе хронизации воспаления, а также при различных по этиологии (иммунном, неиммунном) воспалительных процессах. В доступной литературе практически не встретилось работ, посвященных сравнительному анализу изменений в отдаленных от очага воспаления лимфоузлах при различных видах воспаления.

Цель исследования

Установить особенности реакций отдаленных от очага воспаления лимфоузлов при различных по течению и этиологии видах воспаления (остром, вторично хроническом, первично хроническом неиммунном и иммунном), в совокупности отражающих процесс хронизации воспаления.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на 246 крысах-самцах линии Вистар массой 180 – 200 г, которых содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище.

Острое воспаление вызывали введением в область бедра 2 млрд микробных тел *Staphylococcus aureus*, штам ATCC-25923, в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [3]. Вторично хроническое асептическое воспаление воспроизводили аналогичным введением 5 мг л-карагинена (Sigma, США) [4], первично хроническое неиммунное воспаление – введением 1 мг сефадекса А-25 [5]. Первично хроническое иммунное воспаление типа адьювантного артрита вызывали субплантарным введением полного адьюванта Фрейнда в дозе 0,1 мл [6]. Контролем были интактные крысы.

В динамике воспаления, начиная с 6-го часа и до 28-х суток, исследовали отдаленные от очага воспаления лимфоузлы на парафиновых срезах толщиной 5-6 мкм. Общеморфологические и морфометрические исследования проводили с помощью обзорной окраски гематоксилин-эозином и по Ван Гизон [7]. Для характеристики компонентов исследуемых лимфоузлов на препаратах определяли относительный объем коркового вещества, паракортикальной зоны и мозгового вещества, а также вычисляли плотность клеточных элементов в условной единице площади этих слоев [8]. Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе Olympus BX-41 (Япония) с последующим микроскопическим фотографированием.

Статистическую обработку результатов производили по непарному критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что при остром воспалении в отдаленном от очага острого воспаления лимфоузле в течение первой недели обнаруживаются явления выраженной миграции лимфоцитов, как В-, так и Т-клеток. Гиперплазия ткани лимфоузлов не выражена. На 10-е сутки отмечаются пролиферативные явления, так что клеточность лимфоидной ткани заметно восстанавливается. В дальнейшем пролиферативные явления сочетаются с усиленной миграцией лимфоцитов, о чем свидетельствует повторное уменьшение клеточности. В первую неделю воспаления отмечаются также сосудистые и

другие клеточные явления активации лимфоузлов, а с 14-х суток наблюдаются явления плазматизации, т.е. активации гуморальных иммунных реакций.

Приведенные данные соответствуют представлениям о том что, при остром воспалении происходит выраженная временная активация иммунной системы; вовлекается как гуморальный, так и клеточный иммунитет, с преимущественным вовлечением гуморального [9].

При вторично хроническом воспалении в отдаленных лимфоузлах происходит первоначальное (к 6-му часу) снижение плотности клеточных элементов в коре и паракортикальном слое с одновременным увеличением плотности в мозговом слое. Начиная с 1-х суток, плотность клеточных элементов во всех слоях возрастает относительно 6-го часа и остается в мозговом и паракортикальном слоях длительно на одном уровне, близком к контролю, заметно снижаясь на 14-е сутки. В то же время в корковом слое с 3-х до 10-х суток отмечаются гиперпластические процессы, что проявляется высокой плотностью клеточных элементов. Плотность клеточных элементов во всех слоях, особенно в коре, максимальна на 10-е сутки воспаления. На 14-е сутки отмечается снижение плотности клеточных элементов во всех исследованных слоях лимфоузлов, по сравнению с 10-ми сутками, с подъемом в паракортикальном и мозговом слоях на 21-е сутки, а в коре – на 28-е сутки. На 28-е сутки воспаления показатели плотности клеточных элементов во всех слоях оказываются на уровне контроля.

Клеточность отдаленных лимфоузлов в динамике воспаления претерпевает довольно значительные колебания, отражающие, по-видимому, изменения соотношения явлений миграции и пролиферации в связи с фазностью клеточных реакций при хроническом воспалении [10].

При сравнении полученных результатов с таковыми при остром воспалении обнаруживается, что в отдаленных лимфоузлах при остром воспалении клеточность заметно снижена, в то время как при вторично хроническом – в основном повышена, что, по-видимому, свидетельствует о большей активации отдаленных лимфоузлов в связи с более выраженным вовлечением лимфоцитов в последнем случае [11].

В отдаленных лимфоузлах при первично хроническом неиммунном воспалении плотность клеточных элементов в коре и паракортикальной зоне характеризуется прогрессивным снижением. При этом изменения клеточности в этих слоях являются синхронными. В мозговом слое наблюдается кратковременное увеличение плотности клеточных элементов на 1-е - 3-и сутки, а затем прогрессивное снижение по направлению к контролю. В то же время следует отметить, что в коре в период с 7-х до 28-х суток отмечено образование крупных фолликулов с реактивными центрами и макрофагальная реак-

ция в короне фолликулов.

При сравнении полученных результатов с таковыми при вторично хроническом воспалении обнаруживается, что в отдаленных лимфоузлах при первично хроническом воспалении клеточность незначительно снижена, в то время как при вторично хроническом – в основном повышена, что, по-видимому, свидетельствует о несколько большей миграции клеток из отдаленных лимфоузлов в связи с более выраженным вовлечением лимфоцитов в первом случае.

При первично хроническом иммунном воспалении в отдаленных лимфоузлах слабо выраженная гиперплазия в коре и паракортикальном слое наблюдается на 1-е сутки воспаления. В то же время, в мозговом слое в этот срок, напротив, отмечено значительное снижение плотности клеточных элементов. С 3-х по 10-е сутки во всех слоях синхронно происходят однотипные изменения, которые характеризуются слабо выраженной пролиферацией, макрофагальной реакцией. С 14-х суток отмечается выраженная реактивная гиперплазия в коре и паракортикальном слое, которая достигает максимума на 28-е сутки. В этот же период несколько возрастает плотность клеточных элементов и в мозговом слое по сравнению с 10-ми сутками.

Изменения клеточности являются фазными и свидетельствуют о выраженной реакции в лимфоузлах и на 28-е сутки воспаления.

При сравнении полученных результатов с таковыми при первично хроническом неиммунном воспалении обнаруживается, что плотность клеточных элементов в отдаленных лимфоузлах при первично хроническом иммунном воспалении повышается, а не снижается, как при неиммунном, свидетельствуя о преобладании пролиферации лимфоцитов над их миграцией в кровь, а значит, о большем вовлечении лимфоузлов.

При сопоставлении результатов исследований, полученных на всех четырех моделях воспаления, обнаруживается, что, по соотношению явлений пролиферации и миграции лимфоцитов, вовлечение в процесс отдаленных лимфоузлов в зависимости от вида воспаления выглядит следующим образом: первично хроническое иммунное воспаление > первично хроническое неиммунное > вторично хроническое > острое. Таким образом, по мере хронизации воспаления происходит нарастающее вовлечение лимфоузлов. Оно, по всей видимости, объясняется тем, что при обычно протекающем остром воспалении нет необходимости в выраженной лимфоцитарной реакции в очаге, поскольку лимфоциты являются регуляторами (“дирижерами”) других воспалительных клеток и вовлекаются в основном при необычном течении воспаления; при вторично хроническом воспалении вовлечение лимфоцитов является прежде всего, компенсаторной реакцией, направленной на предупреждение хронизации процесса; при первично хро-

ническом воспалении, особенно иммунном, лимфоциты, наряду с макрофагами, являются эффекторами процесса.

Механизм вовлечения лимфоузлов в воспаление, как острое, так и хроническое, по-видимому, является стандартным, как и для всех других общих проявлений воспаления, а именно, состоит в рефлекторных и гуморальных влияниях из очага воспаления, в том числе в действии на лимфоузлы цитокинов, высвобождаемых активированными лейкоцитами очага и периферической крови [10, 11].

Выводы

1. При остром воспалении наблюдается выраженная временная реакция и гуморального, и клеточного иммунитета с преимущественной активацией гуморального.

2. Вовлечение лимфоузлов увеличивается по мере хронизации воспаления. Нарастает также вовлечение Т-лимфоцитов и ослабевает – В-лимфоцитов.

3. При хроническом воспалении активация лимфоузлов является более выраженной, продолжительной и фазной, чем при остром. При хроническом воспалении, больше вовлекается клеточный иммунитет и меньше – гуморальный.

Реферат

ЗАЛУЧЕННЯ У ПРОЦЕС ХРОНІЗАЦІЇ ЗАПАЛЕННЯ ЛІМФОВУЗЛІВ, ВІДДАЛЕНИХ ВІД ВОГНИЩА ЗАПАЛЕННЯ
Кучерявченко М.О.

Ключові слова: хронічне запалення, імунна система, лімфовузли.

Метою дослідження стало з'ясування особливостей та закономірностей реакції віддалених від вогнища запалення лімфовузлів при різних за перебігом видах запалення (гострому, вторинно хронічному, первинно хронічному неімунному та імунному). Встановлено, що при гострому запаленні спостерігається виражена тимчасова реакція і гуморального, і клітинного імунітету з переважною активацією гуморального. Залучення лімфовузлів збільшується по мірі хронізації запалення. Зростає, також, залучення Т-лімфоцитів та слабшає – В-лімфоцитів. При хронічному запаленні активація лімфовузлів є більш вираженою, тривалою та фазною, ніж при гострому. При хронічному запаленні більше втягається клітинний імунітет та менше – гуморальний.

Summary

INVOLVEMENT OF LYMPH NODES DISTANT FROM FOCUS OF INFLAMMATION INTO THE PROCESS OF CHRONIC INFLAMMATION

Kucheryavchenko M.

Key words: chronic inflammation, immune system, lymphnodes.

Inflammation is the most common form of the pathological process. In recent times, the frequency of acute chronic inflammation has increased, which is associated with changes in the immune system of the human body, namely, with a reduction in immune responsiveness. Immune bodies responsible for protecting the body from pathogens are primarily lymph nodes.

The aim of the study was to determine the features of lymph nodes reactions distant from the focus of inflammation at different types and etiology of inflammation (acute, chronic secondary, primary chronic immune and non-immune), collectively reflecting the process of chronic inflammation.

The experiment was conducted on 246 rats. The acute inflammation was caused by injection of 2 billion *Staphylococcus aureus* microbes in the thigh (in 1 ml of isotonic sodium chloride solution). Secondary chronic aseptic inflammation was reproduced with the injections of 5 mg л-Karagins, primary chronic non-immune inflammation – injection of 1 mg of Sephadex A-25. Primary chronic immune inflammation (adjuvant arthritis) was caused with subplantar introduction of complete Freund's adjuvant (0.1 ml).

In the dynamics of inflammation, ranging from the 6th hour and up to 28-days, distant from the focus of inflammation, lymph nodes on paraffin sections of 5-6 mm were investigated.

General morphological and morphometric studies were performed using the survey staining with hematoxylin-eosin and Van Gieson's. To characterize the components of lymph nodes examined in preparations, the relative volume of the cortex, paracortical zone and medulla, as well as the density of the cellular ele-

Литература

1. Клименко Н.А. О единстве повреждения и защиты в воспалении / Н.А. Клименко // Врачебная практика. – 1998. – № 6. – С. 4-8.
2. Сапин М. Р. Лимфатическая система и ее роль в иммунных процессах / М. Р. Сапин // Морфология. – 2007. – Т. 131, № 1. – С. 18-22.
3. Чернух А. М. Инфекционный очаг воспаления / Чернух А. М. – М.: Медицина, 1965. – 323 с.
4. Клименко Н.А. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления / Н. А. Клименко, С. В. Татарко, А. Н. Шевченко [и др.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2007. – № 2. – С. 24-28.
5. Макарова О.В. Экспериментальная модель неинфекционного гранулематоза легких / О. В. Макарова, В. Л. Ковалева, А. С. Сладкопечев [и др.] // Пульмонология. – 1996. – № 1. – С. 76-79.
6. Чернух А. М. Воспаление: Очерки патологии и экспериментальной терапии / Чернух А. М. – М.: Медицина, 1979. – 448 с.
7. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники / Меркулов Г. А. – Л.: Медгиз, 1961. – 339 с.
8. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Автандилов Г. Г. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
9. Klimenko N. Involvement of humoral and cellular immunity in the process of inflammation chronization / N. Klimenko, S. Tatarko // 6th International congress Pathophysiology Gene-environment interaction in health and disease and 14th International SHR Symposium (September 22-25, 2010, Montreal, Quebec, Canada): book of abstracts. – Montreal, 2010. – P. 91.
10. Weiss U. Inflammation / U. Weiss // Nature. – 2008. – V. 454, № 7203. – P. 427.
11. Davis D. M. Mechanisms and functions for the duration of intercellular contacts made by lymphocytes / D. M. Davis // Nat. Rev. Immunol. – 2009. – V. 9, № 8. – P. 543-555.

ments in the standard unit area of these layers were determined. The research results obtained for all four models of inflammation have shown that by the ratio of the phenomena of migration and proliferation of lymphocytes, the involvement in the process of chronic inflammation of the lymph nodes distant from the focus of inflammation, depending on the type of inflammation is as follows: primary chronic immune inflammation > primary chronic non-immune > secondary chronic > acute.

Thus, the process of chronic inflammation gradually involves lymph nodes. It is likely due to the fact that the acute inflammation is not necessary to severe lymphocytic reaction focus, as lymphocytes regulate other inflammatory cells and are involved mainly in unusual course of inflammation; involvement of lymphocytes in secondary chronic inflammation is primarily a compensatory response aimed at preventing chronic process; in the course of primary chronic inflammation, especially immune inflammation, lymphocytes, along with macrophages, are the effectors of the process.

Conclusion. In acute inflammation, there is a pronounced temporary response both humoral and cell-mediated immunity with a predominant activation of humoral immunity. The involvement of lymph nodes increases as the inflammation becomes chronic. Also, the involvement T-lymphocytes increases while the involvement of B-lymphocytes decreases. Activation in chronic inflammation of lymph nodes is more pronounced, prolonged and phased than in acute inflammation. In chronic inflammation, cellular immunity is more involved while humoral immunity is less involved.

УДК 831.7:611.715.3

Лупир М.В.

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЛИЦЕВОГО НЕРВА В КАНАЛЕ ВИСОЧНОЙ КОСТИ

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

В работе изложены результаты изучения топографии и внутреннего стволового строения лицевого нерва в его менее исследованной части - канале лицевого нерва. Определены численность и размеры пучков, составляющих ствол нерва, взаимоотношения пучков с оболочками, количество миелиновых волокон в пучках лицевого нерва, а также топография нерва относительно стенок канала. Определены индивидуальные особенности топографии лицевого нерва в каждом из трех его отделов относительно стенок канала.

Ключевые слова. Канал лицевого нерва, лицевой нерв, внутриствольное строение, миелоархитектоника.

Введение

Как показал анализ литературы, изучению внутриствольного строения лицевого нерва посвящены работы анатомов прошлого столетия [1,4]. В них приведены данные о строении, главным образом, внечерепной части лицевого нерва. Вопросы изучения строения лицевого канала и внутриканального отдела нерва освещены в единичных работах [3, 6, 7] и, особенно недостаточно изучены особенности его структурной организации в различных отделах канала лицевого нерва. Между тем, развитие техники слухоулучшающих операций, совершенствование оперативных вмешательств на образованиях среднего уха требует более точных сведений о ходе нерва в лицевом канале, а также данных о его внутриствольном строении на протяжении канала. Это и побудило предпринять настоящее исследование.

Целью исследования явилось изучение структурной организации лицевого нерва в одноименном канале височной кости. Цель была реализована решением следующих задач: изучить топографию нерва по отношению к стенкам костного канала; определить особенности внутриствольного строения нерва (количество и размер пучков, их взаимоотношения между собой, особенности эндо- и периневрия), численный и качественный состав миелиновых волокон составляющих нерв в различных отделах канала.

Материалы и методы исследования

В работе применен комплекс морфологических методов: нерв изучен макромикроскопически, гистотопографически и микроскопически на протяжении канала в пирамиде височной кости. Макромикроскопическим и гистотопографическим исследованиям подвергнуты 20 объектов (плоды, новорожденные, зрелый возраст), внутриствольное строение лицевого нерва изучалось на поперечных срезах нервов толщиной 2-5мм окрашенных по методу Krutsay взятых от 20 объектов зрелого возраста. Нерв был изучен на трех уровнях: во внутреннем слуховом проходе, в канале, проксимальнее узла колленца и на выходе из шилососцевидного отверстия. При исследовании внутриствольного строения подсчитывалась численность пучков в стволе нерва, определялись размеры пучков и их взаимоотношения с оболочками нерва, а также топография нерва по отношению к стенкам самого канала. Количественные данные о составе миелинового компонента, численности и размерах пучков и их оболочек обрабатывались методами биологической статистики на ПВЭМ. Классификация миелиновых волокон и определение их численности осуществляли по методике, изложенной в книге «Внутриствольное строение периферических нервов» под ред. А.Н. Максименкова (1963).

Результаты исследования и их обсуждение

В каменистой части височной кости лицевой нерв, располагаясь в одноименном канале, повторяет его изгибы. В связи с этим нами, как и большинством исследователей, выделены три отдела нерва: лабиринтный, барабанный, сосцевидный.

Во внутреннем слуховом проходе лицевой нерв располагается вместе с промежуточным и преддверно-улитковым нервами. На нашем материале промежуточный нерв чаще залегает под лицевым, что согласуется с данными ряда исследователей [6,7,8]. Однако на трех препаратах промежуточный нерв располагается медиальнее лицевого нерва, еще реже (2 препарата) – сверху и позади ствола лицевого нерва. Во внутреннем слуховом проходе ствол лицевого нерва на поперечном срезе имел округлую или овальную форму. Площадь поперечного сечения лицевого нерва составляет 12-19% площади поперечного сечения внутреннего слухового прохода. Во внутреннем слуховом проходе промежуточный нерв соединялся с лицевым. Чаще всего соединение промежуточного и лицевого нервов происходило вблизи дна внутреннего слухового прохода. На 3 препаратах, промежуточный и лицевой нервы соединялись в среднем отделе прохода или вблизи внутреннего слухового отверстия. На ряде препаратов (5) наблюдались тонкие соединительные ветви между промежуточным и лицевым нервами до их слияния в единый ствол. Некоторые авторы [3,9 и др.] описывают варианты, когда промежуточный и лицевой нервы соединялись при входе во внутренний слуховой проход. В наших наблюдениях такой вариант не встретился.

В лабиринтном отделе канала ствол лицевого нерва на поперечном сечении округлый и занимал от 25 до 50% его площади. На границе лабиринтного и барабанного отделов канала к

стволу лицевого нерва прилежит коленчатый узел. На описываемом участке формируется большой каменистый нерв. На 14 препаратах от этой части нерва отделялось от 3 до 7 тонких стволиков к барабанному сплетению. Очень важным с практической точки зрения является вопрос взаимоотношения лицевого нерва с барабанной полостью. На изученных препаратах костная стенка канала лицевого нерва в этом отделе имеет небольшие дефекты («окна»), и нерв в этих местах отделен от барабанной полости только соединительнотканной пластинкой. Размеры этих «окон» изменчивы и на разных препаратах их длина составляет от 0,2 до 1,9мм, а ширина достигает, обычно, размеров диаметра самого канала. В описываемом отделе диаметр нерва составлял 1,2 до 1,4мм, в то время как просвет канала от 1,3 до 1,8мм. Сопоставляя толщину нерва и диаметр канала следует указать, что в этом месте ствол нерва проходит в весьма узком костном вместилище. В последнее время ряд исследователей-неврологов обращают внимание на так называемые «туннельные синдромы» [6]. Несомненно, что этот узкий отдел канала может способствовать проявлению туннельного синдрома лицевого нерва, особенно при наличии воспалительного отека имеющихся в канале кровеносных сосудов. Сосцевидный или нисходящий отдел канала наиболее длинный. В проксимальной части этого отдела канала от ствола нерва отходит ветвь к мышце стремени, а в более дистальной – барабанная струна.

Анализ миеоархитектоники лицевого нерва проведено на трех уровнях: 1) во внутреннем слуховом проходе отдельно корешок лицевого нерва и промежуточный нерв; 2) в лабиринтном отделе проксимальнее колена лицевого нерва; 3) на уровне шило-сосцевидного отверстия (рис.1).

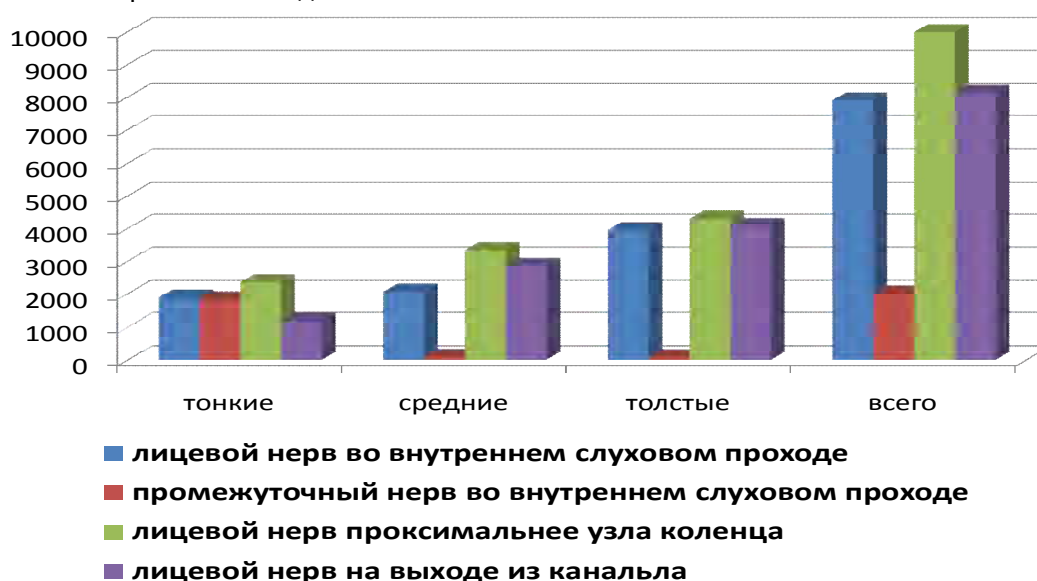


Рис. 1. Количество миелиновых волокон в лицевом нерве на различных уровнях исследования.

В области внутреннего слухового прохода в корешке лицевого нерва численность миелиновых волокон была в пределах от 4600 до 12500 ($8458,5 \pm 976,4$), в промежуточном – колебалась от 1100 до 3500 ($2289,6 \pm 208,4$). На 2-м уровне в нерве определялось от 6550 до 14800 ($10723 \pm 993,2$) миелиновых волокон. Ниже уровня шилососцевидного отверстия их численность составляла от 4250 до 12380 ($8720,4 \pm 887,6$). Анализ состава миелиновых волокон различных размерных групп в стволе нерва на уровне внутреннего слухового прохода показал, что в

нем преобладают средние и толстые волокна. Содержание толстых составляет от 20 до 80%, средних – от 10 до 73% и тонких от 7 до 40%. Проксимальнее узла колленца в стволе нерва показатели содержания волокон различных модальностей изменялся незначительно (толстых содержалось от 15 до 70%, средних – от 20 до 60%, тонких от 10% до 35%). На диаграмме (рис.2) показано соотношение средних показателей содержания миелиновых волокон разных модальностей по мере увеличения.

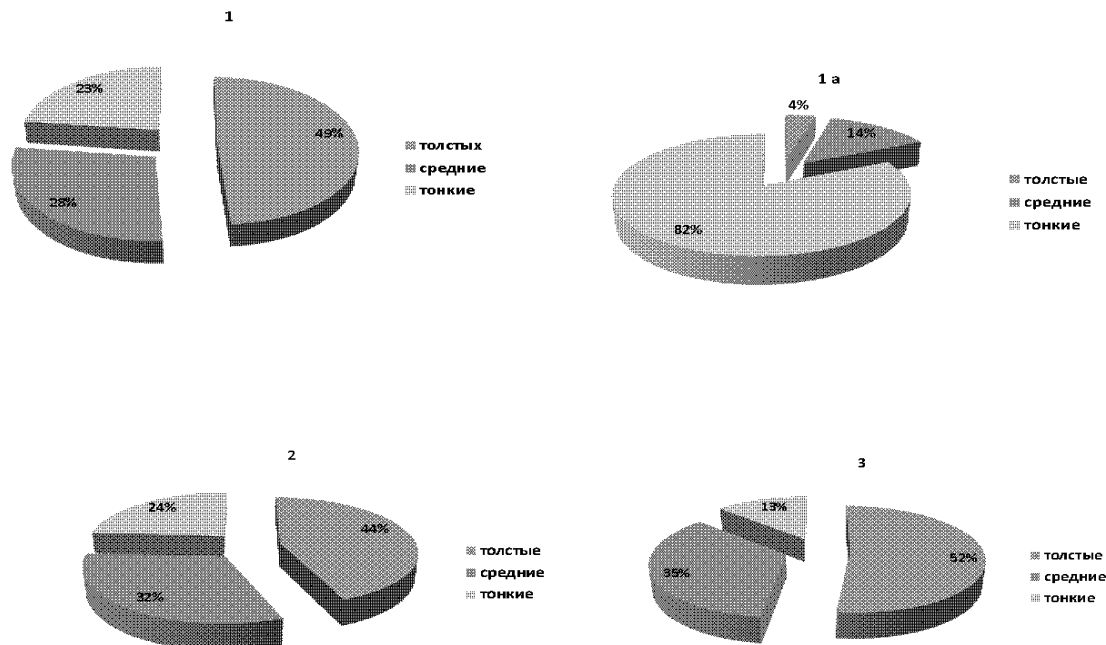


Рис. 2. Соотношение содержания миелиновых волокон в лицевом нерве на различных уровнях исследования.

1. Лицевой нерв на уровне внутреннего слухового прохода. 1а. Промежуточный нерв на уровне внутреннего слухового прохода. 2. Лицевой нерв в лабиринтном отделе. 3. Лицевой нерв на выходе из шилососцевидного отверстия.

На уровне шилососцевидного отверстия содержание тонких и средних миелиновых волокон снижается соответственно до 5-20%, и до 10-60%, а толстых соответственно повышается. Уменьшение численности и снижение содержания тонких волокон несомненно обусловлено тем, что они вошли в состав ветвей, которые отделились от ствола нерва в его внутриканальной части.

Внутриствольное строение промежуточного нерва, соединяющегося со стволом лицевого нерва вблизи дна внутреннего слухового прохода, изучено на протяжении внутреннего слухового прохода. На большинстве препаратов он состоял из 3-5 пучков, на 7 препаратах в его составе насчитывалось от 8 до 12 пучков, 5-6 из них были очень тонкими (диаметр менее 0,1мм). В составе нерва преобладали тонкие волокна (от 75 до 95%). Содержание средних миелиновых волокон составляло от 3 до 20%, а толстых – от 0,5 до 5%. Общая численность миелиновых волокон в промежуточном нерве колебалась в пределах 1100-3500.

Как свидетельствуют приведенные выше по-

казатели миелоархитектоники, в составе нерва имеются миелиновые волокна всех перечисленных групп. Полученные морфологические данные могут быть сопоставлены с материалами клинических наблюдений. Как указывают клиницисты [5] и другие в зависимости от уровня поражения лицевого нерва (до входа в канал, в канале височной кости, после выхода из черепа) наблюдаются различия в степени выраженности двигательных нарушений, а также вегетативных и чувствительных расстройств. Эти особенности в клинической картине могут быть объяснены следующим. В корешке и в стволе нерва спектры миелиновых волокон существенно отличаются, а с другой стороны – наблюдается значительная индивидуальная изменчивость в количественных показателях миелинового компонента и вариабельность процентных соотношений между миелиновыми волокнами различных размерных групп, которые могут отражать неодинаковое содержание в нерве двигательных, чувствительных и вегетативных проводников.

Принимая во внимание сложность волоконного состава в лицевом нерве, можно с большей

уверенностью объяснить нарушения функции двигательных, чувствительных и вегетативных проводников при параличе нерва. Следует учитывать также значительную индивидуальную изменчивость в спектре миелиновых волокон в различных отделах лицевого нерва, что может обуславливать различия в степени выраженности двигательных, чувствительных и вегетативных нарушений при сопоставлении клинических проявлений поражений нерва у различных субъектов на одном и том же уровне.

Выводы

В результате наших исследований установлено:

1). В различных отделах канала соотношения его стенок и ствола лицевого нерва неодинаково. Так в проксимальной части лабиринтного отдела канала поперечное сечение лицевого нерва занимает 25-35% площади сечений канала, в дистальной части, вблизи колена, площадь поперечного сечения нерва составляет половину поперечного сечения канала. В барабанном отделе лицевой нерв занимает 70-85% площади поперечного сечения канала, в нисходящем или сосцевидном отделе – 50-60%.

2). Внутривольное строение лицевого нерва в изученных отделах имеет различия. Корешок лицевого нерва во внутреннем слуховом проходе до соединения с промежуточным нервом имел округлую форму поперечного сечения и толщиной от 0,8 до 1,6мм, состоял из 4-7 пучков одинаковой толщины, компактно расположенных и заключенных в общую периневральную оболочку. Промежуточный нерв состоял преимущественно из 3-5 пучков примерно одинакового размера, на отдельных препаратах их численность достигала 12 пучков, половина из которых были очень тонкими.

В лабиринтном отделе в стволе нерва определялось 14-20 пучков диаметром от 0,2 до 0,8мм. При выходе из шилососцевидного отверстия лицевой нерв состоит из пучков округлой формы толщиной 0,3-0,9мм. Численность пучков значительно варьировала (5-16). Это обстоятельство позволяет выделить две крайние формы во внутривольном строении лицевого нерва в этом отделе, несколько чаще встречающиеся: многопучковую (53%) и малопучковую (47% препаратов).

3) В миелоархитектонике лицевого нерва в каждом из исследованных отделов отмечаются как отличительные особенности, так и общие черты. Общей чертой для всех изученных отделов лицевого нерва является наличие в составе его миелинового компонента волокон, относящихся к группам А-альфа, В и С. Отличаются количественные показатели структуры миелинового компонента. Так, наибольшая численность миелиновых волокон отмечается в лабиринтном отделе нерва ($10723 \pm 993,2$). В корешке лицевого нерва и во внечерепном отделе общая численность миелиновых волокон была практи-

чески одинаковой ($8458,5 \pm 976,4$ и $8720,4 \pm 887,6$ соответственно). Содержание миелиновых волокон различных размерных групп в нерве на изученных уровнях имеет отличительные особенности. Так, в корешке нерва во внутреннем слуховом проходе и в его стволе на выходе из шилососцевидного отверстия преобладают толстые и средние миелиновые волокна. В лабиринтном отделе процент содержания тонких волокон выше, чем в ранее названных отделах, а содержание толстых – ниже, процентные показатели средних миелиновых волокон практически не изменяются.

Литература

1. Абдуллаев М. С. Нервы в истории анатомии, их миелоархитектоника. Восходящая дегенерация нервов. Вегетативная природа нейрона / Абдуллаев М. С.; ред. Л. Г. Мамедбекова. – Баку: Нурлан, 2002. – 140 с.
2. Александров И. Н. Интраоперационная идентификация и мониторинг состояния лицевого нерва в хирургии среднего уха / И. Н. Александров // Российская оториноларингология. – 2005. – №4. – С. 59-62.
3. Сапунков О. Д. Анатомія каналу лицевого нерва у ранньому періоді онтогенезу / О. Д. Сапунков, О. Г. Плаксивий, С. С. Сапункова, І. В. Калущий // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2008. – Т. 7, №2. – С. 28-30.
4. Анатомо-клінічний атлас схем черепних нервів і органів чуття людини / [В. М. Лупир, А. А. Терещенко, А. Я. Браславець та ін.] ; МОЗ України, Харк. держ. мед. ун-т. – Х.: [б. в.], 1999. – 187 с.
5. Арчаков Н. В. Мобилизация лицевого нерва при хирургических вмешательствах в околоушно-жевательной области (топографо-анатомическое обоснование) / Н. В. Арчаков // Стоматология. – 1992. – Т. 71. – №3/6. – С. 55-57.
6. Ахтемійчук Ю. Т. Епонімічні назви нервів голови і шиї / Ю. Т. Ахтемійчук, Т. В. Хмара, О. М. Галичанська // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т. 11, №4. – С. 128-131.
7. Ашман А. А. Анатомия тройничного, лицевого и языкоглоточного нервов, вегетативная иннервация лица: учебное пособие для системы послевузовской подготовки врачей-стоматологов / А. А. Ашман, Ю. А. Орловский, В. В. Скупченко; Самар. гос. мед. ун-т. – Самара: Самар. гос. мед. ун-т, 2002. – 35 с.
8. Богомилский М. Р. Некоторые анатомо-топографические характеристики эпителиума (аттика) у детей раннего возраста / М. Р. Богомилский, М. М. Полунин // Вестник оториноларингологии. – 2009. – №1. – С. 50.
9. Богомилский М. Р. Некоторые особенности хирургической анатомии канала лицевого нерва у детей раннего возраста / М. Р. Богомилский, М. М. Полунин // Вестник оториноларингологии. – 2009. – №2. – С. 28.
10. Бодрова И. В. Уточнение анатомо-топографических особенностей области окна преддверия перед стapedопластикой по данным мультиспиральной компьютерной томографии / И. В. Бодрова, Л. А. Кулакова // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, №5. – С. 39-44.
11. Кулакова Л. А. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в выявлении анатомических и топографических особенностей структур среднего уха в области окна преддверия перед операцией на стремени / Л. А. Кулакова, И. В. Бодрова, А. С. Лопатин, С. К. Терновой // Вестник оториноларингологии. – 2012. – №2. – С. 18-22.
12. Волков С. И. Индивидуальные различия в топографии ветвей лицевого нерва / С. И. Волков, Д. В. Баженов, А. О. Богданов // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, №4. – С. 65-68.
13. Волков С. И. Топографо-анатомическое обоснование техники выполнения артроскопии височно-нижнечелюстного сустава / С. И. Волков, Г. Е. Цай // Морфология. – 2008. – Т. 133, №2. – С. 26.
14. Бобров А. Л. Вплив фактору росту нервів на регенерацію лицевого нерва у експерименті на щурах / А. Л. Бобров, О. М. Борисенко, Т. П. Куфтирєва [та ін.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – №2. – С. 31-36.
15. Высоцкий Ю. А. Закономерности возрастных изменения структурной организации симпатических узлов человека / Ю. А. Высоцкий, А. В. Кладько, Т. Г. Требушинина // Морфология: Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 2008. – Т. 133, №2. – С. 27.
16. Груша Я. О. Паралич лицевого нерва: топографические и патогенетические особенности поражения / Я. О. Груша, Ю. Ф. Иванченко // Вестник офтальмологии. – 2009. – Т. 125, №3. – С. 59-61.
17. Зайдан Х. Топографическая анатомия шейной ветви лицевого нерва / Х. Зайдан // Биомедицинские и биосоциальные проблемы интегративной антропологии. – 1998. – Вып. 2. – С. 72-74.

18. Иваненко Г. А. Клиническая анатомия черепных нервов : учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического факультетов и клинических ординаторов / Г. А. Иваненко, А. В. Кузнецов, Э. А. Лысяк. – Хабаровск : ГБОУ ВПО ДВГМУ, 2012. – 75 с.
19. Диаб Х. М. А. Интраоперационный мониторинг лицевого нерва при аномалии развития среднего и внутреннего уха / Х. М. А. Диаб, И. А. Аникин, Н. Н. Хамгушкева, К. В. Герасимов // Российская оториноларингология. – 2012. – №5. – С. 46-52.
20. Карлов В. А. Неврология : руководство для врачей / Карлов В. А. – [2-е изд., перераб. и доп.]. – М. : МИА, 2002. – 640 с.

Реферат

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ЛИЦЕВОГО НЕРВУ У КАНАЛІ СКРОНЕВОЇ КІСТКИ

Лупир М.В.

Ключові слова. Канал лицевого нерва, лицевий нерв, внутрішньостовбурової будова, міелоархітектоніка.

В роботі викладені результати вивчення топографії та внутрішньостовбурової будови лицевого нерва в його менш дослідженій частині – каналі лицевого нерва. Визначено чисельність і розміри пучків, які складають стовбур нерва, взаємовідношення пучків з оболонками, кількість мієлінових волокон в пучках лицевого нерва, а також топографія нерва відносно стінок каналу. Визначені індивідуальні особливості топографії лицевого нерва в кожному з трьох його відділів відносно стінок каналу.

Summary

STRUCTURAL ORGANIZATION OF FACIAL NERVE WITHIN A CANAL OF THE TEMPORAL BONE

Lupir M.V.

Key words: facial nerve canal, facial nerve, intratrunk structure, myeloarchitectonic.

In the work results of the investigation of the topography of the facial nerve and its intratrunk structure are represented in the less studied part the canal of the facial nerve. We studied numbers and sizes of bundles which form the nerve's trunk, the interrelation of bundles with endo- and perineurium, numerical compound of myelinal fibres in bundles of the facial nerve and the topography of the nerve relatively canal's walls also. Individual peculiarities of the topography of the facial nerve were determined in each from third departments relatively canal's walls.

As the analysis of the related researches and reports has showed the works of the anatomists of the last century were mainly devoted to the study of the intertruncal structure of the facial nerve. They contain data of the structure, mainly extracranial portion of facial nerve. The study of the structure of the facial canal and intracanal part of the nerve are shown in the few works [3, 6, 7], and especially not enough discovered features of its structural organization in different parts of the facial canal. Meanwhile, development of the techics of the hearing improving operations, improving operational procedures on formations of the middle ear requires more precise information of the progress in the facial nerve canal, and also data about its intratruncal structure along the canal. This prompted to carry out this study.

The aim of the study was to investigate the structural organization of the facial nerve canal in the same named canal of the temporal bone. The goal was realized by the solution of following tasks: to study the topography of the nerve in relation to the walls of the bony canal; to determine the feature of the intertruncal structure of the nerve (The number and size of the beams, their interrelation with each other, peculiarity of the endo- and perineurium), the numerous and qualitative composition of myelinated nerv fibers in the various components of the part of the canal.

As a result, our research found: 1. In various part of the canal correlation of its walls and trunk of the facial nerve is not the same. Since the proximal part of the labyrinth canal cross- section division of the facial nerve is 25-35% of the channel cross section, at the distal end near the knee, the cross sectional area of the nerve is half canal cross section. In the tympanic part facial nerve occupies 70-85% of the cross section of the canal, in descending or mastoid part – 50-60%. 2. Intertruncal structure of the facial nerve in the studied regions has difference. The root of the facial nerve in the inner ear canal before connecting with the intermediate nerve had a circular cross-sectional shape and a thickness of 0.8 to 1.6 mm, consisted of 4 – 7 bundles of uniform thickness, arranged compactly and enclosed in general perineurial sheath. Intermediate nerve consisted mainly of 3 -5 bundles approximately the same size, on separate preparations their number reached 12 bundles, half of which were very thin. In labyrinth part of the nerve's trunk was defined 14-20 nerve bundles by diameter from 0.2 to 0.8 mm. At the exit of the stylomastoid opening facial nerve consists of the nerve bundles rounded shaper with a thickness of 0.3-0.9 mm. The numbers of the bundles varied considerable (5-16). This allows us to distinguish two extreme forms in the intertruncal structure of the facial nerve in this part, is slightly more common: multibundle (53%) and less bundle (47% of the preparation). 3. In the myeloarchitectonic of the facial nerve in each of the studied parts are marked distinctive characteristics and commonalities. The common feature of all the studied sections f the facial nerve is the presense in its component of myelin fibers of croups A-alpha, B and C. There are difference between quantitative index of the structure of myelin components. Thus, the maximum number of myelinated fibers are noted in the labyrinth section of the nerve (10723±993,2). In the root of the facial nerve and extracranial part the total number of myelinated fibers were similar (8458,5±976,4 and 8720,4± 887, 6 respectively). The content of myelinated fibers of different size groups in the nerve at the studied levels has distinctive features. For example, a nerve root in the internal auditory canal and in its trunk at the exit of the stylomastoid opening are thin and of medium-sizes myelinated fibers.

УДК 613.63

Марієвський В.Ф., Бубало В.О.

ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ САЛЬМОНЕЛ В БІОПЛІВКАХ ДО ДІЇ ХІМІЧНИХ ДЕЗІНФЕКТАНТІВ

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського» НАН України

Показано, що штами різних видів сальмонел, як музейні, так і свіжо виділені від хворих здатні формувати бактеріальні біоплівки, що різко міняє їх чутливість до дезінфекційних засобів. В залежності від виду дезінфекційних засобів та носія сформованих біоплівок мінімальна бактерицидна концентрація для знезараження збільшується від 4 до 16 разів, що обов'язково повинно бути враховано при проведенні дезінфекційно-стерилізаційних заходів.

Ключові слова: сальмонели, біоплівка, хімічні дезінфектанти

Основним завданням дезінфекції в системі протимікробних заходів є розрив механізму передачі збудника інфекції, а значить і розповсюдження його шляхом впливу на той чи інший фактор передачі [3].

Значення дезінфекції тим вище, чим більше боротьба з цією інфекцією основана на розриві механізму передачі збудника інфекції. При розробці і плануванні дезінфекційних заходів особливо увагу необхідно приділяти біологічним особливостям самого об'єкта дезінфекційного впливу – мікроба чи паразита [3]. Це має значення особливо в сучасних умовах, коли спостерігається широке розповсюдження формування стійкості збудників інфекційних хвороб до численних хімічних протимікробних засобів, в тому числі і до хімічних дезінфектантів. По даним літератури і результатів наших досліджень встановлено, що стійкість збудників інфекційних хвороб до дезінфектантів різних хімічних груп формується дуже швидко. При дії хлорутримуючих та четвертинно-амонієвих сполук стійкість до них у сальмонел починала формуватись вже з п'ятого пасажу. Крім того, в останні роки з'явилась інформація про наявність такої форми існування бактерій, як біоплівки [5,7]. Біологічні дослідження біоплівки показали, що їх можуть утворювати бактерії одного виду, або кількох видів мікроорганізмів. Мікроорганізми в біоплівках існують і поведуть себе не так, як в культуральних середовищах. В біоплівках по іншому, ніж в культурах, відбуваються їх чисельні фізіологічні процеси, змінюється продукція метаболітів і біологічних речовин [1,2,4].

Умови персистенції мікроорганізмів в біоплівках ускладнюються, якщо в біоплівку включаються клітини і тканини організму людини. Особливу увагу привертає здатність переживати в біоплівці мікроорганізмів, стійких до дії антибактеріальних препаратів – антибіотиків і дезінфекційних засобів, що робить проблематичним ефективність лікування і проведення дезінфекційних заходів [1,8].

Стійкість мікроорганізмів до антибіотиків і окремих антибактеріальних препаратів – в 100-1000 разів вище за їх планктонні форми [8].

Враховуючи все вище зазначене, біоплівки на наш погляд, можна віднести до категорії резервуара збудника інфекції. В загально епідеміологічному плані, на наш погляд, біоплівку можна

визначити, як екологічну нішу, сформовану бактеріальною спільнотою для виживання і захисту від негативно впливаючих факторів організму і зовнішнього середовища.

В літературі обмежені відомості про дію дезінфектантів на мікроорганізми в бактеріальних біоплівках.

Аналіз інфекційної захворюваності по Україні за останні 10 років показав, що серед збудників гострих кишкових інфекцій одне з провідних місць займає сальмонельоз. Крім того за результатами науково-дослідної роботи лабораторії кишкових інфекцій та паразитозів Інституту встановлений зв'язок між мінливістю біологічних властивостей збудника та впливом їх на епідеміологічний процес зоонозних сальмонельозів. Враховуючи, що для запобігання поширенню будь якої кишкової інфекції, в тому числі і сальмонельозів, важливою ланкою є переривання механізму передачі збудника, а саме проведення дезінфекційних заходів.

Мета дослідження

Вивчення в експериментальних умовах активності формування біоплівки штамами сальмонел, виділених в ЛПЗ України. Визначити в експериментальних умовах змін ступеня чутливості сальмонел в біоплівках до окремих груп найбільш вживаних дезінфектантів в порівнянні з суспензійним станом сальмонел.

Об'єкт дослідження

Дезінфекційні засоби (ДЗ):

- ДЗ№ 1, це комплексний засіб, який належить до класу четвертинно-амонієвих сполук і може використовуватись для дезінфекції з передстерилізаційним очищенням.

- ДЗ№ 2, який належить до класу хлорутримуючих засобів і може використовуватись для дезінфекції з передстерилізаційним очищенням

- ДЗ№ 3, це комплексний засіб, який вміщує полігексаметиленгуанідин гідрохлорид як діючу речовину, і має широкий спектр застосування.

Всі препарати зареєстровані до застосування в Україні і широко використовуються в практиці.

Дослідження проводилось на 135 штамів сальмонел, з них *S. typhimurium* – 31, *S. enteritidis* – 88, *S. derby* -1, *S. infantis* – 1, *S. haifa* – 3, *S. Blegdam* – 2, *S. Montevideo* – 1, *S. Colorado* – 1, *S. java* -7, отриманих з музею патогенних для

людини мікроорганізмів ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського» НАН України, виділені в ЛПЗ України за останні 10 років. Бактеріальні культури вирощували на твердих та рідких поживних середовищах - мясо-пептонному бульйоні, мясо-пептонному агарі, триптон-соевому бульйоні виробництва BioMerieux (Франція).

Матеріали та методи

Експериментальні бактеріальні біоплівки вирощували в імунологічних планшетах за методом Романової та на гумових і полівінілхлоридних катетерах при 28°C 24 години [6]. Ступінь формування біоплівки визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 630 нм, за показником оптичної густини, в порівнянні з контролем. Визначення показника оптичної густини біоплівки для кожного штаму проводилося в 6 повторях. Після чого визначалися середні його значення та достовірність різниці показників з цими ж показниками в контролі. Визначення чутливості сальмонел в біоплівках до дії ДЗ проводилося згідно розробленого нами способу визначення чутливості мікроорганізмів в біоплівках до дії дезінфектантів різних хімічних груп.

Дослідження проводилося на плоскодонних імунологічних 96-лункових планшетах. В лунках плоскодонного імунологічного планшета за ме-

тодом Романової протягом 24 годин, при 28°C вирощували біоплівку. Біоплівку досліджуваних штамів не фарбували, а відразу включали до тестування з різними дезінфектантами у різних концентраціях при експозиції 30 хв. При цьому визначалась найменша бактерицидна концентрація (НБК) досліджуваного дезінфектанту для даного штаму мікроорганізмів. Паралельно для порівняння отриманої НБК ДЗ для біоплівки ставились контрольні дослідження і визначається чутливість штамів мікроорганізмів в суспензії при тих же експозиціях. Статистична обробка отриманих даних виконана з використанням пакета програм Microsoft Excel.

Результати та їх обговорення

Визначення здатності тест-штамів сальмонел утворювати біоплівку показало, що всі штам сальмонел здатні утворювати біоплівку, але активність формування біоплівки відрізняється і показник одиниць оптичної густини варіював у межах від $0,14 \pm 0,01$ до $1,09 \pm 0,04$, опосередковано вказуючи на здатність тестованих штамів сальмонел до біоплівкоутворення.

Показники оптичної густини біоплівки мали достовірну різницю з показниками контролю, що свідчить про достатній ступінь формування біоплівки в імунологічних планшетах.

Таблиця 1.
Ефективність знезараження ДЗ №1 штамів сальмонел в біоплівках і в суспензії.

Концентрація дезінфектанту %	Відсоток стійких до ДЗ штамів	
	Біоплівки N=135, %, (M±m)	Суспензія N=135, %, (M±m)
0.8	0,00	0,00
0.4	0,00	0,00
0.2	0,00	0,00
0.1	0,00	0,00
0.05	$1,65 \pm 1,08$	0,00
0.025	$15,06 \pm 6,30$	0,00
0.0125	$67,13 \pm 7,82$	$7,11 \pm 3,06$
0.00625	$94,67 \pm 2,15$	$88,64 \pm 6,18$

Дані наведені в таблиці №1 свідчать, що у $15,06 \pm 6,30\%$ штамів сальмонел в біоплівках найменша бактерицидна концентрація (НБК) ДЗ становила 0,05% і у 2 рази перевищувала показник найменшої бактерицидної концентрації

(НБК) суспензії (0,025%). Для знезараження $1,65 \pm 1,08\%$ штамів в біоплівках необхідно було збільшити концентрацію ДЗ в 4 рази в порівнянні з бактеріями в суспензії.

Таблиця 2.
Ефективність знезараження ДЗ №2 штамів сальмонел в біоплівках і в суспензії.

Концентрація дезінфектанту %	Відсоток стійких до ДЗ штамів	
	Біоплівки N=135, %, (M±m)	Суспензія N=135, %, (M±m)
0.8	0,00	0,00
0.4	0,00	0,00
0.2	0,00	0,00
0.1	0,00	0,00
0.05	$3,26 \pm 2,49$	0,00
0.025	$6,27 \pm 1,80$	0,00
0.0125	$19,56 \pm 4,45$	$5,31 \pm 2,35$
0.00625	$92,71 \pm 2,83$	$81,92 \pm 6,57$

Дані наведені в таблиці №2 свідчать, що у $6,27 \pm 1,80\%$ штамів сальмонел в біоплівках найменша бактерицидна концентрація (НБК) ДЗ становила 0,05% і у 2 рази перевищувала показник

НБК суспензії (0,025%). Для знезараження $3,26 \pm 2,49\%$ штамів в біоплівках необхідно було збільшити концентрацію ДЗ в 4 рази в порівнянні з бактеріями в суспензії.

Таблиця 3.
Ефективність знезараження ДЗ №3 штамів сальмонел в біоплівках і в суспензії.

Концентрація дезінфектанту %	Відсоток стійких до ДЗ штамів	
	Біоплівки N=135, %, (M±m)	Суспензія N=135, %, (M±m)
0.5	0,00	0,00
0.25	0,00	0,00
0.125	0,00	0,00
0.0625	0,00	0,00
0.03125	2,86±2,55	0,00
0.01563	2,86±2,55	0,00
0.00781	8,51±3,82	0,00
0.00391	91,34±4,80	67,94±9,33

Результати наведені в таблиці №3 свідчать, що для 8,51±3,82% штамів сальмонел в біоплівках НБК ДЗ становила 0.01563% і у 2 рази перевищувала показник НБК суспензії (0,00781%). Для знезараження 2,86±2,55% штамів в біоплівках необхідно було збільшити концентрацію ДЗ в 8,85 рази в порівнянні з бактеріями в суспензії.

Оцінка наведених даних дає можливість відмітити, що така біологічна властивість, як здатність до формування біоплівок штамми сальмонел надає змогу витримувати вищі концентрації (від 4 до 8,85 разів) і захищає від знешкодження при застосуванні НБК для ДЗ №1-16,71±3,69% штамів, ДЗ №2 – 9,53±3,39%, ДЗ №3 – 14,23±2,97%.

Тобто дезінфекція сальмонел у біоплівках при застосуванні НБК визначеної для суспензії залишається неефективною.

Слід відмітити, що в таблицях представлені усереднені дані по трьох ДЗ, але в кожній з них були штами, які для знезараження потребували збільшення НБК від 4 до 16 разів.

Висновки

1. Штами різних видів сальмонел, як музейні, так і свіжовиділені від хворих в ЛПЗ, в експериментальних умовах здатні формувати бактеріальні біоплівки, але активність формування біоплівок відрізняється і показник одиниць оптичної густини варіював у межах від 0,14±0,01 до 1,09±0,04, що свідчить про зміну можливості

формування біоплівки в процесі збереження.

2. Дезінфекційні засоби №1 і №3 основною діючою речовиною яких є четвертинно амонієва сполука та полігексаметиленгуанідин гідрохлорид здатні знезаражувати сформовані планшетні біоплівки сальмонел при 4-8,85 разовому збільшенні найменшої бактерицидної концентрації, визначеної для суспензійних клітин досліджених штамів сальмонел.

3. Біоплівки сальмонел сформовані на полівінілових та гумових носіях потребують до 16 разового збільшення НБК ДЗ № 1 для знезараження.

Література

1. Donlan R.M. Biofilms on central venous catheters: is eradication possible? / R.M. Donlan // Bacterial biofilms. – 2008. – v.322. – p.133-161.
2. Льюис К. Персистирующие клетки и загадка выживания биопленок / К. Льюис // Биохимия. – 2005. – Т.70. – С. 327-336.
3. Громашевский Л.В. Избранные труды: в 3 томах / Громашевский Л.В. – К.: Здоровья, 1987. – Т.1. – С.71-81.
4. Морозова Н.С. Дезинфектологические аспекты проблемы борьбы с биопленкой / Н.С. Морозова, В.Ф. Мариевский // Профилактика медицина. – 2009. – № 2. – С.3-8.
5. Николаев Ю.А. Биопленка – «город микробов» или аналог многоклеточного организма / Ю.А. Николаев, В.К. Плакунов // Микробиология. – 2007. – Т. 76, №2. – С. 149-163.
6. Романова Ю.М. Способность к формированию биопленок в искусственных системах у различных штаммов *Salmonella typhimurium* / Ю.М. Романова, Н.В. Алексеева, Т.А. Смирнова [и др.] // Микробиология. – 2007. – №4. – С. 38-42.
7. Смирнова Т.А. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок / Т.А. Смирнова, Л.В. Диденко, Ю.М. Романова // Микробиология. – 2010. – Т.79, №4. – С.435-446.
8. Ширококов В.П. Медична мікробіологія, вірусологія, імунологія (підручник) / В.П. Ширококов, Н.О. Виноград та інші // – Вінниця: Нова книга. – 2011, -951 с.

Реферат

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ САЛЬМОНЕЛЛ В БИОПЛЕНКАХ К ДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКИХ ДЕЗИНФЕКТАНТОВ
Мариевский В.Ф., Бубало В.А.

Ключевые слова: биопленка, сальмонелла, дезинфектанты.

Основной задачей дезинфекции в системе противомикробных мероприятий является разрыв механизма передачи возбудителя инфекции, а значит и распространения его путем влияния на тот или иной фактор передачи. При разработке и планировании дезинфекционных мероприятий особое внимание необходимо уделять биологическим особенностям самого объекта дезинфекционного влияния – микроорганизма или паразита. Особенно важным является способность отдельных микроорганизмов образовывать биопленки. Микроорганизмы в биопленках существуют и ведут себя не так, как в культуральных средах. Для исследования были использованы 3 дезинфекционные средства, которые зарегистрированы к использованию в Украине. Опыты проводились на 135 штаммах сальмонелл, как музейных, так и выделенных в ЛПУ Украины за последние 10 лет. Показано, что штаммы разных видов сальмонелл, как музейные, так и свежевыделенные от больных в ЛПУ, способны формировать бактериальные биопленки, но активность формирования биопленок разная. Дезинфекционные средства № 1 и № 3 основным действующим веществом которых является четвертинное амониевое соединение и полигексаметиленгуанидин гидрохлорид способны обеззараживать сформированные планшетные биопленки сальмонелл при 4 - 8,85 разовом увеличении минимальной бактерицидной концентрации, определенной для суспензивных клеток штаммов сальмонелл. Биопленки сальмонелл, сформированные на поливиниловых и резиновых носителях требуют до 16 кратного увеличения МБК ДЗ № 1 для обеззараживания.

Summary

DETECTION OF SENSITIVITY DEMONSTRATED BY SALMONELLAS FOUND IN BIOFILMS TO CHEMICAL DISINFECTANTS

Marievsky V.F.y, Bubalo V.A.

Key words: biofilms, Salmonella, disinfectants.

Disinfection measures are recognized as one of the most influential in preventing infectious diseases and epidemic outbreaks. Their goal is to maximize disinfection effect towards potential pathogens persisting in the environment. At the same time, in recent years more and more attention is paid to the changes in the biological properties of pathogens, the study of natural self-defense mechanism of a variety of factors, including the action of disinfectants. In Ukraine the number of disinfectants (DMZ) is growing and is reaching several hundreds, although the effectiveness of disinfectants is not always adequate. Therefore it is especially important nowadays when we observe the increasing resistance of pathogens to many antimicrobials, including the chemical disinfectants. According to the data reported and the results of our researches we may suggest the resistance to infectious agents to disinfectants of different chemical groups is formed very quickly.

In addition, recently there have been data on such form of bacteria existence as biofilms. Biological researches focusing on biofilms have shown that they can be formed by bacteria of one species or several species of microorganisms. The vital activity of microorganisms in biofilms differs from that in the culture medium. Research data present little information about the effects produced by disinfectants on the microorganisms in bacterial biofilms. Therefore, to prevent the spread of intestinal infections, including salmonellosis, it is important to interrupt the mechanisms of pathogen transmission, and namely by implementing disinfection measures.

We have studied the activity of strains of Salmonella biofilm formation in the experimental conditions and determined the changes in sensitivity which Salmonella demonstrates in biofilms to certain groups of the most commonly used disinfectants in suspension. We used such disinfectants (DZ): DZ 1 used as a complex remedy that belongs to the class of quaternary ammonium compounds, and can be used for disinfection prior sterilization. DZ 2, which belongs to the class of chlorinated and can be used for disinfection with purification before sterilization. DZ 3 is a complex means which accommodates polyhexamethyleneguanidine hydrochloride as active substance and has a wide range of applications.

All products are registered for use in Ukraine and are widely used in practice. The research was conducted on 135 strains of Salmonella, which we obtained from the Museum of pathogenic microorganisms to humans «Institute of Epidemiology and Infectious Diseases. LV Gromashevsky "NAS of Ukraine, Ukraine PSI isolated in the last 10 years. Bacterial cultures were grown on solid and liquid nutrient media of BioMerieux (France). The experimental bacterial biofilms were grown in plates by the Romanova method and on the rubber and PVC catheters, 28°C for 24 hours. The degree of biofilm formation was determined spectrophotometrically at a wavelength of 630 nm, in terms of the optical density, when compared with the control. Determination of biofilm absorbance for each strain was carried out in 6 repetitions. Sensitivity of Salmonella in biofilms to disinfectants was detected by the method we had developed to determine the sensitivity of microorganisms in biofilms to disinfectants of different chemical groups. The research was conducted on flat-bottomed immunological plates. Determination of the ability of the test Salmonella strains to form biofilm showed that all strains of Salmonella were able to form biofilms, but biofilm formation activity was different and indicator of optical density units varied in the range from $0,14 \pm 0,01$ to $1,09 \pm 0,04$, indirectly indicating tested the ability of Salmonella strains to form biofilm. We have identified changes in the sensitivity of Salmonella biofilms to some groups most commonly used disinfectants in suspension as comparison with the Salmonella in the experimental conditions. Disinfection with a few new means can disinfect Salmonella biofilm formed at least 4 - 8,85 fold increased bactericidal concentrations determined for suspension cell strains of Salmonella.

УДК 616.379 – 008.64:577.114

Мешишен І.Ф., Кушнір О.Ю., Яремій І.М., Мешишен І.-С. В.

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ОКРЕМІ ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ З АЛОКСАНОВИМ ДІАБЕТОМ ЗА УМОВ ЦІЛОДОБОВОЇ ТЕМРЯВИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

В статті показано, що у щурів, які перебували за умов цілодобової темряви, вміст відновленого глутатіону (G-SH), активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та глутатіонпероксидази - в печінці були вищими порівняно з показниками інтактних щурів. Встановлено, що у діабетичних щурів за умов цілодобової темряви, порівняно з показниками інтактних тварин, відбувалися зміни рівня базальної глікемії, вмісту відновленого глутатіону (G-SH), активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та глутатіонпероксидази - в печінці. Виявлено, що за умов формування явного цукрового діабету в щурів відбувалося зростання рівня базальної глікемії та зниження вмісту відновленого глутатіону (G-SH), активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази і глутатіонпероксидази - в печінці. Проаналізований ріст вмісту відновленого глутатіону (G-SH), активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та глутатіонпероксидази - в печінці щурів з латентним діабетом (стан нормоглікемії) порівняно з відповідними показниками інтактних тварин. Уведення діабетичним щурам мелатоніну з розрахунку 10 мг/кг маси впродовж 7-ми днів сприяло нормалізації вище зазначених показників.

Ключові слова: мелатонін, алоксановий діабет, глутатіонова система, печінка, щури.

Стаття є фрагментом планової науково-дослідницької роботи кафедри медичної біології, генетики та гістології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці) «Участь структур головного мозку й ендокринних залоз у формуванні циркадіанних ритмів та часовій організації фізіологічних функцій органів у ссавців» (державна реєстрація № 0109U003912).

Вступ

У людей спостерігається різниця між рівнями синтезу та секреції денного та нічного мелатоніну [14].

Відомо, що екзогенний мелатонін захищає цільові органи за умов діабетичного статусу. Адже експериментальний стрептозотоциновий діабет призводить до зниження рівнів мелатоніну в підшлунковій залозі. Уміст кортикостероїдів в плазмі крові збільшується в діабетичних щурів, а їх щоденний профіль не є ритмічним. Таким чином, нижча амплітуда ритму мелатоніну в цільових органах, що індукується експериментальним ЦД, може спричинити десинхронізацію щоденних ритмів і знизити антиоксидантну ємність тканин [15]. У 2/3 пацієнтів із ЦД типу 1, незалежно від сезону року, величина мелатонін ніч / мелатонін день виявляється менше 1,0 і коливається від 0,4 до 0,7 [3].

Відомо, що пінеалектомія, так само як гіпофункція пінеальної залози зумовлена постійним освітленням, веде до зниження синтезу та секреції мелатоніну, що спричиняє порушення чутливості до інсуліну та зменшення експресії гену транспортеру глюкози GLUT4 [12, 14].

Оскільки активні радикали кисню опосередковують цитотоксичні та діабетогенні властивості алоксану і враховуючи, що мелатонін є ефективним перехоплювачем гідроксильних радикалів [4,9], встановлено, що мелатонін здатний захищати у щурів від алоксанпровокованого діабету і попереджувати, спричинені діабетом, зменшення функціонування антиоксидантної глутатіонової системи, а також знижувати рівень гідроксильних радикалів у кролів [6, 7, 13]. Мелатонін, як відомо [1], має як хронобіологічну, так і анти-

оксидантну дію.

Метою

З'ясувати вплив мелатоніну на рівень базальної глікемії (БГ), відновленого глутатіону (G-SH), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6фДГ) та глутатіонпероксидази (ГП) в печінці щурів з алоксановим цукровим діабетом (ЦД) за умов цілодобової темряви.

Матеріали та методи

Експерименти проведені на статевозрілих самцях безпородних білих щурів масою 0,18 - 0,20 кг. Алоксановий діабет [2], викликали шляхом введення щурам 5%-го розчину алоксану моногідрату внутрішньоочеревинно в дозі 170 мг/кг маси. Кров для дослідження відбирали з хвостової вени. Визначення рівня БГ проводили за допомогою приладу One Touch Ultra Easy (виробник "Johnson & Johnson", США). На третю (критичну) добу спостерігалась загибель $\approx 50\%$ діабетичних щурів. Дослідних тварин було розділено на групи: 1) контроль (щури, які перебували за умов штучного рівнодення) (С:Т=12:12); 2) щури, які перебували за умов цілодобової темряви (С:Т=0:24); 3) щури з явним ЦД (БГ $\geq 8,0$ ммоль/л) (С:Т=0:24); 4) щури з явним ЦД, яким з 5-ої доби після введення алоксану впродовж 7-ми діб $0,8^{00}$ внутрішньоочеревинно вводили мелатонін з розрахунку 10 мг/кг маси (С:Т=0:24); 5) щури з латентним ЦД (БГ $\leq 6,9$ ммоль/л) (С:Т=0:24); 6) щури з латентним ЦД, яким аналогічно вводили мелатонін (С:Т=0:24). Тварин забивали шляхом декапітації на 12-ту добу від початку експерименту у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Ки-

їв, 2000), що узгоджується з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. У супернатанті, отриманому після центрифугування 5%-го гомогенату печінки при 900g, визначали активності ферментів за стандартними методиками [8, 10].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за Стьюдентом. Для визначення адекватного методу статистичної оцінки середньої різниці між групами дослідження проведена попередня перевірка розподілу величин у вибірках. Згідно критерію Shapiro-Wilk, який використовують з метою оцінки нормальності розподілу у вибірках об'ємом $n \leq 50$, для всіх вибірок не отримано даних про відхилення розподілу у вибірках від нормального ($p > 0,05$). Враховуючи

наведені дані, застосування критерію Стьюдента вважали достатнім для отримання валідних висновків. Для підвищення надійності висновків паралельно використали непараметричний критерій порівняння Mann-Whitney (Манні-Вітні), який показав подібні результати до обрахунків за допомогою критерію Стьюдента щодо величини p . Достатнім рівнем вірогідності розбіжностей вважали $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Згідно отриманих результатів (таблиця 1), введення мелатоніну впродовж 7-ми діб призвело до нормалізації рівня БГ в групі тварин із явним ЦД, що вказує на гіпоглікемізувальну дію останнього.

Таблиця 1
Рівень глюкози в капілярній крові діабетичних щурів за умов цілодобової темряви, ммоль/л ($\bar{x} \pm Sx$, $n=6$)

Показники	Групи	Рівень глюкози на 4-ту добу (до введення засобів корекції)	Рівень глюкози (на 12-ту добу після введення алоксану)
Контроль (С:Т=12:12)		5,3 \pm 0,33	5,4 \pm 0,51
Контроль (С:Т=0:24)		5,4 \pm 0,38	5,4 \pm 0,42
Явний цукровий діабет (С:Т=0:24)		12,4 \pm 1,54 ^a	14,7 \pm 2,73 ^a
Явний цукровий діабет + мелатонін, 10 мг/кг маси (С:Т=0:24)		12,8 \pm 0,86 ^a	5,6 \pm 1,24 ^{b,d}
Латентний цукровий діабет (С:Т=0:24)		5,3 \pm 0,25 ^b	5,7 \pm 0,56 ^b
Латентний цукровий діабет + мелатонін, 10 мг/кг маси (С:Т=0:24)		5,2 \pm 0,54 ^b	5,0 \pm 0,41 ^{b,c}

Примітка: 1. a, b, c, d - зміни вірогідні ($p \leq 0,05$). 2. a - стосовно контролю; b - стосовно явного цукрового діабету; c - стосовно латентного цукрового діабету; d - в межах групи стосовно 4-ї доби.

Таблиця 2
Вплив мелатоніну на окремі показники глутатионової системи печінки діабетичних щурів за умов цілодобової темряви ($\bar{x} \pm Sx$, $n=6$)

Показники	Групи	Глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа, нмоль / хвЧмг	Глутатіон відновлений, мкмоль/г тканини	Глутатіон пероксидаза, нмоль / хвЧмг
Контроль (С:Т=12:12)		6,6 \pm 0,18	7,1 \pm 0,42	152,8 \pm 12,4
Контроль (С:Т=0:24)		9,5 \pm 0,20 ^a	9,3 \pm 0,50 ^a	194,1 \pm 11,3 ^a
Явний цукровий діабет (С:Т=0:24)		5,0 \pm 0,38 ^a	5,3 \pm 0,17 ^a	122,2 \pm 8,0 ^a
Явний цукровий діабет + мелатонін (С:Т=0:24)		6,7 \pm 0,45 ^b	7,0 \pm 0,40 ^b	150,1 \pm 7,24 ^b
Латентний цукровий діабет (С:Т=0:24)		13,8 \pm 0,42 ^{a,b}	9,7 \pm 0,42 ^{a,b}	188,0 \pm 11,0 ^{a,b}
Латентний цукровий діабет + мелатонін (С:Т=0:24)		7,0 \pm 0,15 ^{b,c}	7,0 \pm 0,32 ^{b,c}	150,0 \pm 6,0 ^{b,c}

Примітка: 1. a, b, c - зміни вірогідні ($p \leq 0,05$). 2. a - стосовно контролю; b - стосовно явного цукрового діабету; c - стосовно латентного діабету.

У щурів (таблиця 2), які перебували за умов цілодобової темряви, вміст G-SH, активність Г-6-фДГ та ГП були відповідно на 31%, 44% та 27% вищими порівняно з контролем (С:Т=12:12). Відомий [5, 11] стимулювальний вплив ендогенного мелатоніну (гіперпродукція ендогенного мелатоніну за умов постійної темряви) на експресію мРНК часових генів Clock, Per-1, активність Г-6-фДГ і секрецію лептину.

В печінці щурів з явним ЦД відбулося зниження вмісту G-SH на 25% порівняно з показниками контролю. Зниження вмісту G-SH у щурів із явним ЦД, найімовірніше, зумовлене посиленням його використання для знешкодження в тканинах надлишку активних форм кисню, які утворюються в умовах гіперглікемії.

Активність Г-6-фДГ в крові щурів з явним ЦД була на 25% нижчою ніж в контролі. Зниження активності Г-6-фДГ при явному ЦД, ймовірно, пов'язано із: зменшенням кількості глюкози у клітині, зниженням активності гексокінази і глікогенсинтази, які забезпечують утворення Г-6-Ф, а також з абсолютним дефіцитом інсуліну (інсулін активує Г-6-фДГ). Дефіцит НАДФН₂ при ЦД розвивається також і внаслідок підсилення його витрат при активації поліолового шляху метаболізму глюкози [3].

Не виключено також, що за умов формування алоксанового ЦД у щурів пригнічується біосинтез глутатіону. Активність ГП, яка використовує глутатіон, відновлений для знешкодження пероксиду водню й інших гідропероксидів, при цьому

була на 20% нижчою, ніж в щурів контролі.

Підвищення вмісту G – SH (на 37% порівняно з показниками контролю) у щурів з латентним ЦД ймовірно відбувається за рахунок його посиленої регенерації з окисненої форми. У печінці щурів з латентним ЦД активності Г-6-фДГ і ГП були на 110% і 20% вищими ніж відповідні показники у контрольних тварин (С:Т=12:12). Підвищення активності Г-6-фДГ при ЦД типу 1 із збереженою нормоглікемією, ймовірно, є компенсаторною реакцією організму, спрямованою на зменшення активних радикалів оксигену (АРО), оскільки відновні еквіваленти НАДФН₂, які утворюються в цій реакції, використовуються для регенерації відновленого глутатіону з окисненої форми під дією НАДФН-залежної глутатіонредуктази. Відновлений глутатіон знешкоджує АРО як безпосередньо, так і через глутатіонпероксидазу.

Уведення діабетичним тваринам мелатоніну сприяло нормалізації всіх досліджуваних показників крові щурів. Таке підвищення під впливом мелатоніну активності Г-6-фДГ у печінці щурів може бути зумовлено як збільшенням кількості субстрату для Г-6-фДГ (стимулювання надходження глюкози у клітини та її фосфорилювання), так і прямою дією [11].

Висновок

Отже, за умов явного та латентного цукрового діабету на фоні постійної темряви екзогенний мелатонін нормалізує активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази і глутатіонпероксидази, що супроводжується підвищенням в печінці щурів з явним цукровим діабетом вмісту відновленого глутатіону – одного з основних ендогенних антиоксидантів.

Література

1. Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова. – М.: ИД Мед-практика – М., 2004. – 524 с.
2. Пальчикова Н.А. Особенности течения экспериментального сахарного диабета при введении в рацион животных природного инсулинового комплекса / Н.А. Пальчикова, Ю.В. Лутов, Л.А. Обухова [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2007. – Т. 124, № 2. – С. 114-118.
3. Турчина С.И. Характер продукции мелатонина у подростков, больных сахарным диабетом / С.И. Турчина, Е.А. Будрейко // Проблемы эндокринной патологии. – 2008. – № 1. – С. 31-37.
4. Noyan T. Antioxidant effects of Pentoxifylline and melatonin in alloxan-induced diabetic mice / T. Noyan, A. Sadik Yalcinkaya, M. Ramazan Şekeroğlu [et al.] // Turkish Journal of Biochemistry. – 2004. – V. 29, № 4. – P. 268-272.
5. Herichova I. Effect of streptozotocin-induced diabetes on daily expression of per2 and dbp in the heart and liver and melatonin rhythm in the pineal gland of Wistar rats / I. Herichova, M. Zeman, K. Stebelova [et al.] // Molecular and Cellular Biology. – 2005. – V. 270. – P. 223-229.
6. Armagan A. Effects of melatonin on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rat testis / A. Armagan, E. Uz, H.R. Yilmaz [et al.] // Asian Journal of Andrology. – 2006. – V. 8, № 5. – P. 595-600.
7. Guven A. Effects of melatonin on streptozotocin-induced diabetic liver injury in rats / A. Guven, O. Yavuz, M. Cam [et al.] // Acta Histochemica. – 2006. – V. 108, № 2. – P. 85-93.
8. Gerush I.V. Stan peroksydnogo oksylenna lipidiv i aktivnost fermentiv antioksidantnoji systemy pechinky za umov gostrogo hepatitu ta dii nastojky Echinacea Purpurea / I.V. Gerush // Clin.Pharm. – 2001. – V. 5, №4. – P. 49-52.
9. Klepac N. Effects of melatonin on plasma oxidative stress in rats with streptozotocin induced diabetes / N. Klepac, Z. Rudes, R. Klepac // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2006. – V. 60. – P. 32-35.
10. Mannervick B. Glutathione peroxidase / B. Mannervick // Methods Enzymol. – 1985. – № 113. – P. 490-495.
11. Alonso-Vale M.I. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes / M.I. Alonso-Vale, S. Andreotti, P.Y. Mukai [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2008. – V. 45, №4. – P. 422-429.
12. Peschke E. Melatonin and type 2 diabetes - a possible link? / E. Peschke, I. Stumpf, I. Bazwinsky [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2007. – V. 42, № 4. – P. 350-358.
13. Winiarska K. Melatonin attenuates diabetes-induced oxidative stress in rabbits / K.Winiarska, T. Fraczyk, D. Malinska [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2006. – V. 40, № 2. – P. 168-176.
14. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes / E. Peschke // Journal of Pineal Research. – 2008. – V. 44. – P. 26-40.
15. Stebelova K. Diabetes induces changes in melatonin concentrations in peripheral tissues of rat / K. Stebelova, I. Herichova, M. Zeman // Neuroendocrinology Letters. – 2007. – V. 28, № 2. – P. 159-165.

Реферат

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ПЕЧЕНИ КРЫС С АЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ В УСЛОВИЯХ КРУГЛОСУТОЧНОЙ ТЬМЫ

Мешишен И.Ф., Кушнир А.Ю., Яремий И.Н., Мешишен И.-С. В.

Ключевые слова: мелатонин, аллоксановый диабет, глутатионовая система, печень, крысы.

В статье показано, что у крыс, которые находились в условиях круглосуточной тьмы, уровень восстановленного глутатона (G-SH), активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионпероксидазы - в печени были выше в сравнении с показателями интактных крыс. Установлено, что у диабетических крыс в условиях круглосуточной тьмы, в сравнении с показателями интактных крыс, происходили изменения уровня базальной гликемии, уровня восстановленного глутатона (G-SH), активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионпероксидазы - в печени. Определено, что в условиях формирования явного сахарного диабета у крыс происходил рост уровня базальной гликемии и снижение концентрации восстановленного глутатона (G-SH), активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионпероксидазы - в печени. Проанализированы рост концентрации восстановленного глутатона (G-SH), активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионпероксидазы - в печени крыс с латентным диабетом (состояние нормогликемии) в сравнении с показателями интактных крыс. Введение диабетическим крысам мелатонина из расчета 10 мг/кг массы на протяжении 7-ми дней способствовало нормализации выше указанных показателей.

Summary

EFFECT OF MELATONIN ON SOME INDICATORS OF ANTIOXIDANT PROTECTION IN LIVER OF RATS WITH ALLOXAN-INDUCED DIABETES IN TWENTY-FOUR-HOUR DARKNESS

Meshchysheh I.F., Kushnir O.Yu., Yaremii I.M., Meshchysheh I.S.V.

Key words: melatonin, alloxan-induced diabetes, glutathione system, liver, rats.

Melatonin production is inhibited when there is an increase in the light received by the retina while production is stimulated when there is a decrease in the light received by the retina (darkness stimulates production). Hence, during evenings, as the light received by the retina reduces melatonin production sets in, this evening onset is called the dim-light melatonin onset (DLMO). Being exposed to bright lights in the evening or too little light during the day can disrupt the body normal melatonin cycles. For example, jet lag, shift work, and poor vision can disrupt melatonin cycles. Most functions of melatonin are produced through activation of melatonin receptors, while other functions are carried out due to its pervasive and powerful antioxidant, with a particular role in protection of nuclear and mitochondrial DNA. It acts as a direct scavenger of OH[•], O₂[•], and NO. Oxidative stress plays a pivotal role in the development of diabetes complications, both microvascular and cardiovascular. The increase in glycoxidation and lipoxidation products in plasma and tissue proteins suggests that oxidative stress is increased in diabetes.

The aim was to determine the influence of melatonin on basal levels of glucose, reduced glutathione (GSH), activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), glutathione peroxidase (GPx) in the liver of alloxan diabetic rats.

Material and methods. The experiments were carried out on sexually mature male albino, not thoroughbred rats with the body mass – 0,18 – 0,20 kg. The animals were kept in a vivarium under the conditions of natural lighting at a constant temperature, air humidity and free access to water and food. Alloxan diabetes was evoked via injecting the rats with a 5% solution of alloxan monohydrate intraperitoneally in a dose of 170 mg/kg following a 24 hour period of fasting. The melatonin preparation was used in the research (the manufacturer – “Sigma”, USA). The animals were divided into 4 subgroups: 1) intact rats - artificial equinox (Light : Darkness = 12:12); 2) the control group (constant darkness) (L:D = 0:24); 3) alloxan diabetic rats (L:D = 0:24); 4) alloxan diabetic animals which were introduced the melatonin preparation intraperitoneally in a dose of 10 mg/kg at 8 a. m. daily during 7 days starting with a 5-th 24 hour period after the injection of alloxan (L:D = 0:24). Blood was taken from the tail vein evaluate the basal glycemia (BG) level with the use of One Touch Ultra (LifeScan, USA). On the third (critical) day the death of a part (50%) of the alloxan diabetic animals was observed. Rats were sacrificed at the twelfth day of the experiment accordance with the ethical treatment of animals.

Results. The introduction of melatonin during 7 days was conducive to a normalization of the level of BG in the group of animals with overt diabetes and a decrease of the BG level in the animals with occult diabetes, indicating a hypoglycemic action of the melatonin preparation. In rats that were under conditions of darkness content of G-SH, the activity of G6PD and GPx were respectively 31%, 44% and 27% higher compared with the control. A reliable decrease of the content of G-SH by 25% occurred in the liver of the rats with overt DM, whereas a reliable increase of this particular index by 37% was observed in the animals with occult DM in comparison with the indices of intact animals and that conforms to bibliographical findings. Activity of G6PD and GPx in the liver of rats with overt diabetes was on 25% and 20% respectively lower than in intact rats. Increased content of GSH in rats with latent diabetes is probably induced by enhanced regeneration of the oxidized form. In the blood of rats of this group activity of G6PD, GPx was on 110% and 20% respectively higher than in intact ones. The administration of the melatonin preparation induced a normalization of the index in question in the alloxan diabetic animals of both groups.

Conclusion. Thus, the introduction of melatonin during 7 days under condition of constant darkness to alloxan diabetic rats is conducive to a decrease in them of the level of BG as well as – a stabilization of the indices of the body's antioxidant defense disturbed under the conditions of an absolute deficit of insulin.

УДК 616.5–001.17–085.454.1–074–092.9:54–76

Миронченко С. И., Звягинцева Т. В., Желнин Е. В., Кривошапка А. В.

НАРУШЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕЖФАЗНОЙ ТЕНЗИОРЕОМЕТРИИ КРОВИ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ДЕЙСТВИИ НА КОЖУ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Харьковский национальный медицинский университет

Целью данной работы явилось изучение показателей межфазной тензиореометрии крови при действии УФ излучения на кожу морских свинок. Исследования проведены на 24 морских свинках, разделенных на 4 группы: интактные (1 группа); УФ-эритема (2 группа); УФ-эритема+мази: метилурациловая (3 группа) и мазь тиотриазолина (4 группа). УФ эритему вызывали облучением выбранного участка кожи УФ-лучами с помощью ртутно-кварцевой лампы в течение 2 минут. Группе 3 и 4 за 1 час до и через 2 часа после облучения на кожу наносили мази. Через 4 часа после облучения в коже и крови определяли уровень диеновых конъюгатов, ТБК-активных продуктов, активность супероксиддисмутазы и каталазы, показатели межфазной тензиореометрии крови. В группе 2 наблюдалась активация процессов ПОЛ, снижение активности АО-ферментов в коже и крови, повышение поверхностного натяжения при всех временах жизни поверхности, времени релаксации крови и снижение угла наклона кривой тензиограмм по сравнению с группой 1. Положительное влияние мази тиотриазолина на показатели прооксидантно-антиоксидантного равновесия, параметры межфазной тензиореометрии крови (снижение поверхностного натяжения при всех временах существования поверхности и времени релаксации крови, увеличение угла наклона кривых тензиограмм), превышало действие мази метилурациловой (уменьшение поверхностного натяжения только при малых временах существования поверхности и времени релаксации, увеличение угла наклона кривых тензиограмм).

Ключевые слова: межфазная тензиореометрия крови, ультрафиолетовое облучение кожи

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами – работа выполнена соответственно планам научно-исследовательской работы Харьковского национального медицинского университета «Механизмы и фармакологическая коррекция ультрафиолет-индуцированных повреждений кожи» (№ державної реєстрації 0113U002281).

Вступление

Реализация повреждающего действия ультрафиолетового облучения (УФО) на клеточные компоненты кожи связана с генерацией активных форм кислорода и активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне подавления антиоксидантной системы (АОС) [1, 12]. В результате этих процессов клеточные мембраны претерпевают структурно-функциональные изменения, приводящие к нарушению их барьерно-транспортной функции, что рассматривается как один из значимых механизмов нарушений, возникающих при ультрафиолет-индуцированных повреждениях кожи [11, 13].

В настоящее время о состоянии клеточных мембран судят по биохимическим показателям количественной оценки состояния ПОЛ-АОС. Наиболее информативными показателями считают продукты ПОЛ, выступающие в качестве катализаторов процесса, обеспечивающие его самоускоряющийся аутокаталитический характер, а также количество антиоксидантов разных типов, активность антиоксидантных ферментных систем [8].

Однако продукты ПОЛ не дают исчерпывающей информации о состоянии биомембран. Более достоверными представляются данные о процессах, происходящих в мембранах. Такие

данные можно получить, используя методы электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) и хемилюминесценции (ХЛ). Однако эти методы недостаточно чувствительны, поэтому требуют применения «спиновых ловушек» (ЭПР) или «активаторов свечения» (ХЛ). При этом регистрируется совокупная способность к окислению компонентов живой системы, а не интенсивность протекающего в этой системе процесса ПОЛ [2, 3]. Кроме того, биохимические методы часто требуют специального оборудования и дорогостоящих реактивов, а также предполагают длительную предварительную подготовку исследуемых биологических жидкостей [7]. Более достоверными представляются данные о процессах, происходящих в мембранах.

Интегральную оценку степени окисленности липидов, характеризующую процессы, протекающие на границе фаз в дисперсных системах биологических жидкостей и на клеточных мембранах, дает метод динамической межфазной тензиометрии. В состав биологических жидкостей (кровь, моча и др.) входят многие низко- и высокомолекулярные поверхностно-активные вещества (ПАВ), способные адсорбироваться на жидких границах раздела фаз и таким образом изменять поверхностное (межфазное) натяжение (ПН), ускорять или замедлять процессы пе-

реноса вещества и энергии через биологические мембраны [5,6]. Поэтому даже незначительные колебания ПАВ в результате повреждения клеточных мембран, сопровождающиеся изменением качественного и количественного состава сыворотки крови (белков, липидов, продуктов ПОЛ) влияют на межфазное натяжение и реологические свойства крови. Преимуществами метода являются высокая скорость выполнения анализа, дешевизна, полная автоматизация измерений и компьютерная обработка информации, использование малого объема крови [5]. Поэтому для контроля за состоянием клеточных мембран при местных повреждениях кожи, индуцированных УФ излучением, возможно использовать метод межфазной тензиореометрии крови, а восстанавливать нарушенные физико-химические свойства данной биологической жидкости при вышеуказанной патологии возможно использование лекарственных средств с фотопротекторным действием [9].

Цель

Изучение показателей межфазной тензиореометрии крови при воздействии ультрафиолетового излучения на кожу морских свинок и возможности фармакологической коррекции выявленных нарушений.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на 24 морских свинках-альбиносах массой 655-765 г, распределенных на 4 группы: 1 группа – интактные ($n=6$); 2 группа – животные, подвергшиеся локальному УФО, контроль ($n=6$); 3 группа – животные, которым наносили мазь метилурациловую до и после УФО ($n=6$); 4 группа – животные, которым наносили мазь тиотриазолина до и после УФО ($n=6$). Ультрафиолетовую (УФ) эритему вызывали облучением выбранного участка кожи УФ-лучами с помощью ртутно-кварцевой лампы, помещенной на расстоянии 10 см от животного, в течение 2 минут (интенсивность излучения $25,8 \text{ Вт/м}^2$). При этом участок кожи экранировался круглой пластинкой с тремя отверстиями диаметром 6 мм. Степень реакции оценивали через 1, 2 и 4 часа после облучения в баллах для каждого пятна: 0 – отсутствие эритемы, 1 – слабая эритема, 2 – четко выраженная эритема. Суммировали интенсивность 3-х пятен [10].

Исследуемые мази наносили на кожу животных за 1 час до и через 2 часа после облучения. Через 4 часа после облучения животных всех групп выводили из эксперимента с соблюдением требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных. Интенсивность ПОЛ

изучали по содержанию продуктов перекисидации – диеновых конъюгатов (ДК), ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), состояние АОС – по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (Кат) в сыворотке крови и коже [8]. В сыворотке крови также определяли показатели межфазной тензиометрии с помощью метода максимального давления в пузырьке на компьютерном тензиометре "MPT2-Lauda" (Германия). Результаты ПН предоставляли в виде тензиограмм (кривых зависимости ПН от времени t), на которых автоматически отмечаются точки, соответствующие $t=0,01 \text{ с}$ ($y_{0,01}$) и $t=1 \text{ с}$ (y_1), $t=100 \text{ с}$ (y_{100}). Кроме того, подсчитывали угол наклона кривой тензиограмм (μ) в координатах t^S . Для изучения ПН крови при длительном времени жизни поверхности ($t \rightarrow \infty$) – y_∞ использовали метод висящей капли (компьютерный тензиореометр ADSA, Канада). Оценивали также параметры реометрии – вязкоэластичность (e), время релаксации (ϕ) и фазовый угол μ между амплитудным значением деформации [5].

Результаты исследований обрабатывали стандартными методами вариационной статистики [4].

Результаты исследования и их обсуждение

При местном УФО кожи у животных 2 группы через 1 час после облучения эритема развивалась у 50 % животных (суммарная эритема 1,2 балла), через 2 часа – у 67 % животных суммарная эритема составляла 2,2 балла. Через 4 часа после облучения суммарная интенсивность 3-х пятен возрастает, составляя 5,7 баллов. Эритема развивалась у 100 % животных. Лечебно-профилактическое применение мази метилурациловой и мази тиотриазолина предупреждало развитие эритемы через 1 час после облучения. Спустя 2 часа эритема возникала у 67 % животных 3 группы и у 50 % животных 4 группы, при этом суммарная интенсивность 3-х пятен составляла 1,3 и 0,6 бала соответственно. Через 4 часа после облучения в группе 3 наблюдалось снижение гиперемии на 47 % (суммарная эритема 3 балла), группе 4 – на 56 % (суммарная эритема 2,5 балла) в сравнении с группой 2.

Исследование процессов ПОЛ показало, что местное ультрафиолетовое облучение вызывает их активацию в коже (ДК в 2,2 раза, ТБК-АП в 1,2 раза) и в крови (ДК в 2,2 раза, ТБК-АП в 1,3 раза) по сравнению с интактными животными (табл. 1).

Параллельное исследование АОС выявило уменьшение активности СОД в коже на 32 % и в крови на 19,3% (табл. 2).

Таблица 1
Показатели перекисного окисления липидов в коже и крови морских свинок через 4 часа после локального УФ-облучения ($M \pm m$)

Группа животных	Кожа		Кровь	
	ДК, мкмоль/г	ТБК-АП, нмоль/г	ДК, мкмоль/л	ТБК-АП, нмоль/л
Группа 1 (интактные)	24,00±0,89	5,29±0,19	45,72±4,58	4,57±0,19
Группа 2 (УФ-эритема)	52,54±1,51 ^{###}	6,46±0,31 [#]	100,50±4,13 ^{###}	5,86±0,43 [#]
Группа 3 (УФ-эритема+мазь метилурациловая)	63,81±6,12	6,17±0,21	44,75±4,20 ^{***}	6,27±0,36
Группа 4 (УФ-эритема+Мазь тиотриазолина)	57,81±1,81	5,70±0,19	54,66±3,23 ^{***}	5,96±0,19

Здесь и в табл. 3: 1. Достоверность различий по сравнению с интактными животными (# – $p \leq 0,05$; ## – $p \leq 0,01$; ### – $p \leq 0,001$) 2. Достоверность различий по сравнению с группой без лечения (* – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$)

Таблица 2
Активность ферментов АОС в коже и крови морских свинок, через 4 часа после локального УФ-облучения ($M \pm m$)

Группа животных	Кожа		Кровь	
	СОД, усл. ед.	КАТ, усл. ед.	СОД, усл. ед.	КАТ, усл. ед.
Группа 1 (интактные)	5,64±0,11	4,53±0,18	9,42±0,10	5,38±0,19
Группа 2 (УФ-эритема)	3,83±0,10 ^{###}	3,86±0,12	7,60±0,26 [#]	4,91±0,25
Группа 3 (УФ-эритема+мазь метилурациловая)	4,69±0,15 ^{**}	3,76±0,32	5,18±0,17 ^{**}	3,87±0,10 ^{**}
Группа 4 (УФ-эритема+Мазь тиотриазолина)	4,76±0,27 ^{**}	4,96±0,19 ^{^^}	6,16±0,79	5,26±0,31 [^]

1. Достоверность различий по сравнению с интактными животными (# – $p \leq 0,05$; ## – $p \leq 0,01$; ### – $p \leq 0,001$);
2. Достоверность различий по сравнению с группой без лечения (* – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$)
3. Достоверность различий по сравнению с группой, получавшей мазь метилурациловую (^ – $p \leq 0,05$; ^^ – $p \leq 0,01$; ^^ – $p \leq 0,001$)

Использование мази метилурациловой приводило к снижению только уровня ДК на 55,6 % в крови (табл. 1). Состояние АОС характеризуется повышением активности СОД на 22,5 % в коже на фоне резкого истощения АО-ферментов в крови относительно контроля (СОД на 31,8 %, КАТ на 21,4%) (табл. 2). Под влиянием мази тиотриазолина отмечалось снижение процессов перекисидации, подобное действию мази метилурациловой, что проявлялось в снижении первичных продуктов (ДК на 45,6%) ПОЛ в крови

(табл. 1). Однако при этом возрастала активность СОД на 24,3% и КАТ на 28,5 % в коже. Активность КАТ в коже была выше, чем у животных 3 группы. В крови активность АО-энзимов не отличалась от таковой в контроле, но активность КАТ превышала этот показатель в группе 3 (табл. 2).

Развитие патологического процесса при локальном УФО, сопровождающееся поражением клеточной мембраны, отражалось в показателях межфазной тензиометрии и реометрии (табл. 3).

Таблица 3
Показатели межфазной тензиометрии и реометрии крови морских свинок через 4 часа после локального УФ-облучения ($M \pm m$)

Показатели межфазной тензио-реометрии	Группы животных			
	Группа 1 (интактные)	Группа 2 (УФ-эритема)	Группа 3 (УФ-эритема+мазь метилурациловая)	Группа 4 (УФ-эритема+Мазь тиотриазолина)
$y_{0,01}$, мН/м	71,84±0,33	75,49±0,23 ^{##}	71,52±1,12 ^{***}	71,76±0,66 ^{**}
y_1 , мН/м	65,90±0,44	68,81±0,38 ^{##}	66,54±0,85	64,42±0,62 ^{**}
y_{100} , мН/м	55,22±0,28	58,95±0,18 ^{##}	56,65±0,67	55,03±0,56 ^{***}
y_{∞} , мН/м	45,61±0,23	44,76±1,02	44,06±0,86	45,69±0,69
λ , мН/м ⁻¹ сек ^{1/2}	18,46±1,06	11,51±0,38 ^{###}	16,73±0,87 ^{***}	15,55±0,47 ^{**}
μ , мН/м ⁻¹ сек ^{1/2}	136,80±8,30	121,92±9,06	182,05±18,11	130,91±5,22
ϕ , сек	187,01±6,11	232,80±3,35 [#]	179,16±12,00 ^{**}	164,70±10,76 ^{***}
e , мН/м	33,57±1,50	25,35±2,29	30,05±1,09	28,73±1,54

В группе 2 наблюдались выраженные изменения динамических межфазных тензиограмм крови, проявляющиеся достоверным повышением поверхностного натяжения при коротких $y_{0,01}$ (75,49±0,23 мН/м), средних y_1 (68,81±0,38 мН/м) и длинных временах жизни поверхности y_{100} (58,95±0,18 мН/м) в сравнении с интактными животными, тогда как y_{∞} не изменялся

Также снижался угол наклона кривой тензиограмм λ на 37,6 % и увеличивалось время релаксации крови ϕ на 24,5 % относительно животных 1 группы (табл.3).

Применение метилурациловой мази (группа

3) приводило к снижению ПН при $t=0,01$ с ($y_{0,01}$), времени релаксации ϕ на 23 % и повышению угла наклона кривой λ на 45,4 % в сравнении с контролем (табл. 3).

Все показатели ПН в группе 4 были достоверно ниже, чем в контроле. При этом они составляли $y_{0,01}$ (71,76±0,66 мН/м), y_1 (64,42±0,62 мН/м), и y_{100} (55,03±0,56 мН/м). Также наблюдалось достоверное увеличение угла наклона кривой λ на 35 % и снижение времени релаксации крови ϕ на 29,3 % относительно животных 2 группы (табл.3).

Выводы

Таким образом, локальное УФО кожи сопровождается поражением клеточной мембраны, подтверждаемым не только нарушением прооксидантно-антиоксидантного равновесия, но и показателями межфазной тензиореометрии. Показатели динамического поверхностного натяжения в зоне малых, средних и длинных времен жизни поверхности и время релаксации крови у облученных животных существенно превышали аналогичные параметры, а угол наклона кривых тензиограмм был ниже такового у интактных животных. Защитное влияние мази тиотриазолина на клеточные мембраны кожи от повреждающего действия ультрафиолетового облучения по показателям межфазной тензиореометрии крови превышало действие мази метилурациловой.

Выявленные изменения показателей межфазной тензиореометрии крови обосновывают возможность их использования в качестве чувствительных интегральных критериев диагностики местных повреждений кожи, индуцированных действием ультрафиолетового излучения, и возможно других патологических процессов, сопровождающихся активацией ПОЛ, а также для мониторинга течения процесса и эффективности лечения.

Литература

1. Аравийская Е. Р. Ультрафиолет, его влияние на кожу. Современные принципы фотопротекции / Е. Р. Аравийская, Е. В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 2. – С. 14-17.
2. Блюменфельд Л. А. Электронный парамагнитный резонанс / Л. А. Блюменфельд, А. Н. Тихонов // Соросовский Образовательный Журнал. – 1997. – № 9. – С. 91-99.
3. Владимиров Ю. А. Свечение, сопровождающее биохимические реакции / Ю. А. Владимиров // Соросовский Образовательный Журнал. – 1999. – № 6. – С. 25-32.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
5. Динамическое поверхностное натяжение биологических жидкостей в медицине / [В. Н. Казаков, О. В. Синяченко, В. Б. Файнерман и др.]. – Донецк : Изд-во мед. Университета, 1997. – 296 с.
6. Казаков В. Н. Межфазная тензиометрия и реометрия биологических жидкостей в терапевтической практике / В. Н. Казаков, А. Ф. Возианов. – Донецк : Из-во государственного медицинского Университета им. М. Горького, 2000. – 180 с.
7. Коган В. Я. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов / В. Я. Коган, Д. М. Орлов. – М. : Итоги науки и техники, 1986. – Т. 18. – 134 с.
8. Методические аспекты изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов: Методические рекомендации для докторантов, аспирантов, магистров, исполнителей НИР / [Н. Г. Щербань, Т. В. Горбач, А.И. Мишура и др.]. – Харьков : ХГМУ, 2004. – 40 с.
9. Новоселов В. С. Место фотопротекторов в дерматологической практике / В. С. Новоселов, А. В. Новоселов, А. Е. Богадельникова // Дерматология. – 2008. – № 1. – С. 30-34.
10. Стефанов А. В. Биоскрининг. Лекарственные средства / Стефанов А. В. – К. : Авиценна, 1998. – 189 с.
11. Fisher G. J. The pathophysiology of aging-photo of the skin / G. J. Fisher // Cutis. – 2005. – V.75. – P. 5-8.
12. Pinnell S. R. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection / S. R. Pinnell // Am. Acad. Dermatol. – 2003. – V.1. – P. 1-19.
13. Ichihashi M. UV-induced skin damage / M. Ichihashi, M. Ueda, A. Buiyento [et al.] // Toxicology. – 2003. – V. 189, № 1-2. – P. 21-39.

Реферат

ПОРУШЕННЯ ПОКАЗНИКІВ МІЖФАЗНОЇ ТЕНЗИОРЕОМЕТРІЇ КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ ДІЇ НА ШКІРУ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ І ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ

Миронченко С. І., Звягінцева Т. В., Желнін Э. В., Кривошапка А. В.

Ключові слова: міжфазна тензиореометрія крові, ультрафіолетове опромінення шкіри

Метою даної роботи з'явилось вивчення показників міжфазної тензиореометрії крові при дії ультрафіолетового випромінювання на шкіру морських свинок. Тварини були розділені на 4 групи: інтактні (1 група); Уф-еритема (2 група); УФ-еритема+мазі: метилурацилова (3 група) і мазь тиотриазолина (4 група). Ультрафіолетову еритему викликали опроміненням поголеної ділянки шкіри ультрафіолетовими променями за допомогою ртутно-кварцової лампи протягом 2 хвилин. Групі 3 і 4 за 1 годину до та через 2 години після опромінення на шкіру наносили мазі. Через 4 години після опромінення в шкірі і крові визначали рівень дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів, активність супероксидісмутази і каталази, показники міжфазної тензиореометрії крові. У групі 2 спостерігалася активація процесів ПОЛ, зниження активності АО-ферментів в шкірі і крові, підвищення поверхневого натягнення при всіх часах життя поверхні, часу релаксації крові і зниження кута нахилу кривої тензиограм в порівнянні з групою 1. Позитивний вплив мазі тиотриазолина на показники прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, параметри міжфазної тензиореометрії крові (зниження поверхневого натягнення при всіх часах існування поверхні і часу релаксації крові, збільшення кута нахилу кривих тензиограм) перевищував дію мазі метилурацилової (зменшення поверхневого натягнення лише при малих часах існування поверхні і часу релаксації, збільшення кута нахилу кривих тензиограм).

Summary

DISTURBANCES OF INTERPHASE TENSIOmetry INDICES IN BLOOD OF GUINEA PIGS EXPOSED TO SKIN UV-IRRADIATION AND THEIR PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Mironchenko S.I., Zvyagintseva T.V., Ye. V. Zhelnin, A.V. Kryvoshapka

Keywords: interphase tensiometry of blood, ultraviolet irradiation of the skin.

Introduction. In the pathogenesis of disorders which occurs after ultraviolet - induced skin damages, the primary concern is the activation of lipid peroxidation in the course of antioxidant system depression. As a result of these processes, cell membranes undergo structural and functional changes, which lead to disruption of the barrier and transport functions. However, the products of lipid peroxidation do not provide comprehensive information about the state of biological membranes. Integrated assessment of the degree of oxidation of lipids, which characterizes the processes occurring at the interphase in dispersed systems of biological fluids and cell membranes, provides a method of dynamic interphase tensiometry.

Objective. The research was aimed to study of the interphase parameters of tensiometry of blood after UV-irradiation of the skin of guinea pigs and to develop the possibility of pharmacological correction of those affection.

Materials and Methods. Investigations were carried out on 24 guinea pigs, divided into 4 groups: intact (group 1) UV erythema (group 2) UV erythema + ointments: methyluracyl (group 3) and thiotriazoline ointment (group 4). UV-induced erythema we induced by exposure of UV light on shaved area of a skin using a mercury quartz lamp for 2 minutes. In groups 3 and 4 for 1 hour before and 2 hours after the exposure was applied ointments on the skin. The level of harmful action was assessed by the intensity and duration of skin erythema reaction. All groups of animals were euthanized according to the rules of bioethics. 4 hours after the exposure we determined the levels of diene conjugates, TBK-active products, the activity of superoxide dismutase and catalase in a skin and in peripheral blood. Also we determined the indicators of interphase tensiometry of blood: the dynamic surface tension at $t = 0,01$ a, $t = 1$, $t = 100$ s, $t \rightarrow \infty$, the angle of the curve tensiogram λ , the phase angle m , viscoelastic modulus, relaxation time. The results were processed by standard methods of variation statistics.

Results. Local ultraviolet irradiation of the skin of 2-nd guinea pigs group showed erythema, accompanied by activation of lipid peroxidation (increase of the DC, TBA- AP in the skin and blood), decreased activity of AO- enzymes (SOD in the skin and blood), changes in the dynamic interphase tensiogram of blood (increase of surface tension in the short, medium and long lifetimes of the surfaces, relaxation time and decrease of the angle of the slope of tensiogram). In animals of 3-rd group, the using of methyluracyl ointment reduced erythema intensity by 56%, the level of DC in the blood and increased the activity of SOD in a skin on the background of sharp depletion of AO- enzyme levels. Under the influence of methyluracyl ointment we noticed the decreasing of surface tension only in the area of short lifetimes of the surface, the relaxation time of the blood and the increasing the angle of the slope tensiogram. Thiotriazoline ointment reduces the intensity of ultraviolet erythema by 47 % in animals of 4-th group. Photoprotective effect of the drug is accompanied by the decreasing of peroxidation processes (blood DC) and activation of AO enzymes (SOD in the skin and CAT), reducing of surface tension of the blood in the areas of short, medium and long lifetime of the surface and the relaxation time of the blood on the background of angle of slope of the curve in the same time.

Conclusions. Local UV irradiation of the skin is accompanied by affection of the cell membrane that is proven by indicators of interphasel tensorheometry. The protective effect of Thiotriazoline ointment on the cell membranes of the skin from the damaging effects produced by ultraviolet irradiation according to indicators of the interphase tensorheometry of blood excel the effect of methyluracyl ointment.

УДК 591.437+616-092.9+616.379-008.64

Міський В.А.

ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ПАНКРЕАТИЧНИХ ОСТРІВЦІВ У ЩУРІВ 3-МІСЯЧНОГО ВІКУ ТА ЇХ ПЕРЕБУДОВА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ І-ТИПУ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

У дослідях на тваринах з використанням гістологічних та електронно - мікроскопічного методів дослідження вивчено особливості перебудови панкреатичних острівців у щурів 3-місячного віку на 14 добу перебігу експериментального цукрового. Встановлено, що при діабеті спостерігаються виражені зміни гемомікроциркуляторного русла і паренхіми панкреатичних острівців підшлункової залози, зокрема, на 18 % зменшується клітинний склад панкреатичних острівців, в основному за рахунок зменшення числа В-клітин, перебудова гемомікроциркуляторного русла острівців у щурів 3-місячного віку проявляються зменшенням діаметра просвіту мікросудин артеріальної частини ($p < 0,05$), збільшенням компонентів сполучної тканини в ділянці базальної мембрани і в оточенні мікросудин. Просвіт венозних структур гемомікроциркуляторного русла розширюється і переповнюється форменими елементами крові. Незважаючи на якісну перебудову існуючих ендокриноцитів ПО та адаптаційно - компенсаторні процеси, це призводить до розвитку ЦД із зростанням концентрації глюкози в крові до 20 ммоль / л.

Ключові слова: підшлункова залоза, гемомікроциркуляторне русло, панкреатичний острівцев.

Проблематика цукрового діабету (ЦД) в Україні обумовлена ранньою інвалідизацією та погіршенням соціальної адаптації хворих [2, 6], адже на сьогодні людство можна розділити на три великі групи: людей, які перехворіли на ЦД, адже кожні 10 секунд у світі через ЦД помирає одна людина [5, 7]; тих, хто хворіють на ЦД, – таких

наразі у світі налічується понад 170 млн; тих, хто захворіють на ЦД, адже відомо, що така ж кількість людей хворіє на ЦД, але не підозрює про це. Кожен 5-й є носієм обтяженої спадковості, з них хворіють лише 2-3%. В Україні уже зареєстровано понад 1 млн хворих на ЦД, ще 2-3 млн уже мають діабет у стадії розвитку, але не підоз-

зрюють про наявність цієї недуги. (<http://health-ua.com/articles/1492.html>). З кожним роком даний недуг молодшає.

Аналізуючи доступну нам літературу, можна стверджувати що питання перебігу експериментального ЦД, зокрема стану ендокринної частини підшлункової залози (ПЗ) щурів нестатевозрілого віку, є мало вивченим [3, 8]. Недостатню увагу дослідників привертають зміни кровоносних судин, мікро-, ультраструктурні зміни клітин панкреатичних островців (ПО) ПЗ на ранніх етапах онтогенезу, порушення функції яких і є причиною виникнення ЦД I-типу.

Мета роботи

Встановити особливості будови островцевого апарату підшлункової залози щурів 3-місячного віку, та їх перебудова на ранніх етапах розвитку експериментального цукрового діабету.

Матеріал та методи дослідження

Робота виконана на 20 білих щурах-самцях лінії Wistar масою 40-80г 3-місячного віку, що утримувались в стандартних умовах віварію з дотриманням всіх прийнятих правил. Для проведення експерименту тварин було поділено на дві групи: перша – інтактна (6 тварин), друга – експериментальна (14 тварин), у яких моделювали експериментальний ЦД [1, 4] із дослідженням структури та ланок гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР) ПО на 2-й, тиждень експерименту, із них 4 тварини послужили контролем.

Ультраструктурні особливості ПО вивчали під електронним мікроскопом ПЕМ-125 К з прискорюючою напругою 75 кВ. Мікрофотографування препаратів здійснювали на тринокулярному мік-

роскопі MC 300 (TXP) з підключеною Digital camera for microscope DCM 900 за допомогою програмного забезпечення Scope Photo.

Морфометрію здійснювали на мікропрепаратах за допомогою програми "BioVision 4" в автоматичному або ручному режимі із врахуванням збільшень об'єктів. Структурні зміни на кожному етапі дослідження аналізували в 50 полях зору на площі 0,1 мм² ПО. Отримані дані оцінювали за параметричними та непараметричними статистичними методами.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що ендокринна частина підшлункової залози 3-місячних щурів-самців лінії Вістар представлена ПО, які утворюються скупченням клітин, оточених тонкими прошарками сполучної тканини, що відмежовують їх від екзокринної частини залози. Такі островці мають переважно овальну або округлу форму та нерівні контури, середня кількість ПО на 1 мм² паренхіми складає $(13,58 \pm 0,42)$, а їх діаметр у тварин цієї вікової групи дорівнює $(39,5 \pm 0,49)$ мкм, площа складає $(6752,05 \pm 586,31)$ мкм².

Панкреатичні островці складаються з ендокринних клітин, які на гістологічних препаратах виглядають світлими на тлі темної екзокринної паренхіми. У цитоплазмі ендокринних клітин є добре розвинений білок-синтезуючий апарат до складу якого входять: комплекс Гольджі, гранулярна ендоплазматична сітка та секреторні гранули. За властивостями останніх ендокринні клітини поділяють на чотири основних різновиди: В-клітини, А-клітини, Д-клітини, РР-клітини (рис. 1).

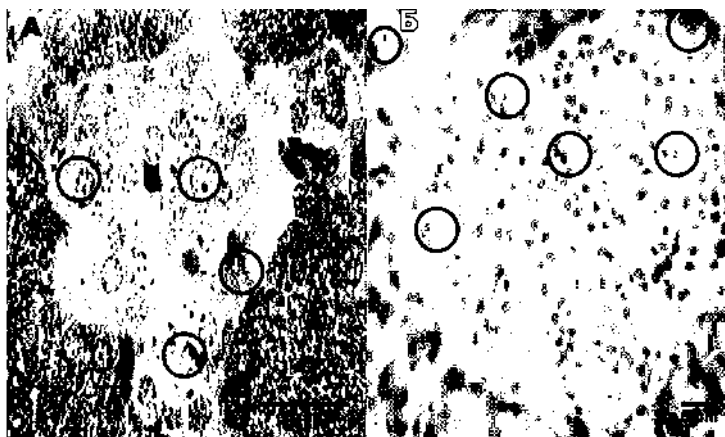


Рис. 1. Клітинний склад панкреатичного островця 3-місячного щура.

А) Напівтонкий зріз, забарвлення толуюдиновим синім. Б) Забарвлення гематоксилін-еозин.

1 - екзокриноцити; 2 - В-клітина; 3 - А-клітина; 4 - Д-клітина; 5 - капіляр вісцерального типу.

Основну масу ПО у щурів цього віку складають В-клітини, яких нараховується $27,4 \pm 0,57$ на 0,1 мм² (69,4 %). Вони здебільшого розташовуються у центрі ПО, оточуючи по ходу кровоносні судини. Ці клітини мають полігональну форму і є більш темними порівняно з іншими ендокриноцитами (див. рис. 1).

На ультраструктурному рівні в цитоплазмі В-клітин містяться численні секреторні гранули (СГ), які складаються з помірної електронно-оптичної щільності матрикса, мембрани та широкого світлого підмембранного обідка. Крім того, матрикс гранули розміщений дещо ексцентрично. Такі гранули за особливістю структурної

будови ми називатимемо в подальшому секреторні гранули В-типу.

Б-клітини становлять 25% від загальної кількості ендокринних клітин ПО ($9,8 \pm 0,37$) на $0,1 \text{ мм}^2$ і локалізуються, як правило, по периферії (див. рис. 1). Розміри їх менші, ніж у В-клітин, а ядра бідніші на гетерохроматин.

Д-клітин в острівцях щурів молодого віку нараховується ($0,25 \pm 0,13$) на $0,1 \text{ мм}^2$, вони мають зірчасту форму та розміщуються, переважно, на периферії острівця, хоча можуть зустрічатись і поміж В-клітинами.

РР-клітини мають полігональну форму, розміщуються, переважно, на периферії острівця поміж А-клітинами. Ці клітини характеризуються добре розвиненою гранулярною ендоплазматичною сіткою та дрібними СГ, розташованими вздовж плазмолем. Середня кількість цих клітин в ПО складає ($2,0 \pm 0,17$) на $0,1 \text{ мм}^2$, тобто, 51% від загальної кількості клітин острівця.

Кровообіг ПО ПЗ щурів здійснюється із спільних з екзокринною частиною джерел.

Артеріоли з середнім значенням діаметру ($27,2 \pm 0,34$) мкм беруть початок від артерій і розташовуються в прошарках сполучної тканини навколо острівців (рис. 2). Розгалужуючись, вони формують прекапіляри. Вивчаючи серійні напівтонкі зрізи ПО ПЗ щурів 3-місячного віку, ми відмітили, що судини, за морфологічними ознаками віднесені нами до прекапілярів, формують відкриті та закриті петлі, які оточують острівці і дають початок капілярам, які лежать поміж ендокриноцитами, анастомозують між собою і утворюють капілярну сітку.

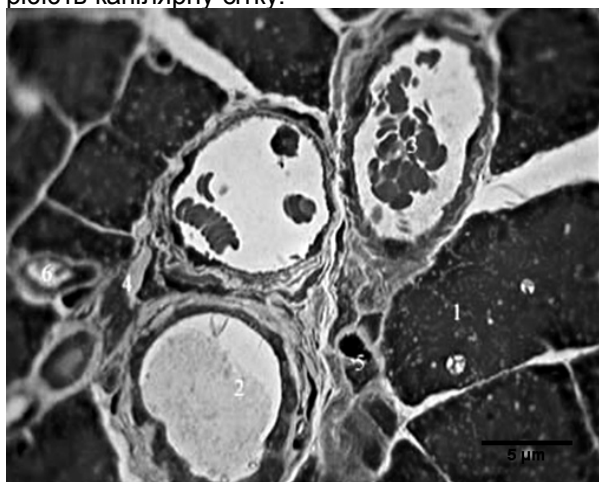


Рис. 2. Артеріола і вени в інтерстиції підшлункової залози 3-місячного щура.

Напівтонкий зріз, забарвлення толуїдиновим синім.

1 - екзокриноцити; 2 - артеріола; 3 - венула; 4 - макрофаг; 5 - тучна клітина; 6 - капіляр.

Просвіт прекапілярів є нерівномірним, їх звуження чергуються із розширеними ділянками, а середній діаметр складає ($12,7 \pm 0,17$) мкм. Діаметр капілярів дорівнює ($11,8 \pm 0,21$) мкм. Капіляри, зливаючись, формують посткапіляри діаметром ($13,4 \pm 0,11$) мкм, які виходять з поміж ендокриноцитів і об'єднавшись, утворюють венили

діаметром ($34,2 \pm 1,66$) мкм, що розташовуються поряд з артеріолами у прошарках сполучної тканини навколо ПО (див. рис. 2). Нами встановлений кореляційний зв'язок між площею ПО та кількістю судин на $0,1 \text{ мм}^2$ їх площі $r_s = 0,9$; $p = 0,037$.

У периваскулярній сполучній тканині визначаються циркулярно орієнтовані колагенові волокна, фібробласти, представники місцевого захисного бар'єру – макрофаги, які забезпечують фагоцитоз, тканинні базофіли, цитоплазма яких щільно заповнюється секреторними гранулами, і поодинокі плазматичні клітини.

Капіляри ПО відносяться до вісцерального типу і вистеляються фенестрованими ендотеліоцитами, які лежать на нерівномірній товщині базальній мембрані. Їх люменальна поверхня формує досить великі вип'ячування в просвіт судин. До капілярів прилягають секреторні компартменти ендокриноцитів, що містять велику кількість гранул, спостерігаються ознаки екзоцитозу.

Плазмолема ендокриноцитів утворює багаточисленні мікрровирости, за рахунок яких збільшується площа їх контакту з капілярами та міжклітинною рідиною.

Уже через 14 днів після моделювання експериментального стрептозотоцинового ЦД в кожному ПО щурів 3-х місячного віку зменшення загальної кількості клітин є масивним. Середня кількість ПО на 1 мм^2 достовірно зменшується порівняно з контрольними показниками і складає $1,61 \pm 0,21$ ($p < 0,001$).

Площа острівців зменшується до $3751,11 \pm 354,47$ мкм² ($p < 0,01$), така ж тенденція характерна і для В-клітин, число яких зменшується до ($12,3 \pm 0,36$) на $0,1 \text{ мм}^2$ площі ПО, тоді як кількість А- і РР-клітин зростає відповідно на 50% і 13%, а кількість Д-клітин практично не змінюється.

Більшість В-клітин на електронно-мікроскопічному рівні знаходяться в стані розпаду (рис. 3), а серед вцілілих клітин ПО щурів цієї вікової групи є «світлі» і «темні», в залежності від електронно-оптичної щільності цитоплазми. Темні клітини характеризуються неправильною формою ядер, але чітким перинуклеарним простором (див. рис. 3), наявністю добре розвиненої гранулярної ендоплазматичної сітки, значною кількістю мітохондрій та гранул секреторного матеріалу, серед яких визначаються гранули характерної будови із ексцентрично розташованим електронно-щільним матеріалом, що оточений широким світлим обідком, та гранули з відсутнім або просвітленим матеріалом, які характеризуються різноманітними розмірами.

В даній віковій групі у темних клітинах виявляються СГ А-типу. Вони утворюють скупчення або зливаються між собою, коли електронно-щільний матеріал, злившись, оточується одним світлим, широким обідком, завдяки чому такі структури нагадують вакуолі із електронно-щільним вмістом. Для «світлих» В-клітин харак-

терною є низької електронно-оптичної щільності цитоплазма, переповнена гранулами секреторного матеріалу різної будови і величини, гранулярна ендоплазматична сітка утворена розширеними цистернами, на поверхні яких розташовуються рибосоми, мітохондрії є багаточисельними.

Серед А-клітин також виділяються «темні» і «світлі». Ядра «темних» клітин мають неправильну форму, перинуклеарний простір не визначається. Вони містять характерні для А-клітин гранули секреторного матеріалу – по-центру розташований електронно-щільний вміст, оточений нечітким світлим обідком. Поміж гранулами розміщуються мітохондрії. Міжклітинні щілини вузькі щілиноподібні, подекуди не візуалізуються.



Рис. 3. Ультраструктура панкреатичних острівців 3-місячних щурів через 2 тижня після моделювання стрептозотозинового ЦД.

1. - ядро; 2 - вакуоль; 3 - СГ-В-типу.

«Світлі» А-клітини характеризуються низької електронно-оптичної щільності гранулами секреторного матеріалу, оточені нечітким світлим обідком, які подекуди зливаються, мають своєрідну, характерну тільки для цих клітин, будову гранулярної ендоплазматичної сітки.

Міжклітинні щілини вузькі, подекуди із цистерноподібними розширеннями, які мають рівні контури.

У гемомікроциркуляторному руслі (ГМЦР) у цей термін дослідження виявляється зменшення просвіту його артеріальної частини, тоді як просвіт венозної частини залишається незмінним, у просвіті мікросудин виявляються агрегати формених елементів крові.

Лімфоцити в навколосудинній сполучній тканині не визначаються. Але моноцити (макрофаги) подекуди зустрічаються, мають на своїй поверхні чисельні відростки і локалізуються біля перинсулярних мікросудин (рис. 4).

Електронно-мікроскопічно спостерігаються нерівномірність товщини ендотеліоцитів, коли їх стоншені ділянки чергуються з потовщеними. Люменальна поверхня їх цитолеми утворює чисельні пальцеподібні випинання. Міжэндотеліоцитні щілини розширюються.

Окремі ендотеліоцити відшаровуються від базальної мембрани, яка має нечіткі контури, а її електронно-оптична щільність є зниженою. Виявляються явища периваскулярного набряку,

який проявляється зниженням оптичної щільності оточуючої судини сполучної тканини, яка містить поодинокі макрофаги та лімфоцити (див. рис. 4).



Рис. 4. Ультраструктура перинсулярної зони ПЗ щурів 3-місячного віку через 2 тижні після створення експериментальної моделі стрептозотозинового ЦД.

1 - макрофаг; 2 - просвіт посткапіляра; 3 - екзокриноцит.

Висновок

Стрептозотозин викликає незворотні зміни в панкреатичних острівцях ПЗ, зокрема: їх клітинний склад зменшується на 18%, що відбувається в основному за рахунок зменшення числа В-клітин. Поряд з цим існуючі клітини перебудовуються в напрямку підвищення їх функціональної активності.

Перспектива подальших досліджень

Вікові особливості перебігу ЦД потребують комплексного підходу. Тому в наших подальших дослідженнях ми намагатимемось дослідити реакцію панкреатичних острівців на перебіг експериментального діабету в інших онтогенетичних групах. Крім того передбачається вивчення острівцевого апарату ПЗ при використанні фармакологічної і нефармакологічної корекції.

Література

1. А.с. на раціоналізаторську пропозицію. Спосіб моделювання цукрового діабету в експерименті / В.А.Левіцький, О.Я. Жураківська, В.А.Міський. – № 1/2585; подано 15.01.09; визн. рац. 12.02.09.
2. Боровкова О. С. Питання патогенезу діабетичних ангіопатій / О.С. Боровкова, А. Г. Іфтодій // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10. – № 2. – С. 132-135.
3. Гагарин В. И. Сахарный диабет и его поздние осложнения // В.И. Гагарин, Л. А. Сыдыкова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 11. – С. 95-96.
4. Пат. № 62966. Україна, МПК 51 А 61 В 10/00. Спосіб моделювання цукрового діабету 1-го типу у тварин різного віку / В.А. Левіцький, О.Я. Жураківська, В.А. Міський, Л.М. Заяць, Р.Б. Петрів, Ю.М. Якимів, Б.М. Кішук, Р.З. Гнатюк; заявка № у 201101566; заявл. 11.02.2011; опубл. 20.09.2011, Бюл. № 18. – 6 с.
5. Тронько М.Д. Епідеміологія цукрового діабету в Україні / М.Д. Тронько, А.Д. Чернобров // Здоров'я України. – 2005. – №18. – С.15.
6. Aldhahi W. Inflammation and the Endothelium in Diabetes / W. Aldhahi, O. Hamdy // Current Diabetes Reports. – 2003. – № 3. – P. 293-298.
7. Peschke E. "Classical" and "new" diabetogens-comparison of their effects on isolated rat pancreatic islets in vitro / E. Peschke // Cell Mol Life Sci. – 2000. – №57. – P. 156-164.
8. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control / M. Prázný, J. Škrha, Z. Límanová [et al.] // Physiol. Res. – 2005. – №54. – P. 41-48.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ У КРЫС 3-МЕСЯЧНОГО ВОЗРАСТА И ИХ ПЕРЕСТРОЙКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ I-ТИПА.

Миськів В.А.

Ключевые слова: поджелудочная железа, гемомикроциркуляторное русло, панкреатический островок.

В опытах на животных с использованием гистологических и электронно – микроскопического методов исследования изучены особенности перестройки панкреатических островков у крыс 3-месячного возраста на 14 сутки течения экспериментального сахарного диабета. Установлено, что при диабете наблюдаются выраженные изменения гемомикроциркуляторного русла и паренхимы панкреатических островков поджелудочной железы, в частности, на 18% уменьшается клеточный состав панкреатических островков, в основном за счет уменьшения числа В-клеток, перестройка гемомикроциркуляторного русла островков у крыс 3-месячного возраста проявляется уменьшением диаметра просвета микрососудов артериальной части ($p < 0,05$), увеличением компонентов соединительной ткани в области базальной мембраны и в окружении микрососудов. Просвет венозных структур гемомикроциркуляторного русла расширяется и переполняется форменными элементами крови. Несмотря на качественную перестройку существующих эндокриноцитов ПО и адаптационно-компенсаторные процессы, это приводит к развитию СД с ростом концентрации глюкозы в крови до 20 ммоль / л.

Summary

STRUCTURAL PECULIARITIES OF PANCREATIC ISLETS IN 3-MONTHAGE RATS AND THEIR REMODELING IN EXPERIMENTAL DIABETES I TYPE.

Miskiv V.A.

Keywords: pancreas, blood vessels, pancreatic islet.

Diabetes in Ukraine is an important social and medical problem as it results in early disability and worsening of social adaptation of patients. The humanity today can be divided into three groups: people who had had diabetes, because in every 10 seconds in world one person dies of diabetes, those who are suffer from diabetes – currently there are more than 170 million people who have diabetes. It is known that many people suffering from diabetes are unaware of it. Every 5th person is the bearer of family history. Ukraine has already registered more than one million patients with diabetes, another 2.3 million are already in the stage of the disease development of diabetes, but are unaware of it. Moreover every year the diabetic patients become younger.

Objectives: to study the structural peculiarities of pancreatic islets in 3-monthage rats and their remodeling in experimental diabetes I type.

Material and methods. The study was carried out on 20 white Wistar male rats weighed 40-80 g and aged of 3 months. The rats were kept under standard vivarium conditions according to all the rules approved. For the experiment the animals were divided into two groups: the first group included 6 intact animals, the second experimental group included 14 animals in which modeled diabetes was induced [1, 4] to the study the structural peculiarities of pancreatic islets. 4 animals served as controls.

Ultrastructural features of pancreatic islets were studied under the electron microscope PЭМ-125 K with accelerating power of 75 kV. Photomicrography preparations performed on trinocular microscope MS 300 (THR) with a connected Digital camera for microscope DCM 900 through software Scope Photo.

Morphometry was performed on specimens by using the "Bio Vision 4" in automatic or manual mode with regard to the objects increases. Structural changes at each stage of the study were analyzed in 50 fields of view and determine the diameter of the lumen blood vessels units, the number of vessels in the area of 0.1 mm² software. The data were evaluated by parametric and nonparametric statistical methods.

Results: Within 14 days after the experimental simulation of streptozotocin-induced diabetes in rat pancreatic islets every 3 months of age reduced the total number of cells is massive. Average in 1 mm² was significantly reduced compared to the benchmarks and is $1,61 \pm 0,21$ ($p < 0.001$).

The reduced in area of $3751,11 \pm 354,47$ micron ($p < 0.01$), a trend characteristic of B cells, whose number is reduced to $(12,3 \pm 0,36)$ 0,1 mm² area of in while the number of A-and PP-cells increased by 50% and 13%, while the number of D-cells does not change.

The majority of B cells at the electron-microscopic level were being destroyed, and among surviving cells in rats of this age group there were "light" and "dark" cells. In blood vessels in this term of the study we revealed reduction in the arterial lumen, while the lumen of the vein was remaining unchanged. In the lumen of microvessels there were many units of blood.

Lymphocytes surrounding connective tissue were not detected. However, monocytes (macrophages) in some places were found on the surface of numerous processes and localized near perinsular microvessels.

Microscopic study showed uneven thickness of the endothelial cells when their thinned areas turned into thickened.

Conclusions: Streptozotocin leads to irreversible changes in the program of pancreatic islets, in particular the cellular composition is reduced by 18%, which is mainly due to the decrease in the number of B cells. In addition, the existing cells are rearranged in the direction of increasing their functional activity.

УДК: 549.282:544.532.122:615.451:615.212.3-092.9

Нефедов А.А.

АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ НАНОСЕРЕБРА ПРИ НОЦИЦЕПТИВНЫХ РАЗДРАЖЕНИЯХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Государственное учреждение

«Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

В современной науке многообещающим представляется применение нанотехнологий в различных отраслях практической медицины. Заинтересованность в разработке препаратов на основе наноструктурированного серебра постоянно растет, что связано с фармакологическими свойствами, которые этот металл проявляет на наноразмерном уровне. В работе проведено изучение влияния коллоидного раствора наносеребра на показатели антиноцицептивной активности на моделях электрокожного раздражения корня хвоста крысы и «уксусно-кислые корчи». На модели электрокожного раздражения корня хвоста крысы можно предположить наличие умеренного обезболивающего компонента у коллоидного раствора наносеребра в сравнении с препаратом-референтом диклофенаком натрия. На модели «уксусно-кислые корчи» нанокolloид серебра обладает достаточно выраженными антиноцицептивными свойствами, сопоставимыми с классическим неопиоидным анальгетиком диклофенаком натрия. Ввиду отсутствия доступных данных о обезболивающих механизмах наносеребра представляется возможным дальнейшее, более детальное изучение антиноцицептивной активности на других моделях боли с целью выявления предполагаемых механизмов обезболивания, а также расширения понятия о фармакодинамических и фармакотерапевтических свойствах.

Ключевые слова: наносеребро, ноцицептивные раздражения, анальгетический эффект.

Исследование проведено в рамках договора о научно-техническом сотрудничестве между Национальным медицинским университетом имени А. А. Богомольца, УКР НИИ Нанотехнологий и ресурсосбережения Украины и Государственным учреждением «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Наиболее распространенной и актуальной проблемой является боль – так называемое субъективное ощущение, близкое к ощущению страдания, которое формируется в центральной нервной системе чаще всего во время повреждения тканей организма.

Патогенезу и лечению боли и болевых синдромов посвящено огромное количество работ. Одна из первых концепций боли как явления, предложенная в конце XIX века Фреем, сводилась к тому, что в организме существуют специальные афферентные болевые нервные окончания (рецепторы) и пути, по которым сверхсильное раздражение передается в головной мозг. В 1965 году R. Melzack и P. Wall выдвинули теорию «воротного контроля» боли, согласно которой в спинном мозге специальный механизм контроля регулирует поток импульсов с периферии в вышележащие отделы, «ведущие» уже именно ноцицептивными восприятиями. Аксоны афферентных ноцицептивных волокон заканчиваются в столбах заднего рога спинного мозга. Здесь они контактируют с передаточными нейронами спинального пути, по которому болевая импульсация достигает задних ядер таламуса, а затем соматосенсорного поля коры большого мозга. Клетки второго сегмента заднего рога составляют студенистое вещество (substantia gelatinosa – SG). Согласно теории «контроля ворот» (Wall, Melzack: Gate control theory, 1965) короткие вставочные нейроны, составляющие SG, регулируют проведение болевых импульсов от периферических афферентных волокон к зрительному бугру. Активность самих SG-интернейронов подвержена модулирующим влияниям. Они активируются нисходящими ингибиторными нейронами или не-

ноцицептивными афферентными импульсами (например, импульсами тактильной чувствительности) и тормозятся афферентными ноцицептивными C-волокнами. Аналогичная система «контроля ворот» существует и в таламусе. Результаты многочисленных наблюдений и исследований позволили сформировать представление о существовании в организме антиноцицептивной системы, подавляющей восприятие боли. Структуры, относящиеся к этой системе, включают некоторые зоны центрального серого вещества, покрышки моста, миндалевидного тела, гиппокампа, ядер мозжечка, сетчатой формации. Существование антиноцицептивной системы позволяет предполагать, что ее повреждение может сопровождаться появлением боли [16].

В зависимости от ведущего этиопатогенетического механизма различают следующие типы боли:

1. ноцицептивные (соматогенные), связанные с повреждением тканей:
 - а. висцеральные,
 - б. соматические (париеальные);
2. невропатические (неврогенные), обусловленные первичной дисфункцией или повреждением структур нервной системы;
3. рефлекторные (отраженные, иррадиирующие);
4. психогенные, возникающие при расстройствах психики.

Среди вышеперечисленных форм боли наиболее часто отмечается висцеральная. Именно эта боль, лишенная локализации, характеризующаяся длительностью, размытостью и очень слабой степенью регуляции, аккумулирует в себе основные негативные ноцицептивные черты

перцепции в индивидуальном и социальном плане. Эти боли возникают при раздражении висцеральной брюшины либо растяжении капсул внутренних органов: печени, селезенки, почки, мочевого пузыря или спазмом (внезапным растяжением какого-либо участка желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы). Боли такого типа имеют характер приступов и проявляются так называемыми коликами

[4].

Согласно ступенчатому алгоритму выбора препаратов для купирования хронической боли в животе в зависимости от ее интенсивности и ведущего механизма развития (рис.1) именно анальгетики и спазмолитические препараты удерживают лидирующие позиции при лечении висцеральной боли различной интенсивности, особенно их комбинированное введение.

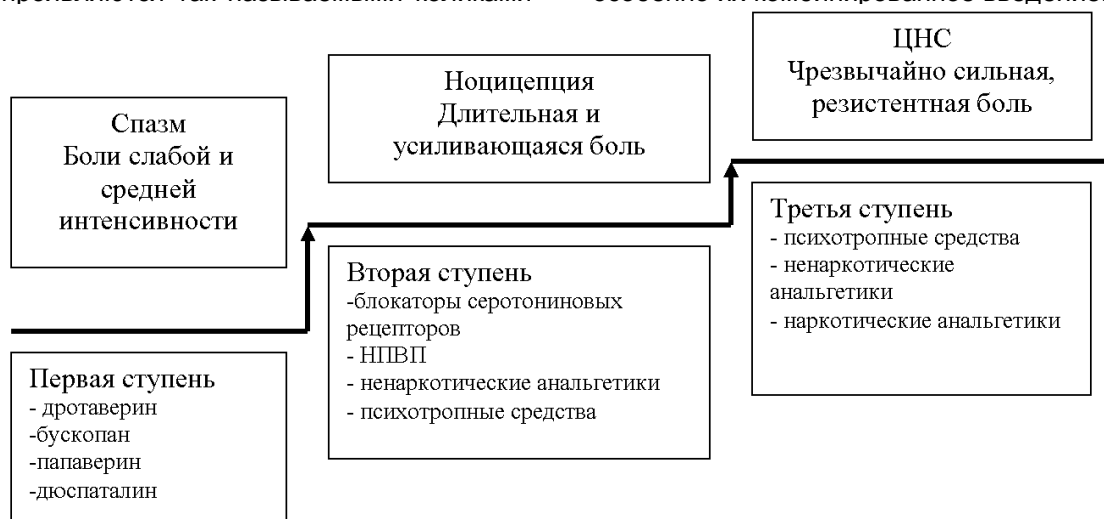


Рис.1 Степеновий алгоритм вибору препаратів для купування хронічної болю в животі в залежності від її інтенсивності та ведучого механізму розвитку [1].

В современной науке многообещающим представляется применение нанотехнологий в различных отраслях практической медицины, однако они должны пройти не только все барьеры экспериментальных и клинических исследований, углубленного изучения фармакодинамических и фармакокинетических особенностей, но и занять ведущее место в современной медицине [10, 11, 14]. Заинтересованность в разработке препаратов на основе наноструктурированного серебра постоянно растет, что связано с фармакологическими свойствами, которые этот металл проявляет на наноразмерном уровне [13, 15].

Цель работы

Изучение влияния коллоидного раствора наносеребра на показатели антиноцицептивной активности при различных раздражителях. Выбор был остановлен именно на этой новой субстанции так как она перспективна в качестве новых фармакологических свойств и комбинаций.

Материалы и методы

В экспериментальных моделях использовались коллоидные растворы наносеребра, которые приобретались по оригинальной методике в институте биокolloидной химии им. Ф.Д.Овчаренко НАН Украины (директор: доктор химических наук, профессор Ульберг З.Р.). Наночастицы серебра (водный коллоидный раствор): исходные вещества, из которых синтезирован препарат наночастиц: нитрат серебра,

карбонат калия, танин, вода. Форма наночастиц: сферическая. Исходящая концентрация наночастиц серебра: 800мкг/мл за металлом. Размер наночастиц серебра по данным лазерно-корреляционной спектроскопии: (ZAve) $29,9 \pm 0,6$ нм. Эксперименты проведены на 120 белых нелинейных крысах обоего пола массой 140-270 г, 50 белых нелинейных мышах обоего пола массой 18-22 г [3, 5, 12]. Исследования на животных проводили в соответствии с Методическими рекомендациями ГФЦ МЗ Украины (2001), «Общих этических принципов экспериментов на животных», принятых Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001), требований Европейской конвенции по защите лабораторных животных (Страсбург, 1986), «Положения об использовании животных в биомедицинских исследованиях» [12].

Для оценки антиноцицептивной активности нами был использован метод электрокожного раздражения корня хвоста крысы, при этом стальные игольчатые электроды (диаметром 0,5 мм) с фиксированным междуэлектродным расстоянием (10 мм) вводились под кожу дистальнее 1 см от корня хвоста. Оценку болевой чувствительности проводили через 2-3 минуты (животное успокаивалось), 30, 60, 90 и 120 минут после появления голосовой реакции (писк, вокализация) в ответ на постепенно возрастающее электрическое раздражение от электростимулятора ЭСЛ-1. Длительность каждого раздражения не превышала 1 сек [9, 18, 19]. Препараты либо физиологический раствор (кон-

трольная группа) вводились однократно внутривентриально. Для своих исследований мы использовали модель «уксусно-кислых корчей», являющуюся классической в изучении влияния препаратов на висцеральную боль. Методика основывается на введении внутривентриально белым мышам 0,6% раствор уксусной кислоты, которая в свою очередь вызывает выброс проболлевых факторов (гистамина, серотонина, лейкотриенов и простагландинов), что в свою очередь проявляется произвольными сокращениями брюшных мышц живота - «корчами», сопровождающихся вытягиванием задних конечностей и выгибанием спины [2, 3]. Препаратом сравнения служил классический ненаркотический анальгетик диклофенак натрия в дозах 5 и 10 мг/кг.

Данные экспериментов обрабатывали с использованием лицензионной программы STATISTICA 6.1., программ StatPlus 2006, OriginPro 7.5 (OriginLab Corporation, США), Microsoft Excel 2003. Математическая обработка включала расчеты средних арифметических значений (M), их ошибок ($\pm m$). Установление подлинности межгрупповых различий по данным экспериментов проводилось с помощью параметрического t -критерия Стьюдента, критерия ранговых сумм Вилкоксона (Wilcoxon Rank-Sum test), критерия Манна-Уитни и метода однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) [6, 7, 8, 17]. Различия считали статистически достоверными при уровне $p < 0,05$. Перед применением параметрических критериев проводилась проверка гипотезы о нормальном законе распределения случайных величин (по критериям Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллифорса и Шопиро-Уилка).

Результаты и их обсуждение

Результаты наших экспериментальных исследований показали, что на модели электрокожного раздражения корня хвоста крыс коллоид наносеребра (3,5 мг/кг) уже на 30 минуте проявил обезболивающий эффект (22,2%), после чего его активность возрастала и проявила свой максимум на 60 минуте (52,0%; $p < 0,05$) по сравнению с исходным фоном. В дальнейшем происходило постепенное восстановление болевого порога (на 90 минуте - 18,7%). Препарат сравнения диклофенак натрия (10 мг/кг) подтвердил свою выраженную антиноцицептивную активность. Уже на 30 минуте анальгезия составила 50,2% ($p < 0,05$) с пиком обезболивания через полтора часа (82,3%; $p < 0,05$) по сравнению с исходным фоном.

Полученные экспериментальные данные на модели «уксусно-кислые корчи» показали, что коллоидный раствор наносеребра достаточно выражено уменьшал количество произвольных сокращений мышц живота как по сравнению с контролем, так и препаратом-референтом диклофенаком натрия. Так, анальгетическая актив-

ность коллоида составила 82,9%, при этом препарат сравнения диклофенак натрия - 86,4% (10 мг/кг) и 78,5% (5 мг/кг) по сравнению с контрольной группой животных.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. на модели электрокожного раздражения корня хвоста крысы можно предположить наличие умеренного обезболивающего компонента у коллоидного раствора наносеребра в сравнении с препаратом-референтом диклофенаком натрия;

2. на модели «уксусно-кислые корчи» нанокolloид серебра обладает достаточно выраженными антиноцицептивными свойствами, сопоставимыми с классическим неопиоидным анальгетиком диклофенаком натрия;

Перспективы дальнейших исследований. Ввиду отсутствия доступных данных о обезболивающих механизмах наносеребра представляется возможным дальнейшее, более детальное изучение антиноцицептивной активности на других моделях боли с целью выявления предполагаемых механизмов обезболивания, а также расширения понятия о фармакодинамических и фармакотерапевтических свойствах.

Литература

1. Баранская Е.К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли / Е.К. Баранская // Гастроэнтерология. - 2003. - №14. - С. 45-49.
2. Васильев Ю.Н. Психо- и нейрофизиологический анализ антиноцицептивного эффекта и его роли в фармакологической коррекции эмоционального стресса болевого генеза / Ю.Н. Васильев, А.В. Дмитриев, Ю.Д. Игнатов // Тр. ин-та "Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости" / Лен. мед. ин-т. - 1978. - С. 27-38.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. Стефанова О.В. - вид. дім "Авіцена", 2002. - 527 с.
4. Кукушкин М.Л. Нейрогенные болевые синдромы и их патогенетическая терапия / М.Л. Кукушкин, В.К. Решетняк, Я.М. Воробейчик // Анестезиология и реаниматология. - 1994. - №4. - С. 36-41.
5. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария [и др.]. - К. : Вища школа. Головное издательство, 1983. - С. 383.
6. Лакин Г.Ф. Биометрия / Лакин Г.Ф. - М. : Высшая школа, 1990. - 293 с.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - К. : Морион, 2001. - 408 с.
8. Минцер О.П. Методы обработки медицинской информации / О.П. Минцер, Б.Н. Угаров, В.В. Власов. - К. : Вища школа, 1982. - 160с.
9. Михайлов В.А. Болевой синдром / В.А. Михайлов, Ю.Д. Игнатов. - Л. : Медицина, 1990. - 336 с.
10. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація. Монографія / [І.С. Чекуман, З.Р. Ульберг, В.О. Маланчук, Н.О. Горчаковата ін.]. - К. : Поліграф плюс, 2012. - 328 с.
11. Нанофармакологія / І.С. Чекуман. - К. : Задруга, 2011. - 424 с.
12. Кожем'якін Ю.М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робот і з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромова, М.А. Філоненко, Г.А. Сайретдінова. - К., 2002. - 155 с.
13. Нефедов А.А. Изучение влияния коллоидного раствора наносеребра на ноцицепцию в эксперименте / А.А. Нефедов // Материалы Восточноевропейского конгресса по боли, 18-20 сентября 2013 г. - Ялта, Украина - С. 35.
14. Нефедов А.А. Наномедицина - от теории к практике / А.А. Нефедов, В.И. Мамчур // Тези доповідей VI Національного з'їзду фармакологів України, 10-12 жовтня 2011 р. - К., Україна. - С. 233.
15. Нефедов О.О. Вплив колоїдного розчину наносрібла на висцеральний біль в експерименті / О.О. Нефедов, Т.А. Гайдук, В.С. Смандич [та ін.] // Тезиси Національної науково-практичної

- конференции с международным участием «Болевые синдромы в медицинской практике», 19-20 октября 2011 г. – К., Украина. – С. 14.
16. Петров О.В. Информационная концепция боли / О.В.Петров, В.В. Лихванцев, В.В. Субботин [и др.] // Международный медицинский журнал. – 1998. – №2. – С. 198-210.
17. Стрелков Р.Б. Статистические таблицы для ускоренной количественной оценки фармакологического эффекта / Р.Б. Стрелков // Фармакология и токсикология. – 1986. – № 4. – С. 100-104.
18. D'Amour F.E. A method for determining loss of pain sensation / F.E. D'Amour, D.L. Smith // J.Pharmacol. and Exp.Ther. – 1941. – V. 72. – P. 74-79.
19. Eddy N.B. Synthetic Analgesics: Dithienylbutenyl and dithienylbutylamines / N.B. Eddy, D. Leimbach // Y. Pharmacol. Exp. Ther. – 1953. – V. 107. – P. 385-389.

Реферат

АНАЛГЕТИЧНИЙ ЕФЕКТ НАНОСРІБЛУ ПРИ НОЦИЦЕПТИВНОГО РОЗДРАТУВАННЯ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Нефедов А.А.

Ключові слова: наносрібло, ноцицептивні роздратування, аналгетичний ефект.

У сучасній науці багатообіцяючим уявляється застосування нанотехнологій в різних галузях практичної медицини. Зацікавленість у розробці препаратів на основі наноструктурованого срібла постійно зростає, що пов'язано з фармакологічними властивостями, які цей метал проявляє на нанорозмірному рівні. В роботі проведено вивчення впливу колоїдного розчину наносрібла на показники антиноцицептивної активності на моделях електрошкірного подразнення кореня хвоста щура і «оцто-кислі корчі». На моделі електрошкірного подразнення кореня хвоста щура можна припустити наявність помірного знеболюючого компоненту колоїдного розчину наносрібла у порівнянні з препаратом - референтом диклофенаком натрію. На моделі «оцето-кислі корчі» нанокolloїд срібла має досить виражені антиноцицептивні властивості порівняно з класичним неопіоїдним анальгетиком диклофенаком натрію. Через відсутність доступних даних про знеболюючі механізми наносрібла представляється можливим подальше, більш детальне вивчення антиноцицептивної активності на інших моделях болю з метою виявлення передбачуваних механізмів знеболювання, а також розширення поняття про фармакодинамічні та фармакотерапевтичні властивості.

Summary

ANALGESIC EFFECT OF NANOSILVER UNDER NOCICEPTIVE STIMULATIONS OF DIFFERENT GENESIS

Nefedov A.A.

Key words: nociceptive pain, pain syndrome, analgesics, nano silver, colloid solution, animals, electrodermal stimulation.

Up-to-date science demonstrates promising application of nanotechnologies in various fields of applied medicine. The commitment in the development of products based on nanostructured silver is constantly growing due to the pharmacological properties that the metal shows at the nanolevel. Silver has long been known as a potent antibacterial agent. However its use has exploded in recent years, not only in as an antibacterial agent but as a potent pain reliever. Pain, pain syndrome tends to be very difficult to manage because of its complex natural history, unclear aetiology and poor response to therapy. There is no clear definition but it is characterised by pain which persists despite adequate time for healing.

Nociceptive pain occurs due to the ongoing activation of peripheral nociceptors leading to pain from non-neural tissue damage. Although the distinction between visceral pain and somatic pain is not clearcut, there are important differences in the mechanism, perception, and psychological processing of pain originating from the viscera and that originating from other tissues. Most solid viscera such as the liver are not sensitive to pain, and pain in a viscus is not necessarily associated with injury but may be due to distension or stretching.

The involvement of the nervous system in pain can be at various levels: nerves, nerve roots, and central pain pathways in the spinal cord and the brain. Truncal neuropathy, an important cause of chest or abdominal pain, is usually unilateral and may be described as "burning" or a "deep ache". The zone of hyperalgesia, which is dermatomal in distribution, does not cross the midline. The most common cause is diabetes.

Central pain is a term used to describe pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the CNS and can be included under the broad term of neuropathic pain. Neuropathic pain is a form of chronic pain, which is persistently generated and serves no beneficial function for the affected individual.

The research was aimed to study the effect of nanosilver colloid solution on the indicators of the antinociceptive activity in models of electrodermal stimulation of rat tail root and "acetic acid writhing". In the modeled electrodermal stimulation of rat tail root we observed mild analgesic effect produced by colloidal solution of nanosilver in comparison with diclofenac sodium used a referent drug. On the model of "acetic acid writhing" nanocolloids of silver demonstrates fairly pronounced anti-nociceptive properties comparable to the classical non-opioid analgesic diclofenac sodium. Due to the lack of available data on pain mechanisms nanosilver requires more detailed study of its antinociceptive activity in other models of pain in order to identify the alleged mechanisms of anesthesia, as well as to clear the spectrum of its pharmacological and pharmacodynamic properties.

УДК 669.018.2/.8:612.621-092.9.26

Онул Н.М.

ВПЛИВ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЯЄЧНИКІВ ЩУРІВ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Проведені експериментальні дослідження з використанням вагітних самиць щурів 3-3,5 місячного віку для визначення особливостей впливу різних форм важких металів на морфометричні показники яєчників. Досліджувані метали вводили перорально за допомогою внутрішньошлункового зонду протягом 19 днів вагітності. При макроскопічному дослідженні встановлено відсутність видимих патоморфологічних змін у гонадах вагітних самиць щурів. Ізольована та комбінована дія свинцю і цинку не впливає на кількість жовтих тіл. У той же час при свинцевій інтоксикації спостерігається достовірне зниження маси обох яєчників порівняно з інтактними тваринами. При цьому цинк у макро- та наноформі попереджає негативний вплив свинцю, що проявляється збільшенням показників маси обох яєчників, особливо у групі, що отримувала органічний цинк.

Ключові слова: важкі метали, гонадотоксичний вплив, яєчники, вагітність, нанополуки.

Дане дослідження є фрагментом НПР ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»: «Особливості формування репродуктивного здоров'я населення внаслідок впливу техногенно забрудненого довкілля та шкідливих професійних факторів» (номер державної реєстрації 0111U009620).

Погіршення екологічної ситуації в Україні, негативні зміни показників здоров'я населення на фоні демографічної кризи обумовлюють підвищену увагу вчених до проблеми «навколишнє середовище - здоров'я людини». Багаторічними епідеміологічними дослідженнями співробітників кафедри загальної гігієни ДЗ «ДМА» встановлено, що в умовах техногенних біогеохімічних провінцій біосубстрати системи «мати-плацента-плід» містять токсичні важкі метали у підвищених концентраціях, що детермінує розвиток ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду і потенціюється дефіцитом есенціальних мікроелементів [1, 8].

Жіноча репродуктивна система надзвичайно чутлива до впливу факторів зовнішнього та внутрішнього середовища [7, 10]. У зв'язку із складністю проведення натурних експериментальних досліджень серед жіночого населення та з урахуванням даних щодо подібності структурної організації яєчників жінки та самиці щура [5], важливе значення для встановлення особливостей гонадотоксичної дії ксенобіотиків мають експериментальні дослідження на лабораторних тваринах.

На сьогоднішній день існує низка робіт, присвячених вивченню морфофункціонального стану яєчників, які є ключовою ланкою жіночої репродуктивної системи [3, 4] з використанням різних напрямків досліджень – морфології яєчників у нормі, порівняльної, екологічної, експериментальної морфології, патоморфології яєчників [2]. Особливо актуальними є дослідження впливу низьких доз важких металів при ізольованому чи комбінованому введенні в організм, а також порівняльні аспекти їх гонадотоксичної дії, що і обумовило мету даного дослідження.

Мета дослідження

Визначити особливості впливу різних форм важких металів на морфометричні показники яєчників самиць щурів під час вагітності.

Матеріали та методи

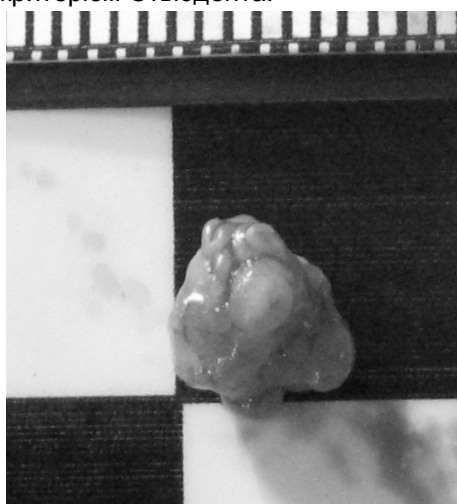
Експериментальні дослідження проведені на самицях щурів лінії Wistar (розплідник – «Далі-2001»). Після 12-денного карантину 70 тварин зі стійким ритмом естрального циклу віком 3-3,5 міс. з масою тіла 170-200 г в стадії проеструс і еструс парували з інтактними самцями за схемою 2:1 [5]. Досліди здійснювали з дотриманням вимог Європейської конвенції [9]. Тварин утримували в оптимальних умовах віварію на стандартному раціоні із вільним доступом до води та їжі відповідно до існуючих вимог [6].

Самиць щурів з датованим терміном вагітності розподілили на 7 груп, 6 з яких дослідні (по 8-9 самиць у кожній групі), яким за допомогою внутрішньошлункового зонду щоденно з 1 по 19 день вагітності вводили препарати ізольовано (1 група – ацетат свинцю у дозі 0,05 мг/кг, 2 група – хлорид цинку у дозі 1,5 мг/кг, 3 група – цитрат цинку, отриманий за аквананотехнологією (далі – цитрат цинку) у дозі 1,5 мг/кг, 7 група – цитрат свинцю, отриманий за аквананотехнологією (далі цитрат свинцю) у дозі 0,05 мг/кг) та в комбінації (4 група – ацетат свинцю та хлорид цинку, 5 група – ацетат свинцю та цитрат цинку) і одна (6 група) – контрольна, яка отримувала дистильовану воду. Дози металів збільшено у 10 разів порівняно з рівнем їх сумарного добового надходження в організм вагітних в умовах промислових територій [1, 8]. Відбір самиць щурів до контрольної та дослідних груп проводився у довільному порядку з формуванням однорідних за масою груп.

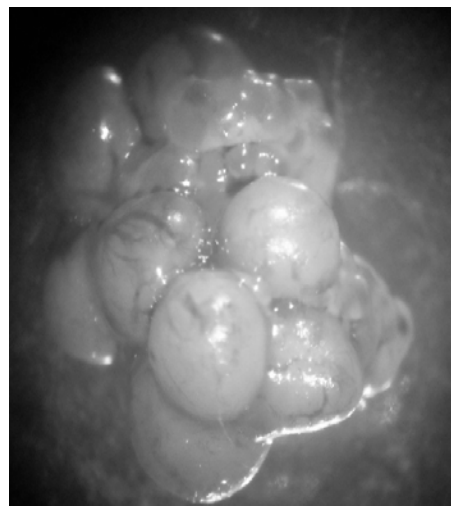
Тварин виводили із експерименту на 20 добу. Після вилучення ембріонів з матки виділяли яєчники самиці, відпрепаровували від клітковини, оглядали у біокулярну лупу для виявлення видимих патоморфологічних змін та підрахунку кількості жовтих тіл, зважували для визначення абсолютної маси яєчників, розраховували відносну масу яєчників за формулою: $M_{\text{відн}} = M_{\text{абс}} / M_{\text{твар}} \times 100\%$, де $M_{\text{відн}}$ – відносна маса яєчника,

мг; $M_{\text{абс}}$ – абсолютна маса яєчника, мг; $M_{\text{твар}}$ – маса тварини, мг. Крім того, розраховували Індекс впливу (I) досліджуваних металів на масометричні показники яєчників згідно [2, 3] за формулою: $I = \sum M_{\text{досл}} / \sum M_{\text{контр}}$, де I – індекс впливу (при значенні >1 – індекс стимуляції, при значенні <1 – індекс пригнічення), ум.од.; $\sum M_{\text{досл}}$ – сума мас яєчників експериментальних тварин, мг; $\sum M_{\text{контр}}$ – сума мас яєчників тварин контрольної групи, мг.

Усі отримані в роботі цифрові дані обробляли комп'ютерними програмами Microsoft Excel, Statistica 10. Достовірність відмінностей визначали за t-критерієм Стьюдента.



A



B

Рис. 1. Фотографія правого яєчника вагітної самиці щура контрольної групи після відпрепарування від клітковини (А) та при огляді в бінокулярну лупу (В). Добре помітні жовті тіла (великого діаметру) та незрілі фолікули (малого діаметру)

Встановлено, що загальна кількість жовтих тіл вагітності у групах коливається в незначних межах - 75-81 од., що обумовлює відсутність достовірних відмінностей за даним показником на

1 вагітну самицю і, за середніми показниками, знаходиться в межах $9,38 \pm 0,66$ - $10,25 \pm 0,40$ од. (табл. 1).

Таблиця 1
Кількість жовтих тіл у яєчниках вагітних самиць щурів контрольної та дослідних груп ($M \pm m$)

№ групи	Кількість жовтих тіл вагітності на 1 самицю		
	правий яєчник	лівий яєчник	в цілому
1	$4,88 \pm 0,53$	$5,00 \pm 0,27$	$9,88 \pm 0,53$
2	$4,63 \pm 0,27$	$4,75 \pm 0,80$	$9,38 \pm 0,66$
3	$4,38 \pm 0,13$	$5,38 \pm 0,13^{**}$	$9,75 \pm 0,40$
4	$4,63 \pm 0,13$	$5,63 \pm 0,40^*$	$10,25 \pm 0,40$
5	$5,25 \pm 0,27$	$4,75 \pm 0,66$	$10,00 \pm 0,53$
6	$4,88 \pm 0,53$	$5,25 \pm 0,53$	$10,13 \pm 0,53$
7	$4,63 \pm 0,53$	$5,50 \pm 0,53$	$10,13 \pm 0,66$

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ по відношенню до показників правого яєчника.

Маса правого яєчника у дослідних групах, що отримували свинець у неорганічній та органічній формах, а також хлорид цинку ізолювано та у комбінації із ацетатом свинцю нижча, в той час як маса гонад у групах, яким вводили цитрат цинку ізолювано та у комбінації з ацетатом свинцю, вища порівняно з контрольною групою (табл. 2), проте ці відмінності недостовірні.

В той же час маса лівого яєчника в усіх експериментальних групах за середніми показниками коливається в межах $26,57 \pm 1,72$ - $35,38 \pm 4,11$ мг, що нижче показників контрольної групи, особливо

у тварин, які зазнавали ізолюваного впливу ацетату свинцю - на $30,8\%$ ($p < 0,05$).

Сума мас правого та лівого яєчників у дослідних групах, що отримували ацетат свинцю ізолювано та у комбінації із хлоридом цинку, становить $66,14 \pm 4,66$ мг та $68,38 \pm 2,65$ мг відповідно, що на $17,5\%$ та $14,7\%$ вище порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). В той же час сумарна маса яєчників у дослідній групі, якій вводили цитрат цинку ізолювано, становить $81,25 \pm 3,25$ мг, що практично не відрізняється від показників контрольної групи.

Відносна маса правого яєчника тварин експериментальних груп, як і у випадку із абсолютною масою, достовірно не відрізняється від показників контрольної групи. В той же час показники відносної маси лівого яєчника у групах, що

отримували ацетат свинцю ізольовано та у комбінації з органічними та неорганічними сполуками цинку, виявились у 1,1-1,4 разу нижчими ($p < 0,05$ - $p < 0,01$) порівняно з показниками контрольної групи.

Таблиця 2
Маса яєчників вагітних самиць щурів контрольної та дослідної груп

№ групи	Абсолютна маса яєчників, мг			Відносна маса яєчників, %		
	правий	лівий	сума	правий	лівий	сума
1	39,57±7,59	26,57±1,72*	66,14±4,66*	0,0173±0,0015	0,0116±0,003*	0,0289±0,0009*
2	36,63±6,76	33,17±2,72	69,80±4,74	0,0158±0,0009	0,0143±0,0004	0,0301±0,0007
3	47,25±3,58	34,00±2,92	81,25±3,25***	0,0195±0,0007	0,0140±0,0005	0,0336±0,0006***
4	37,25±2,79	31,13±2,52	68,38±2,65*	0,0155±0,0006	0,0130±0,0005*	0,0285±0,0006*
5	44,50±3,05	34,25±2,39	78,75±2,72**	0,0184±0,0004	0,0142±0,0003*	0,0326±0,0004**
6	41,75±6,23	38,38±3,45	80,13±4,84	0,0170±0,0013	0,0157±0,0007	0,0327±0,001
7	38,88±7,03	35,38±4,11	74,25±5,57	0,0160±0,0009	0,0145±0,0005	0,0305±0,0007

Примітки: * - $p < 0,05$ - $p < 0,01$ по відношенню до контролю;

** - $p < 0,01$ по відношенню до групи №1;

*** - $p < 0,05$ по відношенню до групи №2.

Введення препаратів цинку в неорганічній та органічній формах на фоні свинцевої інтоксикації призводить до збільшення сумарної маси яєчників, проте воно виявилось достовірним лише для дослідної групи, що отримувала комбінацію цитрату цинку з ацетатом свинцю, - на 16% ($p < 0,01$) порівняно з ізольованим введенням свинцю.

Порівняння гонадотропної дії досліджуваних металів у неорганічній та органічній формах виявило менш негативний вплив останніх на масометричні показники яєчників. Встановлено, що сумарна маса гонад у групі, якій вводили цитрат цинку, достовірно вища на 14,1% порівняно із групою, що отримувала хлорид цинку. Схожі результати характерні і для сумарної маси гонад у групі, якій вводили цитрат свинцю. Вона виявилась на 10,9% вищою порівняно із групою, що отримувала ацетат свинцю, проте без достовірних відмінностей.

Звертає на себе увагу той факт, що маса правого яєчника в усіх дослідних групах вища порівняно з масою лівого яєчника, хоча достовірними ці відмінності виявились лише у групах, що отримувала цитрат цинку ізольовано та у комбінації з ацетатом свинцю - на 28% та 23% відповідно ($p < 0,01$). Проте співставлення отриманих нами даних щодо маси та кількості жовтих тіл у правому та лівому яєчниках виявило певні суперечності, які утруднюють визначення функціонально домінантної гонади у виконанні репродуктивної функції самиць щурів. Так, при більших показниках маси правого яєчника кількість жовтих тіл вагітності вища у лівому яєчнику, і хоча ці відмінності достовірні лише для груп, що отримували цитрат цинку ізольовано та у комбінації ацетат свинцю-хлорид і цитрат цинку, загальна тенденція характерна практично для усіх груп тварин. Даний факт може бути обумовлений як анатомо-фізіологічними особливостями структури яєчників, так і особливостями впливу низьких доз металів, що потребує подальших досліджень.

Практично для усіх дослідних груп характер-

но пригнічення розвитку гонад за індексом впливу (I) досліджуваних сполук на масу яєчників, більш виражене для експериментальних груп, що отримували ацетат свинцю і хлорид цинку ізольовано та у їх комбінації ($I = 0,83-0,87$ ум.од.). Введення цитрату свинцю в організм вагітної самиці щура призводить до менш вираженої негативної дії на масометричні показники яєчників порівняно з його неорганічною формою ($I = 0,93$ та $0,83$ ум.од. відповідно).

Висновки

1. Ізольована та комбінована дія свинцю і цинку не призводить до видимих патоморфологічних змін у яєчниках вагітних самиць щура, так само як і не впливає на кількість жовтих тіл вагітності.

2. Свинець у низькій дозі характеризується пригніченням розвитку яєчників за показниками їх маси. В той же час при комбінованому введенні бінарної системи свинець-цинк зниження маси гонад під час вагітності не виявлено, що може розцінюватись як прояв біопротекторної дії сполук цинку за умови свинцевої інтоксикації.

Таким чином, проведені нами макроскопічні дослідження виявили особливості впливу низьких доз важких металів на масометричні параметри та овуляторну активність яєчників вагітних самиць щурів. Для виявлення більш глибоких морфофункціональних змін у гонадах необхідно використання гістоморфологічних та гістоморфометричних методів аналізу, що є перспективою наших подальших досліджень.

Література

- Белецкая Э.Н. Биопрофилактика экзозависимых состояний у населения индустриально развитых территорий / Э.Н. Белецкая, Т.А. Головова, Н.М. Онул // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2011. - №3. - С. 48-56.
- Бессалова Е.Ю. Динамика органомерических показателей яичников белых крыс в норме и при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости. - [Ел. вариант]. - Режим доступа: http://www.rusnauka.com/SND/Medicine/8_bessalova%20e.ju.doc.htm
- Бессалова Е.Ю. Физиологические и структурные методы оценки морфофункционального статуса яичников млекопитающих / Е.Ю.Бессалова // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2006. - Т.5, №3. - С. 85-90.

4. Горбатюк С.М. Возрастные стромально-паренхиматозные перестройки яичников белых крыс / С.М.Горбатюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т.16, №1. – С. 71-73.
5. Динерман А.А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития / Динерман А.А. – М.: Медицина, 1980. – 191 с.
6. Лабораторні тварини в медико-біологічних експериментах / [В.П. Пішак, В.Г. Висоцька, В.М. Магалаєс та ін.]. – Чернівці: Мед. Університет, 2006. – 350 с.
7. Никитин А.И. Вредные факторы среды и репродуктивная система человека (ответственность перед будущими поколениями) / Никитин А.И. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 216 с.
8. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / [А.М. Сердюк, Э.Н. Белицкая, Н.М. Паранько, Г.Г. Шматков и др.]. – Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148 с.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
10. Mendola P. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female / P.Mendola, L.C.Messer, K.Rappazzo // Fertility and sterility. – 2008. – V. 89, №2. – P. 81-94.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЯИЧНИКОВ КРЫС

Онул Н.М.

Ключевые слова: тяжелые металлы, гонадотоксическое влияние, яичники, беременность, наносоединения.

Проведенные экспериментальные исследования с использованием беременных самок крыс 3-3,5 месячного возраста для определения особенностей влияния различных форм тяжелых металлов на морфометрические показатели яичников. Металлы вводили перорально с помощью внутрижелудочного зонда в течение 19 дней беременности. При макроскопическом исследовании установлено отсутствие видимых патоморфологических изменений в гонадах беременных самок крыс. Изолированное и комбинированное действие свинца и цинка не влияет на количество желтых тел. В то же время при свинцовой интоксикации наблюдается достоверное снижение массы обоих яичников по сравнению с интактными животными. При этом цинк в макро- и наноформе предупреждает отрицательное влияние свинца, что проявляется увеличением показателей массы обоих яичников, особенно в группе, получавшей органический цинк.

Summary

INFLUENCE PRODUCED BY HEAVY METALS ON MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF OVARIES IN

Onul NM

Key words: heavy metals, nanoform of metals, gonadotoxic effect, ovaries, pregnancy.

Introduction. Female reproductive system is very sensitive to influence of external and internal environmental factors. Especially it concerns the ovaries, which are the central element of the reproductive system, and therefore of major interest for morphological studies.

Objective. The research was aimed to determine peculiarities of the influence of various forms of heavy metals produced on ovaries as well as to find out morphometric parameters of female rats during pregnancy.

Materials and methods. Experimental studies were performed on female Wistar rats aged 3-3.5 months with body weight of 170-200 g. The experiments were carried out in compliance with the European Convention on experimental studies using vertebrate animals. Rats with dated gestation were divided into 7 groups: 6 - research group, which during 19 days of pregnancy were injected with lead and zinc compounds separately or in combination using intragastric tube. And the animals of the 1 group (control) received distilled water. Doses of metals increased in 10 times compared with the level of their total daily intake that meets 0.05 mg/kg for lead acetate and lead citrate, obtained using nanotechnology and of 1.5 mg/kg for zinc chloride and zinc citrate.

Animals were euthanized on the twentieth day, ovaries were singled out of fiber, visual inspection and counting the number of yellow bodies were performed, absolute and relative mass indexes were determined, heavy metals influence index was calculated.

Results. The absence of significant differences in the appearance of the ovaries in experimental and control groups is revealed. Mounted on fiber ovaries are oval or rounded, yellowish-pink color with hilly surfaces, without visible pathological changes. Number of yellow bodies of pregnancy in the groups varies in a small range, resulting in the absence of significant differences for this index for 1 pregnant female - within $9,38 \pm 0,66$ - $10,25 \pm 0,40$.

Weight of the left ovary in all experimental groups on average ranges from $26,57 \pm 1,72$ - $35,38 \pm 4,11$ mg, which was significantly lower than the control group, especially animals that were subjected to isolated influence of lead acetate – 30,8%. Total weight right and left ovaries in the experimental group treated with lead acetate in isolation and in combination with zinc chloride at 17.5% and 14.7% lower compared with the control group in the absence of differences in the experimental group who were administered zinc citrate. Introduction of zinc in inorganic and organic forms at lead intoxication increases the total weight of the ovaries, more pronounced for zinc citrate.

Comparison of gonadotoxic studied metals in inorganic and organic forms found less negative impact of recent on ovaries morphometric indices, as evidenced by an index of exposure.

Weight of the right ovary in all experimental groups higher compared with the mass of the left ovary with a lower number of yellow bodies of pregnancy, which may be caused as anatomical-physiological characteristics of the ovaries structure, as peculiarities of metals low doses influence, especially in organic form.

Conclusion. 1. Isolated and combined effects produced by lead and zinc do not cause any visible

pathological changes in the ovaries of pregnant female rats, as well as do no effect on the number of yellow bodies. 2. Lead in a low dosage is characterized by inhibition of ovarian development by the indexes their mass. Combination zinc and lead does not decrease the total weight of the ovaries, what can be considered as a manifestation of bioprotective effect of zinc during lead intoxication.

УДК: 611.37:615.212.7]-018.1-019

Попик П.М.

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ЛАНОК ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ВПЛИВОМ НАЛБУФІНУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета дослідження – провести морфометричний аналіз кількісно-якісних змін кровоносного русла підшлункової залози під впливом налбуфіну в експерименті. За допомогою комплексу морфологічних (ін'єкційних, морфометричних) та статистичних методів дослідження отримано нові дані про стан гемомікроциркуляторного русла підшлункової залози під дією опіюїду. Застосований морфометричний аналіз ангіоархітектоніки підшлункової залози дозволяє оцінити ступінь її васкуляризації в нормі та при патології. Чітко виступає зв'язок між глибиною структурних змін гемомікроциркуляторного русла підшлункової залози і морфометричними показниками. Зменшення, у порівнянні з контролем, діаметра артерійол, щільності сітки обмінних судин, артеріоло-венулярного коефіцієнта, збільшення коефіцієнта звивистості артерійол, діаметра венул, трофічної активності тканини свідчить про перебудову кровоносного русла підшлункової залози під впливом налбуфіну.

Ключові слова: підшлункова залоза, гемомікроциркуляторне русло, морфометричний аналіз, налбуфін.

Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького "Структура органів та їх кровоносного русла в онтогенезі, під дією лазерного опромінення та фармацевтичних засобів, при порушеннях кровопостачання, реконструктивних операціях та цукровому діабеті" (номер державної реєстрації 0110U001854)

Вступ

Проблема перебудови структурної організації органів та систем під впливом опіюїдів є актуальною і важливою, оскільки вживання наркотичних речовин розглядається у світі та в Україні не тільки як соціальна проблема, але і як загальномедична [1, 4]. При хронічній наркотичній інтоксикації поряд з ураженням життєво важливих органів та систем в патологічний процес залучається і підшлункова залоза, яка є невід'ємною частиною травної системи. В літературі достатньо багато повідомлень про вплив опіюїдів на імунну [5], гепатобіліарну системи [8]. Щодо ураження підшлункової залози, то найчастіше зустрічаються дані про вплив запальних процесів [2], холецистектомії [3]. Розроблений спосіб моделювання поведінкових реакцій в експериментальних тварин при хронічному впливі опіюїду [7].

Варто відзначити, що багато з цих досліджень носять характер окремих спостережень і відповідні узагальнені висновки не завжди виявляються достатньо обґрунтованими. На жаль, у фаховій літературі відсутні повідомлення про зміни підшлункової залози під впливом опіюїдів. Вивчення структури та шляхів кровопостачання підшлункової залози є актуальним, оскільки морфологічна перебудова підшлункової залози відіграє, без сумніву, важливу роль в патогенезі цілого ряду гастроентерологічних захворювань [6].

Тому метою дослідження є проведення морфометричного аналізу кількісно-якісних змін гемомікроциркуляторного русла підшлункової за-

лози під впливом налбуфіну в експерименті.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти виконано на 26 білих щурах-самцях, масою 100-130г, віком 4,5-7,5 місяців. Матеріал дослідження представлений препаратами підшлункової залози щурів з ін'єктованим судинним руслом. Характеристика матеріалу дослідження представлена в таблиці 1.

Таблиця 1
Характеристика матеріалу дослідження

Матеріал	Методи дослідження, кількість експериментальних тварин
Експериментальні тварини, терміни експерименту	Препарування, ін'єкція кровоносного русла, просвітлення препаратів, морфометрія
Інтактні щури	5
Через 2 тижні	7 (5+2 контроль)
Через 4 тижні	7 (5+2 контроль)
Через 6 тижнів	7 (5+2 контроль)
Разом	26

При виконанні роботи використано наступні методи дослідження: ін'єкція судинного русла, препарування підшлункової залози, просвітлення зрізів підшлункової залози, морфометричні та статистичні методи.

Для ін'єкції кровоносного русла підшлункової залози застосовували ін'єкційну масу, яка складалася зі суміші 20% розчину коларголу та гліцерину у співвідношенні 2:1. Просвітлення зрізів підшлункової залози проводили в гліцерині з 96% етиловим спиртом у співвідношенні 1:1 впововж 3 діб, потім у чистому гліцерині. Препарати вивчали та фотографували під мікроскопом

МБИ-1 цифровим фотоапаратом Olympus FE210 при збільшеннях: ок.×5, об.×20. Введення налбуфіну проводили внутрішньом'язово за наступною схемою: I тиждень - 8 мг/кг, II тиждень - 15 мг/кг, III тиждень - 20 мг/кг, IV тиждень - 25 мг/кг, V тиждень - 30 мг/кг, VI тиждень - 35 мг/кг [5]. Для морфометричного аналізу стану гемомікроциркуляторного русла підшлункової залози використовували наступні кількісні критерії: діаметр мікросудин, артеріоло-венулярний коефіцієнт, коефіцієнт звивистості, щільність сітки обмінних судин (кількість капілярів на одиницю площі), показник трофічної активності тканини (відстань між двома сусідніми капілярами). Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили на комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм для медико-біологічних та епідеміологічних досліджень «InStat».

Усіх тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерименти проведені у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986р.), Закону України №3447 - IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001р.).

Результати та їх обговорення

Через 2 тижні введення налбуфіну на ін'єктованих та просвітлених препаратах спостерігаються незначні зміни ланок кровеносного русла підшлункової залози піддослідних тварин. У всіх частинах (дванадцятипалій, жовчній та шлунково-селезінковій) підшлункової залози щура відзначається звуження просвіту артеріол і розширення венул. Це підтверджується морфометричними показниками: артеріоло-венулярний коефіцієнт зменшується до $0,780 \pm 0,002$ (контроль - $0,860 \pm 0,002$), коефіцієнт звивистості збільшується і становить $0,5 \pm 0,01$ (контроль - $0,39 \pm 0,01$).

Через 4 тижні введення налбуфіну гілки органних артерій підшлункової залози звивисті, з нерівномірним калібром. Капіляри жовчної частини підшлункової залози характеризується наступними морфометричними показниками: діаметр їх становить $6,2 \pm 0,1$ мкм (контроль - $6,6 \pm 0,3$ мкм), щільність сітки обмінних судин - $96,0 \pm 4,0$ (контроль - $128,0 \pm 6,0$), показник трофічної активності тканини - $24,2 \pm 1,6$ мкм (контроль - $27,6 \pm 0,4$ мкм). Артеріальний компонент гемомікроциркуляторного русла підшлункової залози також спазмований, а венулярний - розширений. У дванадцятипалій частині підшлункової залози подекуди спостерігається облітерація капілярів, геморагії, нерівномірність калібру судин, розрідження судинної сітки, звивистість збере-

жених судин. Діаметр виявлених капілярів становить $6,0 \pm 0,2$ мкм (контроль - $6,4 \pm 0,2$ мкм), щільність сітки обмінних судин - $100,0 \pm 10,0$ (контроль - $140,0 \pm 16,0$), показник трофічної тканини - $34,4 \pm 0,8$ мкм (контроль - $24,2 \pm 0,6$ мкм). У шлунково-селезінковій частині підшлункової залози спостерігається розширення венул, покрученість і нерівномірність калібру артеріол, деформація капілярів. Діаметр капілярів становить $6,2 \pm 0,1$ мкм (контроль - $6,4 \pm 0,2$ мкм), щільність сітки обмінних судин - $96,5 \pm 4,0$ (контроль - $120,0 \pm 8,0$), показник трофічної активності тканини - $43,5 \pm 0,4$ мкм (контроль - $28,1 \pm 0,8$ мкм).

Через 6 тижнів введення налбуфіну спостерігаються глибокі деструктивні зміни гемомікроциркуляторного русла підшлункової залози. Капілярні сплетення дванадцятипалої частини підшлункової залози втрачають ніжний, звивистий малюнок і часто обриваються, оскільки руйнується капілярний компонент. Розширюються артеріоло-венулярні анастомози і кров з артеріол скидається у венозне русло, мінаючи зруйновані капіляри. Спостерігається зміна калібру і щільності судин, порушення їх цілості, що підтверджується морфометричними показниками. Діаметр збережених фрагментів капілярів зростає до $12,4 \pm 0,5$ мкм ($p < 0,05$), артеріоло-венулярний коефіцієнт зменшується до $0,732 \pm 0,004$ ($p < 0,05$), коефіцієнт звивистості артеріол зростає до $0,62 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Ще глибші зміни гемомікроциркуляторного русла виявлено у жовчній та шлунково-селезінковій частинах підшлункової залози через 6 тижнів експерименту. Капілярне русло зруйноване, спостерігається облітерація капілярів, геморагії, мікроаневризми. Щільність сітки обмінних судин різко зменшується і становить $59,0 \pm 12,0$ ($p < 0,05$). Венули розширені, тонкостінні, збережені фрагменти капілярів різко розширені, діаметр їх подекуди становить $14,2 \pm 10,0$ мкм.

Таким чином гемомікроциркуляторне русло підшлункової залози після 6-тижневого введення налбуфіну знаходиться на стадії декомпенсації, коли капілярний компонент зруйнований, артеріоли різко покручені, деформовані, просвіт їх нерівномірний, венули розширені і деформовані.

Висновки:

1. Застосований нами морфометричний аналіз ангіоархітекτονіки підшлункової залози дозволяє оцінити ступінь її васкуляризації в нормі та за умов патології.

2. Виразно виступає зв'язок між глибиною структурних перетворень гемомікроциркуляторного русла підшлункової залози за умов введення налбуфіну впродовж 6 тижнів і морфометричними показниками.

3. Зменшення, порівняно з контролем, діаметра артеріол, щільності сітки обмінних судин, артеріоло-венулярного коефіцієнта, а також збільшення діаметра венул, коефіцієнта звивистості артеріол, показника трофічної активності ткани-

ни свідчать про деструктивні зміни гемомікроциркуляторного русла підшлункової залози під впливом налбуфіну.

4. Одержані результати є основою для подальших досліджень морфологів та клініцистів з метою розробки нових методів діагностики, профілактики та лікування підшлункової залози у наркозалежних.

Література

1. Актуальні тенденції поширення залежності від психоактивних речовин в Україні: Щорічний аналітичний огляд / [І.В. Лінський, М.В. Голубчиков, О.І. Мінкота та ін.]. – Харків, 2007. – Випуск IV. – 52 с.
2. Винокурова Л.В. Функциональное состояние поджелудочной железы и лабораторные исследования при хроническом панкреатите / Л.В. Винокурова, О.В. Астафьева // Эксперим. Клин. гастроэнтерол. – 2003. – №1. – С.149-150.

3. Назаров В.Е. Влияние холецистэктомии на литогенность желчи и морфологические изменения поджелудочной железы у больных хроническим билиарным панкреатитом / В.Е. Назаров, Ю.П. Успенский, В.В. Середкин, В.А. Рыжих // Клин. медицина. – 2009. – №6. – С.39-41.
4. Зріз наркотичної ситуації в Україні (дані за 2011р.) / А.М. Вієвський, М.П. Жданова, С.В. Сидяк [та ін.]. – К., 2012. – 25 с.
5. Лунькова Л.К. Морфология органов иммунной системы при наркомании / Л.К. Лунькова, О.В. Макарова, А.А. Каниболотский, С.В. Миткова // Архив патологии. – 2002. – Т.63, №4. – С.21-25.
6. Паклина О.В. Морфогенез хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы / О.В. Паклина // РЖГГК. – 2011. – №2. – С.88-90.
7. Пат. №76564 У країна, МПК А 61 К 31/00 Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів/ заявники: Онисько Р.М., Пальтов Є.В., Фік В.Б., Вільхова І.В., Кривко Ю.Я., Якимів Н.Я., Фітькало О.С.; патентовласник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – №u201207124; заявл. 12.06.2012; опубл. 10.01.2013, Бюл. № 1.
8. Рязанцев А.А. Возможности оценки состояния гепато билиарной системы у больных опийной наркоманией / А.А. Рязанцев // Ультразвук. и функц. диагностика. – 2001. – №4. – С.12-20.

Реферат

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ НАЛБУФИНА

Попик П.М.

Ключевые слова: поджелудочная железа, гемомикроциркуляторное русло, морфометрический анализ, налбуфин.

Цель исследования – провести морфометрический анализ количественно – качественных изменений кровеносного русла поджелудочной железы под воздействием налбуфина в эксперименте. С помощью комплекса морфологических (инъекционных, морфометрических) и статистических методов исследования получены новые данные о состоянии гемомикроциркуляторного русла поджелудочной железы в условиях использования опиоида. Использованный морфометрический анализ ангиоархитектоники поджелудочной железы позволяет оценить степень ее васкуляризации в норме и при патологии. Четко прослеживается связь между глубиной структурных изменений гемомикроциркуляторного русла поджелудочной железы и морфометрическими показателями. Уменьшение, по сравнению с контролем, диаметра артериол, плотности сетки обменных сосудов, артериоло-венулярного коэффициента, увеличение коэффициента извитости артериол, диаметра венул, трофической активности ткани свидетельствуют о перестройке кровеносных сосудов поджелудочной железы под влиянием налбуфина.

Summary

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF LINKS CHANGING OF PANCREAS HAEMOMICROCIRCULATION UNDER NALBUPHINES INFLUENCE

Popyk P.M.

Keywords: pancreas, ha emomicrocirculatory flow, morphometric analysis, nalbuphine.

Introduction

The problem dealing with the reconstruction of organs and systems' structural organization under the influence of opiates is urgent and important because drug using is concerned throughout the world as well as in Ukraine not only as a social problem, but as a general medical. In literature there are a lot of reports about opioids influence on the immune, hepatobiliary system. Unfortunately, little is known about notification of pancreas changes under the influence produced by opiates.

Objectives. The research was aimed to carry out morphometrical analysis of qualitative and quantitative changes in pancreas hemomicrocirculation under the influence of nalbuphines in the experiment.

Materials and methods. Experiments were performed on 26 white male rats weighed 100- 130g and aged 4,5 - 7,5 months. Subject of research is represented with drugs of rats' pancreas with injection bloodstream. During the study we used the following research methods: vasculature injection, pancreas dissection, enlightenment of pancreatic sections, morphometric and statistical methods. Nalbuphine was administered intra-venously as follows: the first week - 8 mg / kg, the second week - 15 mg /kg, the third week - 20 mg / kg, the fourth week - 25 mg / kg, the fifth week - 30 mg / kg, the sixth week - 35 mg / kg.

Results and Discussion. After 2 weeks of Nalbuphine administering injection and enlightened preparations were observed slight narrowing of arterioles and expansion of venules. It is confirmed by morphometric parameters: artery - venules ratio decreases to $0,780 \pm 0,002$ (control - $0,860 \pm 0,002$), rate of sinuous increases and is $0,5 \pm 0,01$ (control - $0,39 \pm 0,01$). After 4 weeks of Nalbuphine administering injection blood component of pancreas' haemomicrocirculation flow was also in state of spasm and venules was expanded. In the duodenal part of the pancreas sometimes observed obliteration of capillaries, hemorrhage, uneven-caliber blood vessels, vacuum of vascular net-work, sinuous of saved vessels. After 6 weeks of Nalbuphine administering injection we observed destructive changes of pancreas' haemomicrocirculation flow. Expanding of anastomoses artery - venules and blood dumped into venous flow, and pass damaged capillaries are also observed. There is a change in caliber and density of blood vessels, the violation of their integ-

ity, as evidenced by morpho-metric parameters. Diameter of the surviving fragments of capillaries increases to $12,4 \pm 0,5$ mm ($p < 0,05$), artery-venules ratio decreases to $0,732 \pm 0,004$ ($p < 0,05$), the rate of sinuous increases to $0,62 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Density of changed vascular network decreases sharply and was $59,0 \pm 12,0$ ($p < 0,05$). Venules were expanded and thin-walled. Conclusions: 1. Using of morphometric analysis of pancreas angioarchitectonics allows us to evaluate the degree of vascularization in normal state and under pathological conditions. 2. There is a clearly seen correlation between the intensity of structural changes in pancreas haemomicrocirculation under conditions of Nalbuphine administering during 6 weeks and morphometric parameters. 3. The decrease compared with the control of arteriolar diameter, density of remodeled vascular network, artery-venule ratio, and the increase of venule diameter, rate of arterioles' sinuous, index of trophic activity of tissue show destructive changes of pancreas haemomicrocirculation flow under Nalbuphine's influence. 4. These results may serve as the basis for further morphological and clinical researches devoted to the development of new methods of diagnosis, prevention and treatment of pancreas.

УДК 616.314.165: 616.314-06: 616-091.0

Прийма Н.В.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕРИАПИКАЛЬНЫХ ТКАНЯХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПЕРИОДОНТИТЕ

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им.С.И. Георгиевского», г.Симферополь

Целью нашего исследования являлось изучить патоморфологические изменения, развивающиеся в периапикальных тканях при хроническом периодонтите. Материалом исследования являлись патологически измененные при хроническом периодонтите периапикальные ткани. Материал был получен при аутопсии 22 лиц в возрасте 35-60 лет (20 мужчин, 2 женщины), забор материала осуществляли экстрадентальным доступом при отслаивании слизисто-надкостничного лоскута в проекции верхушки корня пораженного зуба. Установлено, что в 77,2% наблюдений при наличии периапикальных поражений имело место истончение или точечный дефект кортикальной пластинки кости в проекции верхушки корня. В этом случае периапикальные поражения гистологически были представлены кистогранулемами (18,1%) и радикулярными кистами (54,5%). Наличие резорбции кости в проекции верхушки корня следует рассматривать как признак активности периапикального очага инфекции и прогрессирования хронического периодонтита.

Ключевые слова: хронический периодонтит, патоморфология, костная ткань челюсти

Известно, что одной из наиболее часто встречающихся форм поражений тканей периодонта при хроническом периодонтите является формирование периапикальной гранулемы. В ответ на постоянное раздражение продуктами распада и токсинами микроорганизмов ткани периодонта формируют ответ в виде образования гранул, так как происходит пролиферация как фибробластов, так и эндотелиальных клеток и формирование грануляционной ткани [1, 6]. Развитие хронического воспаления в тканях периодонта сопровождается резорбцией кости в области, соседней с этим очагом. Кроме того, как показали исследования Vier F, Figueiredo J. [7], при хроническом периодонтите происходит резорбция не только костной ткани, но и резорбция верхушки корня, причем степень апикальной резорбции корня прямо зависит от активности воспалительного процесса. В зарубежной литературе разделение на гранулематозный и гранулирующий процесс при хроническом периодонтите не употребляется, так как доказано, что это не разные клинико-морфологические формы заболевания, а клиническое разделение одного и того же процесса [5].

По данным отечественных ученых в ряде случаев рентгенологический диагноз периапикальных поражений не соответствует патогистологическому диагнозу. В проведенном Зубок Д.И. исследовании было установлено, что при

рентгенологических размерах очага деструкции костной ткани при хроническом периодонтите, характерных для кистогранулемы, гистологически выявляется киста [3].

Для выбора адекватного метода лечения хронического периодонтита стоматологу важно знать особенности морфологических изменений, происходящих в периапикальных тканях, а именно степень деструкции костной ткани челюсти вследствие наличия хронической одонтогенной инфекции [1].

Цель исследования

Изучить патоморфологические изменения, развивающиеся в периапикальных тканях при хроническом периодонтите.

Материалы и методы исследования

Проведено патогистологическое исследование периапикальных очагов инфекции при хроническом периодонтите и оценка состояния костной ткани в проекции периапикальных поражений. Материал был получен при аутопсии 22 лиц в возрасте 35-60 лет (20 мужчин, 2 женщины) с околозубными очагами инфекции (ООИ).

Забор околозубных очагов инфекции осуществляли экстрадентальным доступом при отслаивании слизисто-надкостничного лоскута и при необходимости трепанации кортикальной

пластинки в проекции апикального отверстия корня зуба. После отслоения слизисто-надкостничного лоскута периапикальные поражения визуально определялись благодаря более темному цвету в сравнении со здоровыми участками кости альвеолярного отростка (грануляционная ткань, просвечивающаяся сквозь истонченную кость альвеолярного отростка, имела серо-коричневый цвет). Через трепанационное отверстие проводили кюретаж с удалением грануляционной ткани и/или оболочки радикулярной кисты. Макроскопически оценивали целостность кортикальной пластинки альвеолярного отростка и размеры периапикальных поражений. В связи с хорошим доступом исследованию подвергался лишь фронтальный участок верхней и нижней челюсти в области разрушенных, пломбированных и измененных в цвете зубов.

Материал, полученный из периапикальной области пораженных зубов подвергался патоморфологическому исследованию: срезы из полученного материала готовили стандартным способом с окрашиванием гематоксилин-эозином [2].

Результаты и их обсуждение

В 17 (77,2%) наблюдений при наличии периапикальных поражений имело место истончение или точечный дефект кортикальной пластинки в проекции верхушки корня. Выявленные периапикальные поражения по морфологическому строению были разделены на радикулярные кисты - в 12 микропрепаратах, гранулемы - в 6, а кистогранулемы - в 4 препаратах.

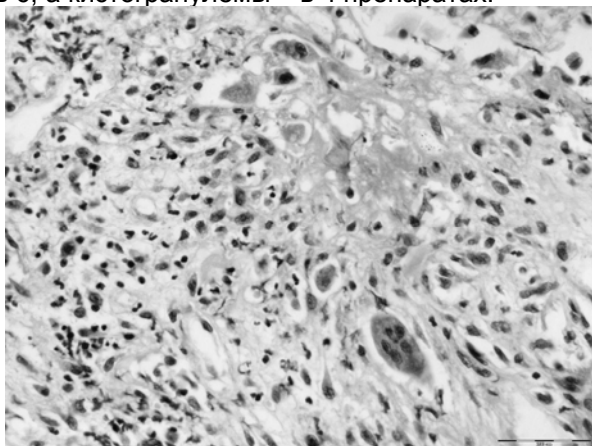


Рис.1. Фотография участка микропрепарата гранулемы 22 зуба. Участок грануляционной ткани ООИ: 1-лейкоцитарная инфильтрация, 2-макрофаг, 3- многоядерная клетка рассасывания инородных тел. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

Гранулемы были представлены очагом грануляционной ткани, окруженным фиброзной оболочкой, в грануляционной ткани обнаруживались тонкостенные сосуды и очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации (рис.1).

В микропрепаратах кистогранулем очаг грануляционной ткани был частично окружен врастающим пластом многослойного плоского эпителия (рис.2).

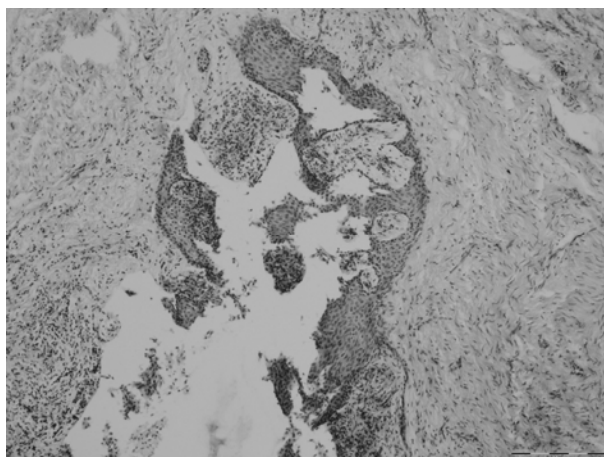


Рис.2. Фотография участка микропрепарата кистогранулемы 14 зуба. Участок фиброзной ткани ООИ с очагом некроза: 1-многослойный плоский эпителий, 2-лимфогистиоцитарная инфильтрация, 3-участок некроза. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$

Оболочка радикулярных кист состояла из отечной фиброзной ткани, которая изнутри была покрыта слоем многослойного плоского эпителия, а в некоторых участках отмечались очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации (рис.3).

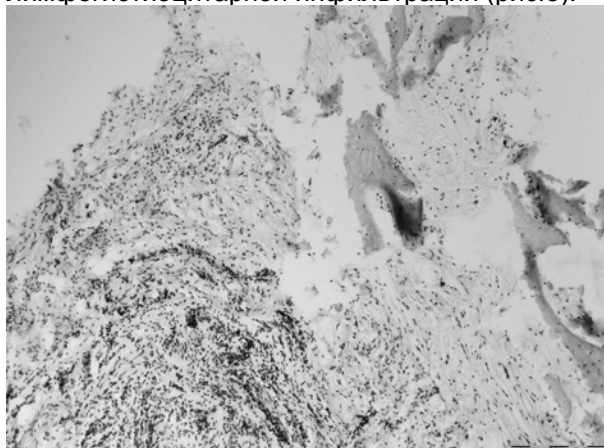


Рис.3. Фотография участка микропрепарата радикулярной кисты 24 зуба. Участок отечной фиброзной ткани ООИ: 1-лимфогистиоцитарная инфильтрация, 2- петрификаты. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$

В 8 (36,4%) микропрепаратах имелись очаги некроза как в центре, так и по периферии, а также участки значительной лейкоцитарной инфильтрации, что свидетельствовало об обострении хронического воспаления. Подобная морфологическая картина обнаружена в 8 микропрепаратах, которые в основном представлены радикулярными кистами и кистогранулемами. В 4(18,2%) микропрепаратах в отдельных участках плотной фиброзной ткани фрагмента оболочки кист были обнаружены мелкие петрификаты.

Следует отметить, что в 17 (77,2%) наблюдений в области периапикальных очагов инфекции имело место истончение и дефект кортикальной пластинки челюсти (таблица 1). В этих случаях периапикальные поражения гистологически были представлены кистогранулемами (18,1%) и радикулярными кистами (54,5%).

Таблица 1.

Состояние кортикальной пластинки челюсти в зависимости от патоморфологии периапикальных тканей при хроническом периодонтите

Патоморфологические изменения в периапикальных тканях	Состояние кортикальной пластинки альвеолярного отростка		
	истончение	дефект	целостность не нарушена
простая гранулема	1 (4,5%)	-	5 (22,7%)
кистогранулема	3 (13,6%)	1 (4,5%)	-
киста	3 (13,6%)	9 (40,9%)	-
Всего	7 (31,8%)	10 (45,4%)	5 (22,7%)

Развитие деструкции кортикальной пластинки челюсти, прежде всего, связано с фазами обострения хронического периодонтита, при которых происходит нагноение и расплавление фиброзной капсулы, окружающей очаг инфекции, увеличение и расширение зоны деструкции костной ткани, окружающей хронический очаг инфекции [4]. Наличие резорбции кости в проекции верхушки корня следует рассматривать как признак активности периапикального очага инфекции и прогрессирования хронического периодонтита.

Таким образом, разрушение кортикальной пластинки альвеолярного отростка челюсти в проекции верхушки корня зуба свидетельствует о сформированности периапикального очага, имеющего макро- и микрополости, окруженные оболочкой. Следует отметить, что воздействовать на такие периапикальные очаги инфекции консервативно – сложно, ввиду особенностей их морфологического строения, поэтому при наличии сформированных периапикальных очагов предпочтение следует отдавать консервативно-хирургическим методам лечения хронического периодонтита.

Выводы

При хроническом периодонтите в 77,2% наблюдений развивается истончение и/или дефект

Реферат

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН В ПЕРІАПІКАЛЬНИХ ТКАНИНАХ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПЕРІОДОНТИТІ
Прийма Н.В.

Ключові слова: хронічний періодонтит, патоморфологія, кісткова тканина щелепи

Метою нашого дослідження було вивчити патоморфологічні зміни, що розвиваються в періапикальних тканинах при хронічному періодонтиті. Матеріалом дослідження були патологічно змінені при хронічному періодонтиті періапикальні тканини. Матеріал був отриманий при аутопсії 22 осіб у віці 35-60 років (20 чоловіків, 2 жінки), матеріал брали за допомогою екстрадентального доступу при відшаруванні слизово-окістного клаптя в проекції верхівки кореня ураженого зуба. Встановлено, що в 77,2% спостережень за наявністю періапикальних поразок мало місце стоншування або точковий дефект кортикальної пластинки кістки в проекції верхівки кореня. В цьому випадку періапикальні поразки гістологічно були представлені кістогранульомами (18,1%) і радікулярними кістами (54,5%). Наявність резорбції кістки в проекції верхівки кореня слід розглядати як ознаку активності періапикального осередку інфекції і прогресу хронічного періодонтита.

Summary

PATMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHANGES IN PERIAPICAL TISSUES IN CHRONIC PERIODONTITIS
Priyma N.V.

Keywords: chronic periodontitis, pathomorphology, bone tissue of the jaw

The development of chronic inflammation in periodontal tissues is accompanied by bone resorption of the periapical tissues. To select the appropriate method of treatment of chronic periodontitis the dentist should know the features of the morphological changes that occur in the periapical tissues, namely the degree of destruction of the jaw bone due to the presence of chronic odontogenic infection.

Previously, it was found that the radiological diagnosis of periapical lesions does not match with histological diagnosis. The aim of our study was to explore the pathological changes that are developing in the peri-

кортикальной пластинки челюсти, периапикальные очаги инфекции в этом случае гистологически представлены кистогранулемами и радикулярными кистами.

Перспективы дальнейших исследований

Дальнейшие исследования будут направлены на изучение процессов, происходящих в периапикальных тканях, в ближайшие и отдаленные сроки после лечения хронического периодонтита различными методами.

Литература

1. Авдоніна Л.І. Мікробіологічні паралелі досліджень вогнищ інфекції навколозубної тканини та нирок за даними аутопсії / Л.І. Авдоніна, Н.В. Прийма // Галицький лікарський вісник. – 2004. – № 2. – С. 15-17.
2. Волкова О.В. Основы гистологии с гистологической техникой / О.В. Волкова, Ю.К. Елецкий. – М.: Медицина, 1982. – 301 с.
3. Зубок Д.И. Клинико-морфологические особенности периапикальных деструктивных процессов / Д.И. Зубок, А.И. Даниленко // Вісник стоматології. – 2001. – № 4. – С. 32-34.
4. Педорец А.П. Предсказуемая эндодонтия / А.П. Педорец, А.Г. Пиляев, Н.А. Педорец. – Донецк: Норд-Пресс, 2006. – 364 с.
5. Abbott P.V. Classification, diagnosis and clinical manifestation of apical periodontitis / P.V. Abbott // Endod Top. – 2004, №8. – P. 36-54.
6. Graunaitė I. Pathogenesis of Apical Periodontitis: a Literature Review / I. Graunaitė, G. Lodiene, V. Maciulskienė // J Oral Maxillofac Res. – 2011. – №2. – URL: <http://www.ejmr.org>
7. Vier F. Morphologic analysis of apical resorption on human teeth with periapical lesions / F. Vier, J. Figueiredo // Endodontics Clinical Practice, Education and Research. – 2000. – №2(3). On-line publication of the University of Sao Paulo: <http://www.usp.br>

apical tissues with chronic periodontitis. The research focused on pathological changes in the periapical tissues under chronic periodontitis. Periapical foci of infection, and the condition of the bone tissue with chronic periodontitis were investigated by histological techniques. Material was obtained at autopsy of 22 human cadavers (20 men and 2 women) aged 35-60 years with multiple foci of periapical infection. Periapical foci of infection were taken with extra dental entrance after peeling mucosal flap of the jaw. If necessary, the cortical bone of jaw was trepanized in the projection of the apical foramen of the tooth. The integrity of the cortical plate of the alveolar bone and the size of periapical lesions were studied.

According to morphological structure the periapical lesions of teeth were presented by radicular cysts, granulomas and cystogranulomas. Granulomas consisted of granulation tissue surrounded by fibrous capsule, in cystogranulomas the granulation tissue was partly surrounded by ingrown epithelium, radicular cysts had a fibrous capsule that was covered inside by epithelium.

The presence of a point defect or thinning of the cortical bone in the projection of the apex of teeth with periapical lesions has been detected in 77.2% of cases. In those cases, cystogranulomas (18,1%) and radicular cysts (54.5%) were identified by histological investigation of the periapical lesions of teeth. Thus, the resorption of cortical plate of jaw in the projection of the root apex of teeth indicates about formation of periapical lesion with macro- and microcavities. Signs of necrosis and the significant leukocyte infiltration in the histological material were found in 36.4% of the specimens. It is indicating on exacerbation of chronic inflammation in the periodontal tissues.

The resorption of the cortical bone of the jaw is associated with the phases of the exacerbation of chronic periodontitis. Phases of the exacerbation of chronic periodontitis are accompanied by the purulence and decay of the fibrous capsule and an increase in the bone destruction near the root apex of the tooth.

The presence of bone resorption in the projection of the root apex of the tooth should be seen as a sign of activity periapical focus of infection and progression of the chronic periodontitis.

UDC 611.631.013

Proniaiev D.V.**VARIANTS OF PERINATAL ANATOMY OF THE INTERNAL FEMALE GENITAL ORGANS**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Introduction. While studying a seven-month old fetus of the female sex a rare variant of the topography of the internal genital organs and the blood vessels of the pelvis has been detected. The specific characteristics of the form and syntopy of the ovaries, uterine tubes have been described, the morphometric parameters of the common, external and internal iliac arteries have been presented. A research of the consistent patterns of the forming of the structure and topography of a fetus is of great importance for understanding the mechanisms of the form-building of organs. An investigation of the consistent patterns of the organization of the structure and topography of a fetus has an important value for understanding the mechanisms of the normal and pathological form building of organs [1-4]. *Objective.* Study peculiarities of variants of perinatal anatomy of the internal female genital organs, its topography and perinatal morphogenesis. *Material and methods.* The study was carried out on 50 human fetuses aged 4-10 months – measuring 250.0-500.0 mm of the parietococcygeal length (PCL). The material was fixed in a 7% formol solution during a fortnight upon which the specific characteristics of the external structure of the internal female genital organs and their syntopy were studied, employing the method of thin sectioning under the control of a binocular magnifier and morphometry. *Results.* Uncommon variants of the external structure of the ovaries, as well as their forms, sizes, topography have been detected in fetuses, measuring 112.0; 117.0; 125.0 and 270.0 mm of the parietococcygeal length (PCL). The right ovary in the fetus, measuring 112.0 mm PCL consists of three lobes: the uterine, two intermediate and tubal. The right ovary of an elongated form is located in the abdominal cavity obliquely. The uterine tube adjoins the lateral surface of the ovary, the rectum being located more medially. The left ovary of an elongated flattened form is located in the abdominal cavity slantwise. The right ovary is located in the abdominal cavity in a fetus of 117.0 mm PCL, horizontally obliquely, i.e. the longitudinal axis of the organ is directed from the level of the middle of the inguinal ligament to the promontory. The ovary is of an elongated oval form, they distinguish anteromedial, posterolateral and inferior surfaces, the superior rounded, anterior and posterior sharpened margins, the uterine and tubal rounded ends. The left ovary is located in the abdominal cavity horizontally the longitudinal axis of the organ passes in the frontal plane. The ovary is of an elongated bean – shaped form, the anterior and posterior surface, the superior convex and sharpened margin, the inferior one is somewhat rounded and concave, the uterine sharpened margin and the tubal rounded one are differentiated. Both the right and left ovaries in fetuses of 125.0 mm PCL are made up of two lobules: the uterine and tubal ones. The total length of the right ovary is 8.5 mm and its separate lobules – is 5 and 3 mm respectively. In a fetus – 270.0 mm of PCL the right ovary was composed of three lobes: the uterine, intermediate, tubal, whereas the left one of two lobules: the uterine and tubal. The right ovary is trihedral, approximated to an oval form located slantwise in the abdominal cavity. The anterior, posterior and lateral surfaces, the anterior, posterior and medial margins, the pointed uterine and tubal ends are differentiated in the ovary. The loops of the ileum are adjacent to the anterior surface of the ovary, whereas the ureter, the internal iliac artery and vein are adjacent to the tubal end. The left ovary is of an elongated, shape approximated to an oval form, it is located in the abdominal cavity horizontally. They differentiate the superior, inferior and anterior surfaces, the superior, inferior and posterior margins, the pointed uterine and the rounded tubal ends in the ovary. The anterior surface of the ovary is adjoined by the anterior loop of the sigmoid colon, while the ureter abuts on its posterior margin. The uterine end of the ovary is adjacent to the posterior surface of the tubal isthmus, whereas the tubal one – to the external iliac artery and vein. *Conclusion:* At the beginning of the fetal period of the development of the internal female genital organs a marked variability of the form and location of the ovaries, the uterine tubes, their mesenteries and ligaments is identified. The organization of their syntopy is in a correlation with the development of the rectum, urinary bladder and the pelvic structures.

Key words: grippe, pneumonia, genotype, polymorphism, gene.

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи: «Закономірності перинатальної анатомії та ембріотопографії. Визначення статеві-вікових особливостей будови і топографічної анатомічних взаємовідношень органів та структур в онтогенезі людини» (№ державної реєстрації – 01100003078).

Introduction

While studying a seven-month old fetus of the female sex a rare variant of the topography of the internal genital organs and the blood vessels of the pelvis has been detected. The specific characteristics of the form and syntopy of the ovaries, uterine tubes have been described, the morphometric parameters of the common, external and internal iliac arteries have been presented. A research of the consistent patterns of the forming of the structure and topography of a fetus is of great importance for

understanding the mechanisms of the form-building of organs. An investigation of the consistent patterns of the organization of the structure and topography of a fetus has an important value for understanding the mechanisms of the normal and pathological form building of organs [1-4].

Objective

Study peculiarities of variants of perinatal anatomy of the internal female genital organs, its topography and perinatal morphogenesis.

Material and methods

The study was carried out on 50 human fetuses aged 4-10 months – measuring 250.0-500.0 mm of the parietococcygeal length (PCL). The material was fixed in a 7% formol solution during a fortnight upon which the specific characteristics of the external structure of the internal female genital organs and their syntopy were studied, employing the method of thin sectioning under the control of a binocular magnifier and morphometry.

Results

Uncommon variants of the external structure of the ovaries, as well as their forms, sizes, topography have been detected in fetuses, measuring 112.0; 117.0; 125.0 and 270.0 mm of the parietococcygeal length (PCL). The right ovary in the fetus, measuring 112.0 mm PCL consists of three lobes: the uterine, two intermediate and tubal. The names of the lobes are determined on the topographic principle, namely: the uterine lobe forms the uterine extremity of the ovary, the tubal one – the tubal extremity of the ovary, while the lobes located between the latter are called intermediate. The right ovary of an elongated form is located in the abdominal cavity obliquely. The uterine tube adjoins the lateral surface of the ovary, the rectum being located more medially. The total length of the ovary is 7.2 mm, whereas its separate lobes – 3.3 mm, 2 mm and 2.5 mm respectively, the width – 2.5 mm, the thickness – 2 mm. The proper ligament of the ovary, 3.8 mm in length, is attached to the iliac fascia above the opening into the pelvis minor, the ovarian artery and vein being located in its thickness. The length of the mesovarium is 4 mm, the width – 1 mm. The right uterine tube, 9 mm in length, has a twisting passage without a clear-cut delimitation into portions, it is covered with the serous membrane on all sides.

The left ovary of an elongated flattened form is located in the abdominal cavity slantwise. The overall length of the ovary is 7 mm, the width – 2.2 mm, the thickness – 2 mm. The proper ligament of the ovary, 1.5 mm in length is attached to the right border of the uterus below the uterine tube. The suspensory ligament of the ovary – 4 mm long is attached to the iliac fascia above the aperture of the small pelvis and the ovarian artery and vein are located in its thickness. The length of the mesovarian is 4 mm, the width is 1 mm. The left uterine tube, 9 mm in length has a tortuous passage without a clear-cut demarcation into parts, being covered by the serous membrane on all sides.

The right ovary is located in the abdominal cavity in a fetus of 117.0 mm PCL, horizontally obliquely, i.e. the longitudinal axis of the organ is directed from the level of the middle of the inguinal ligament to the promontory. The ovary is of an elongated oval form, they distinguish anteromedial, posterolateral and inferior surfaces, the superior rounded, anterior and posterior sharpened margins, the uterine and tubal rounded ends. The superior margin

and the anteriomedian surface are adjoined by the loops of the ileum, the posterolateral surface is adjoined by the muscles psoas major, external iliac vessels, the obturator nerve, the ureter. It is adjacent to the uterine tube by the inferior surface. The uterine end of the ovary is located over the fundus of the uterus and abuts with its apex on the anterior surface of the rectum and in front it is closely adjacent to the body of the urinary bladder. The length of the ovary is 6 mm, the width is 3 mm, the thickness is 2 mm. The length of the proper ligament – 2 mm. The right uterine tube is 6.5 mm, no legible borders are identified between its lobes.

The left ovary is located in the abdominal cavity horizontally the longitudinal axis of the organ passes in the frontal plane. The ovary is of an elongated bean – shaped form, the anterior and posterior surface, the superior convex and sharpened margin, the inferior one is somewhat rounded and concave, the uterine sharpened margin and the tubal rounded one are differentiated. It should be noted that a recess is detected along the passage of the inferior concave margin into which the flexure of the uterine tube goes in. The loops of the ileum abut on the anterior surface of the ovary, whereas the external iliac vessels, the obturator nerve the ureter adjoin the posterior surface. The inferior margin of the ovary is contiguous with the isthmus of the uterine tube, the ampulla is located at a distance of 1.5 mm downwards from the ovary, the infundibulum in the form of a hook abut on the tubal end of the ovary, being adjacent to the rectum: while in front to the body of the urinary bladder. The peculiar feature lies in the fact that the uterine end of the right ovary is located behind over the fundus of the uterus of the uterine end of the left ovary. Both uterine ends tightly adjoin one another. The fundus and the body of the uterus are located in the cavity of the large pelvis. The thickness of the uterus at the level of the fundus is 1 mm, the distance between the uterine tubes is 3 mm. The length of the proper ligament of the ovary is 2 mm, the suspensory one is 2 mm. The length of the ovary is 6 mm, the width is 2.5 mm, the thickness is 2 mm. The length of the mesentery is 4 mm, the fimbriae of the infundibula of the uterine tubes are not identified.

Both the right and left ovaries in fetuses of 125.0 mm PCL are made up of two lobules: the uterine and tubal ones. The total length of the right ovary is 8.5 mm and its separate lobules – is 5 and 3 mm respectively.

The total length of the left ovary is 8 and its separate parts are 7.5 mm and 4 mm respectively. The ovary is of a flattened elongated form it is located in the abdominal cavity slantwise.

In a fetus – 270.0 mm of PCL the right ovary was composed of three lobes: the uterine, intermediate, tubal, whereas the left one of two lobules: the uterine and tubal (fig.).

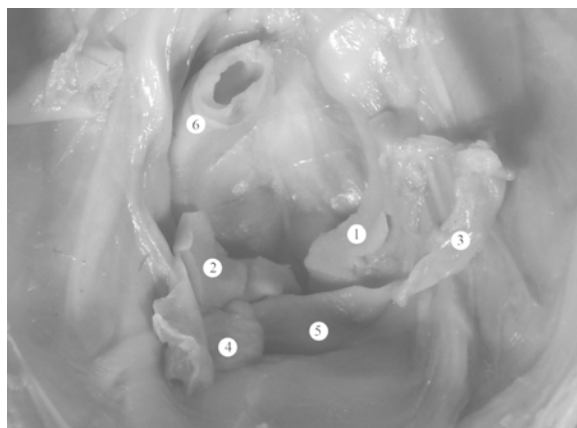


Fig. the internal female genital organs in a fetus, measuring 270.0 mm PCL. A gross specimen. 3b 1.5 x : 1 – the right ovary; 2 – the left ovary; 3 – the right uterine tubes; 4 – the left uterine tubes; 5 – the uterus; 6 – the sigmoid colon.

The right ovary is trihedral, approximated to an oval form located slantwise in the abdominal cavity. The anterior, posterior and lateral surfaces, the anterior, posterior and medial margins, the pointed uterine and tubal ends are differentiated in the ovary. The loops of the ileum are adjacent to the anterior surface of the ovary, whereas the ureter, the internal ileal artery and vein are adjacent to the tubal end. The length of the ovary is 18.5 mm, while its separate parts – 8 mm, 4 mm, 6 mm respectively the width – 7 mm and the thickness – 4 mm. the proper ligament of the ovary, 3 mm in length is attached to the lateral margin of the uterus below the uterine tube. The suspensory ligament 5.5 mm long, is attached to the iliac fascia, the ovarian artery and vein being located in its thickness. The length of the mesovarium is 10.5 mm, the width is 3 mm.

The left ovary is of an elongated, shape approximated to an oval form, it is located in the abdominal cavity horizontally. They differentiate the superior, inferior and anterior surfaces, the superior, inferior and posterior margins, the pointed uterine and the rounded tubal ends in the ovary. The anterior surface of the ovary is adjoined by the anterior loop of the sigmoid colon, while the ureter abuts on its posterior margin. The uterine end of the ovary is adjacent to the posterior surface of the tubal isthmus, whereas the tubal one – to the exter-

nal ileal artery and vein. The length of the ovary is 17 mm, its separate parts measuring 10 mm and 7 mm respectively the width is 6.5 mm, the thickness – 3.4 mm. the proper ligament of the ovary, 3 mm long is attached to the left margin of the uterus beneath the uterine tube. The suspensory ligament of the ovary, 5.5 mm long, is attached to the iliac fascia and contains the ovarian vessels. The length of the mesovarium is 10 mm the width is 2.5 mm.

The right uterine tube has an S-shaped form and is located horizontally. The total length of the right uterine tube is 32 mm, whereas its separate parts: the isthmus – 6 mm, the ampulla – 16 mm, the infundibulum of the uterine tube abuts on the anterior surface of the musclopsoas major and the external iliac vessels.

The left uterine tube has a twisting character and is located horizontally. The total length of the left uterine tube is 28 mm, whereas its separate parts: the isthmus – 4 mm, the ampulla – 16 mm, the infundibulum – 5 mm and the uterine part – 3 mm. the infundibulum of the uterine tube abuts on the external iliac vessels.

Conclusion

At the beginning of the fetal period of the development of the internal female genital organs a marked variability of the form and location of the ovaries, the uterine tubes, their mesenteries and ligaments is identified. The organization of their syntopy is in a correlation with the development of the rectum, urinary bladder and the pelvic structures.

Literature

1. Ахтемійчук Ю.Т. Розвиток сечостатевого комплексу в зародковому періоді онтогенезу людини / Ю.Т. Ахтемійчук, В.Ф. Марчук / Актуальні питання вікової анатомії та ембріотопієграфії: Всеукраїнська наукова конференція // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2006. – Т.5, № 2. – С. 72.
2. Ахтемійчук Ю.Т. Варіант анатомії органів черевної порожнини / Ю.Т. Ахтемійчук, Т.В.Хмара, Д.В.Проняєв // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2008. – Т.7, № 3. – С. 81-82.
3. Pasternak B. Metoclopramide in Pregnancy and Risk of Major Congenital Malformations and Fetal Death / B.Pasternak, H.Svanström, D.Mølgaard-Nielsen [et al.] // JAMA. – 2013. – V.16, №310. – P. 1601-1611.
4. Nakamura T. Relationship between Numerous Mast Cells and Early Follicular Development in Neonatal MRL. MpJ Mouse Ovaries / T. Nakamura, S.Otsuka, O.Ichii [et al.] // PLoSOne. – 2013. – V.4, №8. – P.772-776.

Реферат

ВАРІАНТИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ АНАТОМІЇ ВНУТРІШНІХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Проняєв Д.В.

Ключові слова: морфометрія, рентгенанатомічне дослідження, яєчники, маткові труби.

Дослідження виконано комплексом сучасних та класичних анатомічних методів дослідження: морфометрія, макро- та мікропрепарування, рентгенанатомічне дослідження, ін'єкція судин, на 50 трупах плодів. Під час дослідження шести, семи місячних плодів жіночої статі виявили деякі варіанти будови внутрішніх жіночих статевих органів та кровоносних судин. Описано особливості форми та синтопії яєчників, маткових труб та їх морфологічні параметри. Встановлено що анатомічні особливості внутрішніх жіночих статевих органів плодів характеризуються широкою варіативністю будови та синтопії, що в свою чергу залежать від топографії та будови суміжних органів та структур.

Реферат

ВАРИАНТЫ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ АНАТОМИИ ВНУТРЕННИХЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Проняев Д.В.

Ключевые слова: морфометрия, рентгенанатомическое исследование, яичники, маточные трубы

Исследование проведено комплексом современных и классических анатомических методов исследования: морфометрия, макро- и микропрепарирования, рентгенанатомическое исследование, инъекция сосудов, на 50 трупах плодов. Во время исследования шести, семи месячных плодов женского пола выявили некоторые варианты строения внутренних женских половых органов и кровеносных сосудов. Описаны особенности формы исинтопии яичников, маточных труб и их морфометрические параметры. Установлено что анатомические особенности внутренних женских половых органов плодов характеризуется широкой вариабельностью строения исинтопии, которые в свою очередь зависят от топографии и строения смежных органов и структур.

УДК 616.006.487-018:616-089.5

Савосько С.І., Макаренко О.М., Погоріла Н.Х., Васильєва І.Г.

ВПЛИВ ФРАКЦІЙ ЦЕРЕБРАЛУ НА РОЗВИТОК МОРФОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ В КЛІТИНАХ НЕЙРОБЛАСТОМИ ЛЮДИНИ IMR-32 ПРИ ДІЇ ЕФІРА ДЛЯ НАРКОЗУ

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, м. Київ;

Інститут фізіології шм. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ;

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, м. Київ

Досліджена дія окремих фракцій перебрала на моделі морфологічного диференціювання клітин нейробластоми людини IMR-32. Результати дослідження показали, що церебрал і його низькомолекулярні фракції різною мірою активують нейритогенез низькодиференційованих клітин. Одночасно з цим церебрал продемонстрував більш виразний протекторний вплив на процеси нейритогенезу і ретракції відростків при дії ефіра для наркозу, ніж при внесенні в культуральне середовище інших досліджуваних фракцій препарату.

Ключові слова: нейробластома IMR-32, фракції церебралу, морфологічне диференціювання, ефір для наркозу.

Вступ

Одним із найбільш небезпечних судинних захворювань головного мозку пацієнтів, що найчастіше зустрічаються, є розвиток гострого інсульту [2,3,8-13]. Ризик церебрального інсульту та його ускладнень є реальним для відповідних груп майже усіх вікових категорій, і, особливо, актуальний для пацієнтів працездатного віку. Пошук лікарських засобів, які могли б здійснювати нейропротекторну та нейроактивуючу дію, підвищували б виживаність пацієнтів та знижували частоту та ступінь їх інвалідизації в постінсультному періоді, є виключно актуальним. В якості одного з таких засобів запропоновано препарат церебрал, розроблений та прийнятий до впровадження на виробництві фармацевтичної компанії «Дніпрофарм» (Дніпропетровськ, Україна) [6]. Препарат представляє собою очищений набір пептидів, олігопептидів і амінокислот, які утворюються в мозку тварин-реконвалесцентів після попереднього відтворення гострого аутогеморагічного інсульту, тобто у тварин, які успішно перенесли інсульт [5]. Активними діючими компонентами препарату, які забезпечують фармакотерапевтичний вплив, є нейропептиди, виділені у фракції і які містять від трьох до дванадцяти амінокислотних залишків. По механізму своєї нейрофармакологічної дії дані пептиди представляють собою ендogenous регулятори синтезу і секреції фактора росту не-

рвів (NGF). Було, зокрема, показано, що введення церебралу призводить до підвищення інтенсивності синтезу і секреції NGF в клітинних утворах ЦНС в умовах відтворення гострого експериментального геморагічного інсульту. Разом з тим, церебрал не впливав на процеси синтезу і секреції даного ростового фактору нервовими клітинами у інтактних тварин. Іншими словами його діючі фактори, очевидно, є трофікотропінами, або ендogenous регуляторами (up-regulators) синтезу NGF при гострому інсульті [1]. В умовах *in vitro* встановлено, що церебрал активує диференціювання клітин феохромоцитоми PC-12, тобто спостерігається виражений нейритогенез та інгібування проліферації клітин [7].

З урахуванням вищесказаного досліджувались впливи церебралу і деяких його фракцій на культуру клітин нейробластоми людини IMR-32, в культуральне середовище яких додавали ефір для наркозу в токсичній дозі. З метою визначення найактивнішого компоненту здійснювали фракціонування препарату. Результати цитопротекторного впливу перебрала і його фракцій порівнювались з контролем в дослідах *in vitro* на певних етапах експериментального дослідження.

Методика

Фракціонування церебралу здійснювали за допомогою гель-хроматографії на сефадексі G-25 (Pharmacia, Швеція). Отримали по 7-10 мл кожної з трьох фракцій.

Дослідження проведені на клітинах людської нейробластоми лінії IMR-32. Усі клітини культивувались при $+37^{\circ}\text{C}$ у флаконах Карреля в атмосфері повітря, збагаченого CO_2 до 5%. Використовувалось культуральне середовище RPMI-1640 («Sigma», США) з додаванням 10% сироватки коня і 5% ембріональної сироватки великої рогатої худоби («Gibco», США), а також 400 мкг/мл гентаміцину («Sigma», США) з метою попередження проростання мікрофлори. Зразки культури клітин IMR-32 були розділені на 4 групи: 1) контрольні клітини з додаванням фізіологічного розчину; 2) клітини, які культивувались в згаданому середовищі з додаванням церебралу («Дніпрофарм», Україна); 3) речовини I фракції не використовувалися; 4) клітини, які культивувалися в середовищі з додаванням II фракції церебралу (молекулярна маса 1,5-4,5 кДа); 5) клітини в середовищі з додаванням III фракції церебралу (молекулярна маса 1,2 кДа і менше).

Ефір додавався через ін'єкційну голку в середовище Хенкса (pH 7,4), якою на 1/3 був заповнений флакон Карреля (об'єм 15 мл). Спочатку в середовище додавали 350 мкл ефіру, що призводило до створення в ній концентрації, в 30 разів більш високої, ніж у крові ссавців в термінальній стадії ефірного наркозу. Через 27-28 хвилин в середовище додавали ще 650 мкл ефіру, після чого створювана концентрація перевищувала гранично допустиму в середньому на два порядки.

Кожні 30-35 хвилин попередньо відібрані ділянки клітинних культур вказаних груп фотографувались з використанням фазовоконтрастного мікроскопа «Diavert». Для характеристики динаміки морфологічного диференціювання і цитопротекції в межах всього періоду спостереження (140 хвилин) враховувались наступні морфометричні параметри досліджуваних клітин: площа

видимого профілю клітин, кількість клітин з відростками і довжини відростків. В кожній групі досліджуваних культур клітин оцінювали їх проліферативну активність, враховуючи одночасну кількість в межах стандартної тест-зони $525 \times 325 \text{ мкм}^2$.

Щільність клітин, а також вказані вище морфометричні показники підраховували за допомогою напівавтоматичної програми для обробки графічних зображень (UTHSCSA ImageTool). Достовірність міжгрупових відмінностей численних значень оцінювали згідно t-критерія Стюдента, для чого використовували стандартні програми біомедичної статистичної обробки BioStat.

Результати та їх обговорення

Результати виконаних досліджень свідчать про існування безпосереднього впливу молекул церебралу і окремих його фракцій на досліджувані параметри клітин нейробластоми при дії ефіра для наркозу в токсичній дозі. Варто відмітити, що протягом усього періоду спостереження, який складав у середньому 95 хвилин, кількість клітин нейробластоми IMR-32 з відростками в контрольній групі різко зменшувалась (на 61,76%) після 30 хвилин експозиції з ефіром для наркозу, послідовно знижуючись до нуля до кінця експерименту (Табл. 1). Попереднє додавання в культуральне середовище 0,2% розчину церебралу попереджувало розвиток реакції збільшення кількості клітин з нейритами протягом I етапу дослідження (перші 35 хвилин експозиції клітин), як це можна було спостерігати у клітин контрольної групи. Крім цього даний лікувальний засіб потенціював наркотичний і цитотоксичний ефекти ефіра для наркозу на культуру клітин нейробластоми (70 і 105 хвилин). Про це, зокрема, свідчить швидка втрата клітинами нейритів (Табл. 1).

Таблиця 1.
Протекторний вплив церебрала і окремих його фракцій на зміну кількості тіл клітин з відростками при дії ефіра для наркозу (%).

Група	35 хвилин	70 хвилин	105 хвилин	140 хвилин
Контроль	20,4	25,7	7,8	0
Церебрал	48,4	37,1	0	0
Фракція II	41,6	28,3	18,2	0
Фракція III	29,2	35,9	2,5	0

На відміну від цього при використанні фракції церебралу II, але не III спостерігалось виражена фармакоіндукуюча цитопротекторна дія. При інших рівних умовах нами виявлений ефект тривалого (в цілому вище 60 хвилинної експозиції клітин з ефірним наркозом) збереження значної кількості (в середньому 43,75%) клітин нейробластоми з відростками без стадії реактивного нейритогенезу. В той же час по II етапу спостереження клітини інших дослідних груп практично втрачали свої відростки. Динамічні спостере-

ження показали, що цей процес відбувається в результаті здійснення реакції інвагінації вмісту цитоплазми нейритів в клітинні тіла, причому ця реакція до кінця досліду набула незворотного характеру. Варто підкреслити, що молекули речовин II фракції церебралу, подібно сумарному препарату також попереджують розвиток клітинної реакції відповіді нейробластоми на дію ефіру у вигляді нетривалого реактивного нейритогенезу (Табл. 1; Рис. 1:А,Б,В,Г).

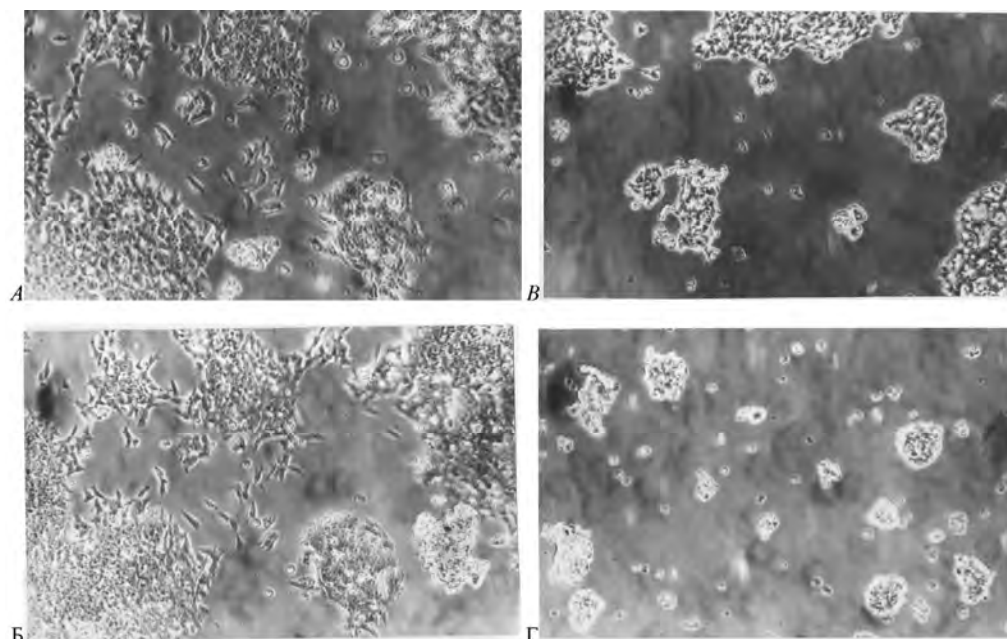


Рис. 1. Вплив ефіра на клітини нейробластоми IMR-32.
Умови: А-35 хвилин; Б-70 хвилин; В-105 хвилин; Г-140 хвилин. Об.10, ок. 10.

Додаткове вивчення препарату церебрал і окремих його фракцій на лінійні параметри відростків клітин людської нейробластоми IMR-32 при дії загальних анестетиків дозволило встановити наступні закономірності. У порівнянні з окремими клітинами контрольної групи, яким в

цих умовах експозиції з ефіром для наркозу додавали церебрал, прискорився процес ретракції нейритів клітинами нейробластоми, тобто в даних умовах церебрал не проявляв властиві йому протекторні властивості (Табл.2).

Таблиця 2.
Протекторний вплив церебрала і окремих його фракцій на зміну довжини відростків клітин при дії ефіра для наркозу (мкм).

Група	11:20	11:45	12:20	12:55
Контроль	6,35±0,33	4,25±0,34	5,32±1,23	0
Церебрал	4,18±0,37*	3,53±1,55	0	0
Фракція II	3,37±0,27*	3,66±0,33	3,66±0,33	0
Фракція III	3,27±0,18*	3,47±0,27	3,14±0,85	0

* $P < 0.05$

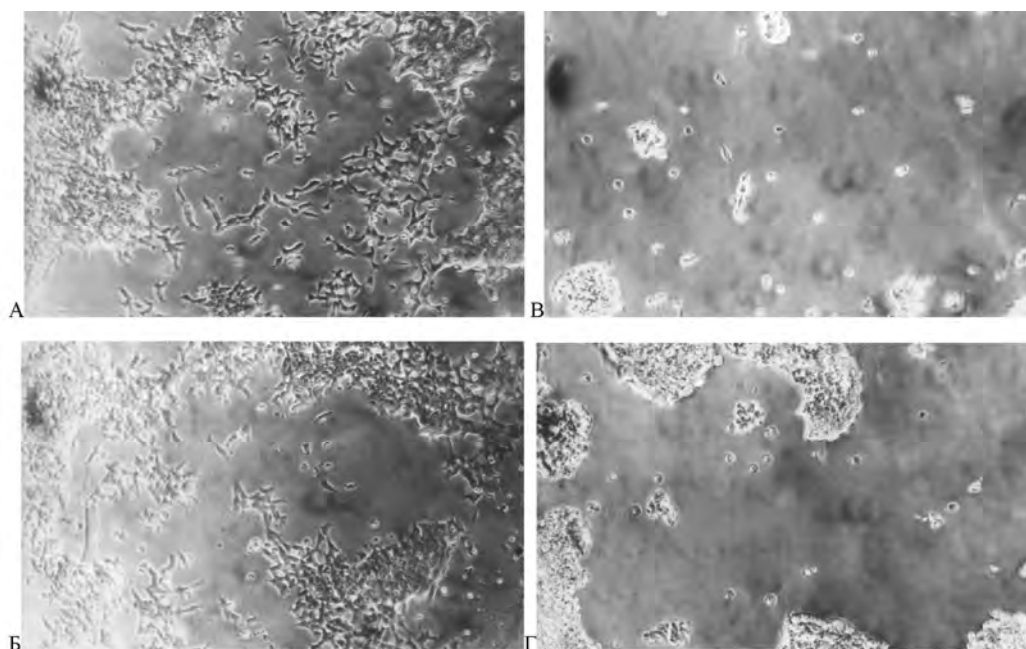


Рис.2. Вплив фракції III на морфогенез клітини людської нейробластоми IMR-32.
Умови: А-35 хвилин; Б-70 хвилин; В-105 хвилин; Г-140 хвилин. Об.10, ок. 10.

Результати, отримані при використанні фракції церебралу II і III свідчать про те, що молекули речовин, які входять до їхнього складу, мають виражений протекторний вплив на структурно-функціональні і метаболічні процеси, які протікають в клітинах нейробластоми IMR-32. Про це свідчить тривале збереження (понад 60 хвилин) структурних параметрів нейритів клітин, властивих початковому стану (Табл.2; Рис.2:В), які в термінальній стадії швидко зникають.

Настільки виражені (протягом 70 хвилин) цитологічні зміни процесів ретракції відростків повинні були суттєво впливати і на морфометричні параметри клітинних тіл нейробластоми. При цьому враховувались раніше отримані нами дані про те, що у умовах термінальної стадії ефірного наркозу і особливо гіпоксії площа і об'єм тіл пірамідних нейронів і клітин нейробластоми сут-

тєво зменшується [4,6]. Отримані результати дозволили виявити наявність тенденції до збільшення площі клітин на 39,69% через 35 хвилин експозиції із загальним анестетиком, що відповідає періоду первинного зменшення довжини відростків на 33,07% (Табл. 2,3). Важливо відмітити, що надалі цей показник повертався практично до початкових даних і суттєво не змінювався до кінця спостереження. Ефект призначення засобу церебрала, перед використанням ефіра для наркозу, на I етапі експерименту частково нагадував картину, виявлену у контрольній групі клітин. Але надалі, тобто через 60 і 90 хвилин експозиції клітин нейробластоми з загальними анестетиками, коли реакція інвагінації нейритів була завершена, площа соми клітин значно зменшувалась і у порівнянні з контролем, складала в середньому 74,08% і 74,01% (Табл.3).

Таблиця 3.

Протекторний вплив перебрала і окремих його фракцій на зміну площі соми клітин при дії ефіра для наркозу (мкм²).

Група	11:20	11:45	12:20	12:55
Контроль	32,5±2,02	45,4±2,84	28,0±1,04	30,1±1,49
Церебрал	43,1±2,08*	46,5±2,32	31,93±1,70*	31,9±2,25
Фракція II	41,8±2,13	31,0±3,11*	29,9±2,28	30,5±0,98
Фракція III	35,2±1,88	42,91±2,34	29,9±1,93	32,19±3,85

*P<0.05

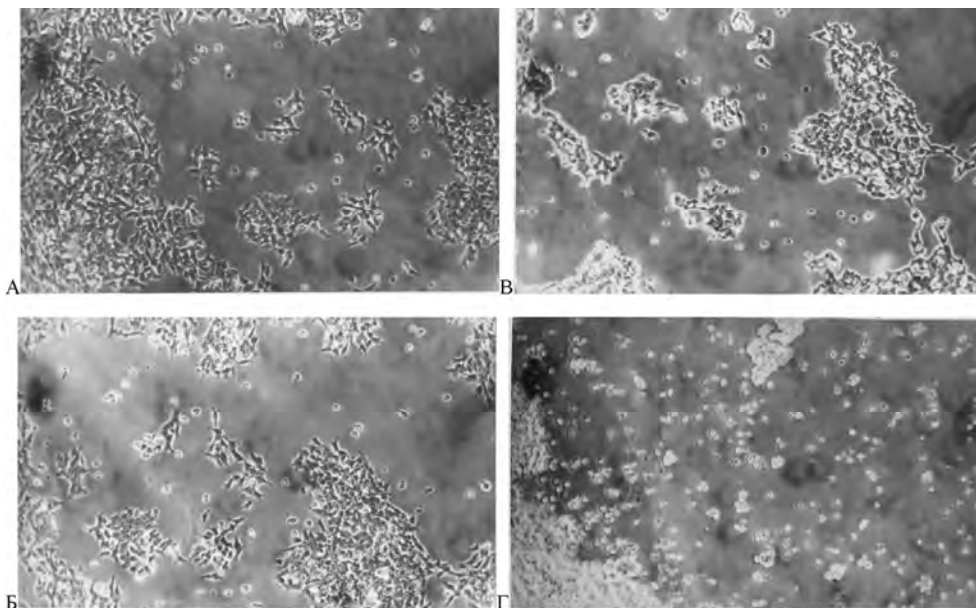


Рис.3. Вплив фракції II на морфогенез клітини людської нейробластоми IMR-32.

Умови: А-35 хвилин; Б-70 хвилин; В-105 хвилин; Г-140 хвилин. Об.10, ок. 10.

Раніше було встановлено, що додавання в культуральне середовище фракції перебрала III збільшує на 22,94% кількість клітин IMR-32, які реагують на дію загального анестетика на I етапі формування соми клітин також зростала на 21,9% (Табл.3). Загальний анестетик швидко інгібує цю клітинну реакцію, при цьому площа соми клітин особливо різко зменшувалась на II етапі ефірної наркотизації – на 15,6%, що в цілому свідчить про часткову фармакопротекторну дію молекул фракції перебрала III на клітини нейробластоми IMR-32, які вивчалися в даних

експериментальних умовах. На відміну від цього ефект молекул фракції церебралу II був іншим – їхній цитостабілізуючий ефект, який проявляється при вивченні реакції клітин і зміна довжини нейритів на дію загальних анестетиків, був доповнений виразною стабілізуючою дією на структурно-морфологічні процеси, які протікають в клітин, часткова редукція котрих (на 25,8%) у перші 35 хвилин експозиції в умовах впливу наркозу в подальшому не супроводжувалася додатковими деструктивними змінами.

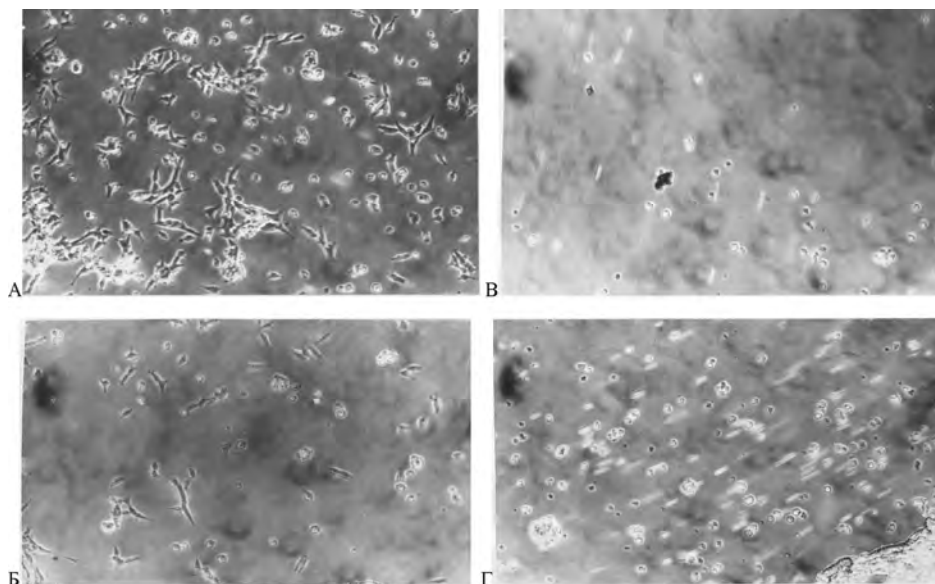


Рис. 4 Вплив церебрала на морфогенез клітини людської нейробластоми IMR-32.
Умови: А-35 хвилин; Б-70 хвилин; В-105 хвилин; Г-140 хвилин. Об.10, ок. 10.

Таким чином, результати досліджень свідчать про те, що церебрал і окремі його фракції впливають на морфологічну реактивність клітин людської нейробластоми в умовах передозування загального анестетика. Спостерігається зокрема збільшення реактивного нейритогенезу в культурах при використанні фракції церебралу III на першому етапі реакції. Фракція III викликала часткове збільшення площі клітин і довжини їхніх відростків. На відміну від цього фракція II продемонструвала виражений цитостабілізуючий вплив на клітини нейробластоми протягом понад 60 хвилин культивування з ефіром для наркозу. При додаванні в культуральне середовище церебрала, цитопротекторні ефекти не виявлялись. Таким чином, отримані нами результати свідчать про те, що протекторні впливи церебралу багато в чому визначаються співвідношенням і кількістю вмісту речовин, які здійснюють вплив на стан нервових клітин не лише в мозку цілісного організму, але і, як показали результати даного дослідження, в експериментах *in vitro*.

Література

1. Васильева И.Г. Нейроактивирующий механизм действия тропинолтрипа церебрала / И.Г. Васильева, А.Н. Макаренко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – Т. 67, № 4. – С. 12-15.
2. Гузева В.И. Иммунологические аспекты патогенеза геморрагических инсультов / В.И. Гузева, М.Л. Чухловина, Е.М. Мацука-

- това // Матер. Юбилейной X Конференции "Нейроиммунология". – 2001. – Т. 2, № 49. – С. 223-297.
3. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
4. Клеринг П.Г. Структурные изменения, вызываемые диэтиловым эфиром в культивируемых клетках нейробластоми / П.Г. Клеринг, А.Н. Макаренко, В.Х. Погорелая // Нейрофизиология. – 1992. – Т. 24, №3. – С. 279-285.
5. Королев Ю.Н. Средство "Церебрал" для лечения инсульта и способ его получения / Ю.Н. Королев, А.Н. Макаренко, С.Г. Морозов // Патент Российской Федерации № 2151605 от 27.06.2006 года.
6. Макаренко А.Н. Нейрохимические и нейрофизиологические механизмы протекторного влияния неокортекса при воздействии передозировки общих анестетиков / А.Н. Макаренко. – Автореф. дисс. д.м.н. - М., 1994. – 51 с.
7. Погорелая Н.Х. Возможные механизмы влияния церебрала на морфологические характеристики клеток феохромоцитомы крысы / Н.Х. Погорелая, Д.А. Василенко, А.Н. Макаренко, С.И. Савоско // Нейрофизиология. – 2011. – Т. 43, № 1. – С. 18-28.
8. Скворцова В.И. Геморрагический инсульт / В.И. Скворцова, В.В. Крылов. – М., 2005. – 160 с.
9. Gaist D. Incidence of hemorrhagic stroke in the general population: validation of data from The Health Improvement Network / D. Gaist, M.A. Wallander, A. González-Pérez, L.A. García-Rodríguez // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. – 2013. – Т. 22, №2. – P. 176-182.
10. Katsiki N. Stroke, obesity and gender: a review of the literature / N. Katsiki, G. Ntaios, K. Vemmos // Maturitas. – 2011. – Т. 69, №3. – P. 239-243.
11. Lansberg M.G. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke / M.G. Lansberg, V.N. Thijs, R. Bammer [et al.] // Stroke. – 2007. – V. 38, № 8. – P. 2275-2278.
12. Pradeep H. Oxidative stress - assassin behind the ischemic stroke / H. Pradeep, J.B. Diya, S. Shashikumar, G.K. Rajanikant // Folia Neuropathol. – 2012. – V. 50, №3. – P. 219-230.
13. Stapf C. Concurrent arterial aneurysms in brain arteriovenous malformations with haemorrhagic presentation / C. Stapf, J.P. Mohr, J. Pile-Spellman [et al.] // J. Neurology Neurosurgery and Psychiatry. – 2002. – V. 73, №3. – P. 294-298.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ФРАКЦИЙ ЦЕРЕБРАЛА НА РАЗВИТИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В КЛЕТКАХ НЕЙРОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА IMR-32 ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭФИРА ДЛЯ НАРКОЗА

Савоско С.И., Макаренко А.Н., Погорелая Н.Х., Васильева И.Г.

Ключевые слова: нейробластома IMR-32, фракции церебрала, морфологическая дифференцировка, эфир для наркоза.

Исследовано действие отдельных фракций церебрала на модели морфологической дифференцировки клеток нейробластоми человека IMR-32. Результаты исследования показали, что церебрал и его низкомолекулярные фракции в разной степени активируют нейритогенез низкодифференцированных клеток. Одновременно с этим церебрал оказал отчетливое протекторное влияние на процессы нейритогенеза и ретракции отростков при воздействии эфира для наркоза, чем при внесении в культуральную среду остальных изучаемых фракций препарата.

Summary

EFFECTS OF CEREBRAL FRACTIONS ON THE DEVELOPMENT OF MORPHOLOGICAL DISTURBANCES IN HUMAN NEUROBLASTOMA IMR-32 CELLS UNDER THE EXPOSURE TO DIETHYL ETHER

Savosko S.I., Makarenko A.N., Pogorela N.Kh., Vasileva I.G.

Key words: neuroblastoma IMR -32, fractions of cerebral, morphological differentiation, aether pro narcosi.

Stroke is one of the most dangerous and frequent vascular diseases of the brain. Therefore searching for medicines with neuroprotective and neuroactivating properties is very topical. Cerebral (Dnipropharm, Ukraine) is proposed as one of such preparations. It is purified composition of peptides, oligopeptides and aminoacids, which appear in the brain of animals-reconvalescents after previous modeling of acute auto-hemorrhagic stroke. The active compounds of this preparation are neuropeptides. By the mechanism of its action they are endogenous regulators of synthesis and secretion of Neural Growth Factor.

That is why we investigated the influences of Cerebral and some of its fractions on the human neuroblastoma cell culture IMR-32, in culture medium of which aether pro narcosi in toxic dose was added. The preparation was fractionated for determination of the most active compound. The results of cytoprotective influence of Cerebral and its fractions were compared to control in experiments in vitro on some stages of research.

Fractionation of Cerebral was done by gel filtration chromatography on sephadex G-25 (Pharmacia, Sweden). 7-10 ml each of three fractions was obtained.

Research conducted on human neuroblastoma cell line IMR-32. Samples of cell culture were divided on 4 groups: 1) control cells with addition of physiological saline; 2) cells cultivated in RPMI-1640 medium with addition of Cerebral; 3) substances of the I fraction were not used; 4) cells cultivated in RPMI-1640 medium with addition of Cerebral II fraction (molecular weight 1,5 – 4,5 kDa); 5) cells cultivated in RPMI-1640 medium with addition of Cerebral III fraction (molecular weight 1,2 kDa and less).

The results of our investigations show the presence of direct influence of Cerebral molecules and some of its fractions on analyzed parameters of neuroblastoma cells at the toxic influence of aether pro narcosi. During the all period of observation (95 minutes) the number of neuroblastoma IMR-32 cells with fibres in control group decreased on 61,76% after 30 minutes exposition with aether pro narcosi, and was going down to zero to the end of experiment. The previous addition in culture medium of 0,2% Cerebral solution prevented development of increase of amount of cells with neuritis during the I stage of research.

Unlike it at use of Cerebral fraction II marked pharmaco-induced cytoprotective action was observed. At other equal terms we found prolonged presence of significant amount of neuroblastoma cells with fibres without reactive neuritogenesis. At the same time at the II stage of observation cells of other experimental groups practically lost their fibres.

The results obtained allowed us to find out the tendency to the increase of cell area on 39,69% after 35 minutes of exposition with anesthetic, which correspond to the period of primary decrease of fibre length on 33,07%. The effect of application of Cerebral before the addition of aether pro narcosi on the I stage of experiment partially reminded control group cells. But later in 60 and 90 minutes of neuroblastoma cells exposition to the anesthetics, the area of cell soma markedly decreased and compared to control averaged 74,08% and 74,01% respectively.

It was earlier established, that addition of Cerebral fraction III to the culture medium increase the number of IMR-32 cells by 22,94%. General anesthetic inhibited this cell reaction, at the same time the area of cell soma especially strongly decreased on the II stage of ether narcotization - on 15,6%. It shows us partially pharmacoprotective action of Cerebral fraction III molecules on neuroblastoma IMR-32 cells. In contrast to it the effect of Cerebral fraction II molecules was different – their cell-stabilizative effect was complemented by stabilizative action on morphological processes, partial reduction of which in first 35 minutes of exposition at the influence of narcosis further didn't accompanies by additional destructive changes.

Thus, the results of our research shows that Cerebral and its fractions influence on morphological reactivity of human neuroblastoma cells at the conditions of general anesthetic overdose.

УДК: 615.214.32. 001.5

Сидоренко А.Г.

ЕФЕКТИ ЕТИЛОВОГО ЕФІРУ 4-[2-ГІДРОКСИ-2-(2-ОХО-1,2-ДИГІДРО-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)-АЦЕТАМІНО]-МАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ ПРИ ГАЛОПЕРИДОЛОВІЙ КАТАЛЕПСІЇ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава,

Мета роботи – вивчити вплив етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти (Э-38) на каталепсію щурів, що викликана галоперидолом. Експерименти виконані на 30 білих статевозрілих щурах – самцях лінії Wistar масою 150-200 г. Контрольній групі вводили інтрапеританально галоперидол (“Gedeon Richter”, Угорщина) у дозі 1 мг/кг. Сполуку Э-38 вводили у дозі 12 мг на кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до застосування галоперидолу. Препаратом порівняння слугував іміпрамін (25 мг/кг) фірми “EGIS Pharmaceuticals PLC” (Угорщина). Класичний нейролептик викликав розвиток каталепсії, що відмічалась через 30 хв. від початку експерименту і зберігалась щонайменше 4 години. Профілактичне введення іміпраміну попереджало виникнення проявів каталепсії з 30 хв. по 150 хв. дослідження. Профілактичне застосування похідного 2-оксоіндоліну в усі терміни спостереження вірогідно попереджало розвиток каталепсії у тварин. Етиловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти у дозі 12 мг/кг протидіяв депресивним ефектам галоперидолу та за тривалістю дії переважав референс-препарат іміпрамін.

Ключові слова: щури, етиловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти, галоперидолова каталепсія.

Робота є фрагментом дослідної теми кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗ України “Українська медична стоматологічна академія” “Пошук засобів та біологічно-активних речовин (БАР) з числа похідних 2-оксоіндолу та 3-оксипіридину для фармакотерапії адаптивних процесів при порушенні гомеостазу різної етіології” (№ державної реєстрації 0111U004879).

Вступ

Депресія є одним з найпоширеніших психічних захворювань сьогодення. У світі близько 121 мільйону людей різного віку страждають на депресію, зокрема майже 40% депресивних розладів мають стерті прояви [10]. Глибока депресія на протязі життя зустрічається у 5 – 12% чоловіків та 10 – 20% жінок, при цьому майже у 75% пацієнтів спостерігаються рецидиви захворювання [11].

Доволі значна кількість психотропних засобів, зокрема антидепресантів, що зустрічається на фармацевтичному ринку, не вирішує проблем адекватного лікування депресивних розладів. Це пов'язано з такими недоліками лікування як поступовий розвиток достатнього клінічного ефекту, велика ймовірність фармакотоксичних реакцій та резистентність до медикаментозного лікування депресії [4, 14]. При застосуванні трициклічних антидепресантів у хворих побічні ефекти зустрічаються у 21% випадків, препаратів нових поколінь виявляють небажані реакції у 15% хворих [8]. Затримка настання терапевтичної відповіді може привести до ризику суїцидальних намірів та розвитку нон-комплайснса. Все це свідчить про актуальність пошуку та необхідність вивчення нових ефективних сполук, що можуть рекомендуватися у якості антидепресантів [12].

До таких речовин належать похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, що у поведінкових моделях виявляють нейропсихотропну активність. У похідних 2-оксоіндоліну в попередніх дослідженнях встановлена антидепресивна активність, що найбільш виражена у етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-

іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти, лабораторний шифр сполуки Э-38.

Мета роботи

Вивчити вплив етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти (Э-38) на каталепсію щурів, що викликана галоперидолом.

Матеріали і методи дослідження

Експерименти виконані на 30 білих статевозрілих щурах – самцях лінії Wistar масою 150-200 г. Тварин утримували при 12-годинному світловому режимі, на звичайному харчовому і питному режимі, по 5-6 особин у клітці. Досліди проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції “Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985), Закону України “Про захист тварин від жорсткого поводження” (№3446 – IV 21.02.06). Експериментальні спостереження за тваринами проводили у вечірні години з 17⁰⁰ – 20⁰⁰. Контролем слугувала група тварин, яким вводили інтрапеританально антагоніст D₂-рецепторів – галоперидол (“Gedeon Richter”, Угорщина) у дозі 1 мг/кг. Моделювання галоперидолової каталепсії дає можливість встановити наявність дофамінового компоненту в механізмі дії досліджуваної речовини.

Оцінку ступеня каталепсії проводили кожні 30 хв. протягом чотирьох годин за критерієм збереження каталепсії. Галоперидолову каталепсію оцінювали шляхом реєстрації тривалості утримання щура у вертикальному положенні, при цьому передні лапи поміщали на горизонтальну поверхню на висоту 10 см. (“поза лектора”). Ви-

значали загальний час утримання тварин у заданій позі в секундах. Також вираженість каталепсії реєстрували у балах, за шкалою Di Chiara-Morelli: збереження пози 15-29 секунд – 1 бал, 30-59 секунд – 2 бали, 60 та більше секунд – 3 бали [3, 6, 7].

Похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з лабораторним шифром Э-38 суспензували *ex tempore* у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор "Твін-80", вводили щурам у дозі 12 мг на кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до введення галоперидолу. В якості препарату порівняння використовували іміпрамін у дозі 25 мг/кг маси тіла у вигляді комерційного препарату фірми "EGIS Pharmaceuticals PLC" (Угорщина).

Обробку отриманих результатів проводили за програмами Microsoft Statistika 6.0 з використанням критерію t Стюдента [2].

Результати дослідження та їх обговорення

Галоперидол є типовим нейролептиком, каталептогенна дія якого пов'язана з антагоністичним впливом на σ_1 – рецептори [13]. Класичний нейролептик викликав розвиток каталепсії у

100% тварин, що виразно спостерігалася через 30 хв. від початку досліджу. Найбільш значимі прояви каталепсії відмічаються з 120 хв. до 210 хв. експерименту. (див. рис. 1 і рис. 2).

Введення препарату порівняння іміпраміну попереджало розвиток галоперидолової каталепсії. Референс-препарат на 90 хв. дослідження зменшував час знаходження тварини у позі "лєктора" у 1,5 рази ($p < 0,05$) і вираженість каталепсії у балах у 1,6 рази у порівнянні з контрольною патологією ($p < 0,02$). Профілактичне застосування іміпраміну на 120 хв. експерименту зменшувало тривалість пози "лєктора" у 1,6 ($p < 0,01$) і вираженість її в балах у 1,5 рази порівняно з галоперидоловою каталепсією ($p < 0,02$). Також після застосування класичного антидепресанта на 150 хв. були вірогідно менш виражені прояви каталепсії у порівнянні з контрольною групою тварин. Під впливом фармакопрофілактики у наступні терміни спостереження також відмічалась зменшення проявів каталепсії, однак вони були не вірогідними (див. рис. 1 і рис. 2).

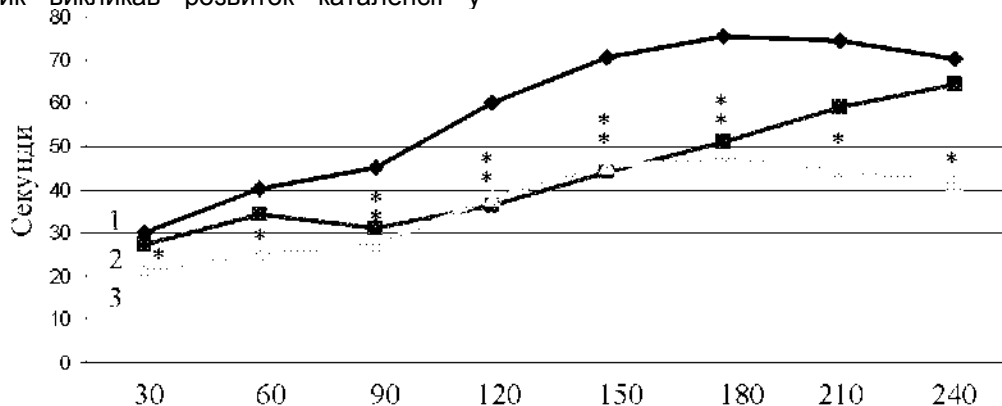


Рис. 1. Вплив похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на тривалість пози лєктора в секундах після введення галоперидолу ($n = 10$). По горизонталі – хвилини дослідження. По вертикалі – тривалість пози "лєктора".

Примітки: 1 – Галоперидол (контрольна патологія);

2 – Іміпрамін + галоперидол;

3 – Сполука Э-38 + галоперидол;

4 – * - вірогідні відмінності у порівнянні з контрольною патологією.

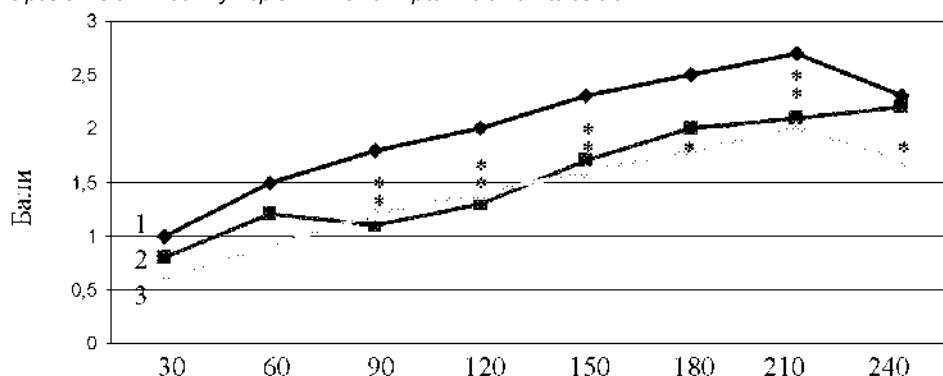


Рис. 2. Вплив похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на вираженість каталепсії у балах після введення галоперидолу ($n = 10$). По горизонталі – хвилини дослідження. По вертикалі – вираженість каталепсії.

Примітки: 1 – Галоперидол (контрольна патологія);

2 – Іміпрамін + галоперидол;

3 – Сполука Э-38 + галоперидол;

4 – * - вірогідні відмінності у порівнянні з контрольною патологією.

Профілактичне введення похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти з умовною позначкою Э-38 попереджало каталептогенну дію галоперидолу. Сполука на 30 хв. експерименту зменшила час тривалості пози "лектора" у 1,5 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,02$). Уведення речовини на 60 хв. дослідження сприяло вірогідному зменшенню тривалості і вираженості каталепсії порівняно з галоперидоловою патологією без фармакопрофілактики. (див. рис. 1 і рис. 2).

У два наступні терміни спостереження під впливом похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти зменшувалась тривалість пози "лектора" та вираженість каталепсії в балах у середньому в 1,5 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$) (див. рис. 1 і рис. 2). Етиловий ефір вірогідно зменшував прояви галоперидолової каталепсії на 150 та 180 хв. дослідження. При цьому тривалість її в сек. зменшилась у 1,5 рази ($p < 0,01$) і у 1,6 рази ($p < 0,005$), а вираженість каталепсії в балах у середньому зменшилась у 1,4 рази ($p < 0,02$). У два останні терміни дослідження сполука також вірогідно попереджала розвиток галоперидолової патології у тварин, зменшуючи ригідність скелетних м'язів.

Отримані результати свідчать, що профілактичне введення етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти зменшувало тривалість і вираженість каталепсії, що викликана галоперидолом. При цьому сполука не поступалось референс-препарату іміпраміну. Зменшення тривалості та вираженості каталепсії на фоні введення похідного 2-оксоіндоліну вочевидь вказує на зниження аффінітету дофамінергічних рецепторів стріатуму до дії галоперидолу [9]. Іншим можливим механізмом позитивної дії етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти при каталепсії є безпосереднє підсилення дофамінергічної нейротрансмісії або за рахунок впливу на серотонінергічну систему ЦНС. Слід відзначити, що посилення стимуляції дофамінових рецепторів в ЦНС також може бути обумовлена блокадою моноаміноксидази і збільшенням рівня допаміну у структурах головного мозку. Оскільки у попередніх дослідженнях описана здатність сполуки потенціювати ефекти L-ДОФА [5]. Також наші припущення підтверджують відомості, що біоло-

гічно активні похідні індолів є ендogenousними інгібіторами моноаміноксидази [1].

Висновки:

1. Уведення етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-охо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти зменшувало тривалість і вираженість галоперидолової каталепсії у щурів.
2. Простий ефір 2-оксоіндоліну у дозі 12 мг/кг за тривалістю дії переважав препарат порівняння іміпрамін.

Література

1. Крумероль М. Влияние окисленных индоллов на активность моноаминоксидаз митохондриального мозга крысы / М. Крумероль, М.-К. Торнейр, А. Кейн [и др.] // Вопр. мед. химии. – 2002. – Т. 48, №2. – С. 123-129.
2. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум / Гельман В.Я. – СПб.: 2001. – 480 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [Н.В. Літвінова, М.А. Філоненко - Патрушева, С.Б. Французова та ін.]; Під ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена. – 2001. – 528 с.
4. Кеннеди С. Ограничения современной терапии антидепрессантами / С. Кеннеди // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 12. – С. 87-93.
5. Луценко Р.В. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти на ефекти малих доз L-ДОФА / Р.В. Луценко, А.Г. Сидоренко, В.М. Бобирьов // Проблеми екології та медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 70-73.
6. Машковский М.Д. Фармакология антидепрессантов / М.Д. Машковский, Н.И. Андреева, А.И. Полежаева. – М.: Медицина. – 1983. – 240 с.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [О.Л. Верстакова, Е.В. Арзамасцев, Э.А. Бабаян и др.]; Под ред. Р. У. Хабриева. – [2-е изд.]. – М.: ОАО "Издательство "Медицина". – 2005. – 832 с.
8. Цубанова Н.А. Антидепрессивные свойства спироциклического похідного оксидоліну / Н.А. Цубанова, С.Ю. Штриголь, П.Г. Редькін // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, №1. – С. 56-60.
9. Di Chiara G. Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions / G. Di Chiara, M. Morelli, S. Consolo // Trends Neurosci. – 1994. – V. 17. – P. 228-233.
10. Olino T.M. Latent trajectory classes of depressive and anxiety disorders from adolescence to adulthood: descriptions of classes and associations with risk factors / T.M. Olino, D.N. Klein, P.M. Lewinsohn [et al.] // Comprehensive psychiatry. – 2010. – V. 51. – P. 224-235.
11. Mamun A.A. Maternal depression and the quality of marital relationship: a 14-year prospective study / A.A. Mamun, A.M. Clavarino, J.M. Najman [et al.] // J. Womens Health (Larchmt). – 2009. – V. 18. – P. 2023-2031.
12. Montgomery S.A. A randomized study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder / S.A. Montgomery, A.K. Huusom, J. Bothmer // Neuropsychobiology. – 2004. – V. 50. – P. 57-64.
13. Matsumoto R.R. Correlation between neuroleptic binding to sigma (1) and sigma (2) receptors and acute dystonic reactions / R.R. Matsumoto, B. Pouw // Eur. J. Pharmacol. – 2000. – V. 401. – P. 155-160.
14. Khan A. Severity of depressive symptoms and response to antidepressants and placebo in antidepressant trials / A. Khan, A.E. Brodhead, R.L. Kolts [et al.] // Journal of Psychiatric Research. – 2005. – №39. – P. 145-150.

Реферат

ЭФФЕКТЫ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 4-[2-ГИДРОКСИ-2-(2-ОХИ-1,2-ДИГИДРО-ИНДОЛ-3-ИЛИДЕН)-АЦЕТАМИНО]-МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ГАЛОПЕРИДОЛОВОЙ КАТАЛЕПСИИ

Сидоренко А.Г.

Ключевые слова: крысы, этиловый эфир 4-[2-гидрокси-2-(2-охи-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетаміно]-масляной кислоты, галоперидоловая каталепсия.

Цель работы – изучить влияние этилового эфира 4-[2-гидрокси-2-(2-охи-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетаміно]-масляной кислоты (Э-38) на каталепсию крыс, вызванную галоперидолом. Эксперименты выполнены на 30 белых половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 150-200 г. Контрольной группе вводили интраперитонеально галоперидол ("Gedeon Richter", Венгрия) в дозе 1 мг/кг. Соединение Э-38 вводили в дозе 12 мг на кг массы тела внутривентально за 1 час до применения галоперидола. Препаратом сравнения служил имипрамин (25 мг/кг) фирмы "EGIS Pharmaceuticals".

PLC" (Венгрия). Классический нейролептик вызывал развитие катаlepsии, которая отмечалась через 30 мин, от начала эксперимента и сохранялась минимум 4 часа. Профилактическое введение имипрамина предупреждало возникновение проявлений катаlepsии с 30 мин. по 150 мин. исследования. Профилактическое применение производного 2-оксоиндолина во все сроки наблюдения достоверно предупреждало развитие катаlepsии у животных. Этиловый эфир 4-[2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-ацетиламино]-масляной кислоты в дозе 12 мг/кг противодействовал депрессивным эффектам галоперидола и по продолжительности действия преобладал над референс-препаратом имипрамином.

Summary

EFFECTS OF ETHYL ESTER 4-[2-HYDROXY-2-(2-OXO-1,2-DIHYDRO-INDOL-3-YLIDENE)-ACETYLAMINO]-BUTYRIC ACID IN THE PRESENCE OF HALOPERIDOLIC CATALEPSY

Sydorenko A.G.

Key word: rats, ethyl ester 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetylaminio]-butyric acid, haloperidolic catalepsy.

Introduction. Nowadays depression is one of the most wide-spread psychiatric diseases. Antidepressants can not solve a problem of adequate treatment of depressive disorders. It determines the urgency of searching new effective substances, which can enrich existing combination of modern antidepressants. Derivatives of 2-oxoindolin are the combination of such substances, that in behavioral models demonstrate neuropsychotropic activity. Marked antidepressive activity produced by derivatives of 2-oxoindolin were detected in out previous researches. It was present in ethyl ester 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetylaminio]-butyric acid, conventional name is E-38.

The aim of the research was to study an influence of ethyl ester 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetylaminio]-butyric acid on catalepsy induced by haloperidol.

Materials and methods. Experiments were made on 30 mature Wistar male rats weighted 150-200 g. A group of animals which was injected haloperidol ("Gedeon Richter", Hungary) in the dose of 1 mg/kg intraperitoneally was under the control. The evaluation of catalepsy degree was performed every 30 minutes during 4 hours according to the criteria of catalepsy preservation. Anterior pads of mice were placed upon the horizontal surface in "lecturer pose" 10 about 10 cm upward. The total time of animal's keeping the certain pose in seconds (duration of catalepsy) was detected and measured in grades according to the Di Chiara-Morelli scale: keeping pose for 15-29 seconds meant the 1 grade, for 30-59 seconds meant the 2 grade, for 60 and more seconds meant the 3 grade of catalepsy severity. Such substance as E-38 was slurred ex tempore in water for injections in order to use emulsor, using an emulsor "Tvin -80", it was injected in the dosage of 12 mg/kg of body wt intraperitoneally for 1 hour to the haloperidol administration. A preparation for comparison was served as imipramine (25 mg/kg) of commercial preparation by a firm "EGIS Pharmaceuticals PLC" (Hungary). Processing of given results was made under Msoft Statistika 6.0 using t Student criterion.

Results. It is known haloperidol is an antagonist of σ_1 -receptors. Classical neuroleptic can be caused by catalepsy development that was in 30 minutes from the beginning of an experiment and was stable approximately 4 hours. Preventive intake of imipramine prevented an occurrence of catalepsy. A preparation of comparison decreased animal's interposition in pose "lector" in 90 min. From the beginning of an investigation preparation decreased animal's interposition in pose "lector" in 1,5 times ($p < 0,05$) in sec. and intensity of catalepsy in 1,6 times ($p < 0,02$) in grades in holding "lecturer pose" in 120 minutes in sec. in 1,6 ($p < 0,005$) and intensity in grades in 1,5 times ($p < 0,02$) comparatively with control. Classical antidepressant prevented a development of animal's catalepsy in 150 min. of experiment comparatively with an intake of haloperidol. Preventive usage of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid derivatives with note E-38 in 30 min. from the beginning of experiment caused an decrease of catalepsy so the duration of keeping "lecturer pose" in 1,5 times ($p < 0,02$) comparatively with control. An investigation decreased a duration and intensity in 60 min. of catalepsy at average in 1.6 times comparatively with control pathology ($p < 0,02$). E-38 prevented the development of animal's catalepsy for two next terms. Under investigation of this substance in 150 and 180 min. of experiment it was also marked a decrease of manifestation's catalepsy in comparison with control pathology. 2-oxoindolin derivative on difference from reference-preparation in the next terms of observation also decreased cataleptogenic action of haloperidol. Ethyl ester 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetylaminio]-butyric acid in dosage 12 mg/kg counteracted to depressive effects of haloperidol and according to the action's duration predominated over reference-preparation of imipramine.

УДК 616.71–007.234–092.9 : 615.916'175

Сорокін Б.В., Костенко В.О.

РОЛЬ NO-СИНТАЗ У МЕХАНІЗМАХ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КІСТОК ПРИ ВІДТВОРЕННІ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО ОСТЕОПОРОЗУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРАТОМ НАТРІЮ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В експерименті на 25 білих щурах лінії Вістар масою 180-230 г досліджена роль NO-синтаз у механізмах структурно-функціональних порушень кісток при відтворенні глюкокортикоїдного остеопорозу на тлі надлишкового утворення оксиду азоту із екзогенного попередника (модель хронічної інтоксикації нітратом натрію). Виявлено, що за умов досліду підвищується резорбція кісток, яка не компенсується процесом їх формування. При цьому знижується щільність великогомілкової кістки і поперекових хребців, їх міцність (збільшення індексу Simon), мінеральна насиченість поперекових хребців. Функціональна активність індукцйельної NO-синтази істотно впливає на зниження за цих умов маси великогомілкової кістки і поперекових хребців, їх щільності та міцності, що свідчить про розвиток дизрегуляторних розладів (порушення механізму авторегуляції кількості NO при його утворенні з екзогенного попередника).

Ключові слова: експериментальний глюкокортикоїдний остеопороз, хронічна інтоксикація нітратом натрію, оксид азоту, NO-синтази, L-аргінін, кісткова тканина.

Стаття є фрагментом планової НДР ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Кисень- та NO-залежні механізми ушкодження внутрішніх органів та їх корекція фізіологічно активними речовинами» (№ держреєстрації 0108U010079).

Переважає більшість території України є екологічно несприятливою у забрудненні нітратами та нітритами ґрунту і ґрунтових вод. Виявлено стабільне забруднення ґрунтів і питної колодязної води азотомісними сполуками, яке за показниками вмісту нітратів у 34% проб перевищує ГДК у ґрунті у 2-5 разів та у питній воді у 7-35 разів [3].

В експерименті на білих щурах показано, що хронічна інтоксикація нітратом натрію призводить до суттєвих функціонально-метаболических змін у кістковій тканині, викликає деполімеризацію фуко-, сіалоглікопротеїнів та глікозаміногліканів, уповільнює процес репаративної регенерації нижньої щелепи [2].

Раніше нами показано, що за умов моделювання експериментального глюкокортикоїдного остеопорозу (ОП) на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію, яка супроводжується утворенням великої кількості продукту метаболізму нітрат- і нітрит-іонів – оксиду азоту (NO), значно посилюються у кістковій тканині процеси колагенлізу та деполімеризації протеогліканів. Ці зміни у значній мірі пов'язані з функціональним станом NO-синтази, зокрема, її індукцйельної ізоформи [6]. У той же час у літературі наводиться суперечлива інформація щодо ефектів NO на метаболізм, функціонування та структуру кісток [9,14]. Повідомляється, що високий рівень NO пригнічує обмін речовин у кістковій тканині та формування кісток. Проте встановлена ключова роль ендотеліальної NO-синтази у регуляції активності остеобластів та утворенні кісткової тканини [9,13].

Відомо, що надлишкове утворення NO з екзогенних попередників істотно змінює спрямованість фізіологічних ефектів оксиду азоту, призводить до наслідків, які є важко прогнозованими, що виявлялося дослідниками за умов відтворення хронічної нітратної інтоксикації [5]. Проте механізми дії надлишкової кількості NO на

кісткову тканину, у т.ч. залежні від функціональної активності NO-синтазних (NOS) систем, з'ясовані недостатньо.

Метою роботи було з'ясування ролі ізоформ NO-синтаз у механізмах структурно-функціональних порушень кісткової тканини різних відділів скелету (великогомілкова кістка, хребці) білих щурів при відтворенні експериментального ОП за умов надлишкового утворення оксиду азоту із екзогенного попередника (модель хронічної інтоксикації нітратом натрію).

Матеріали та методи

Дослідження були проведені 25 білих щурах лінії Вістар масою 180-230 г. У першій серії необхідні показники вивчали у інтактних тварин; у другій – відтворювали експериментальний глюкокортикоїдний ОП на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію (200 мг/кг, 60 діб); у третій, четвертій і п'ятій – тваринам на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію та моделювання ОП вводили відповідно неселективний інгібітор NO-синтази – метиловий ефір нітро-L-аргініну (L-NAME), селективний інгібітор iNOS – аміногуанідин та субстрат NO-синтазної реакції – L-аргінін.

Для моделювання ОП щурам через добу (протягом 45 діб) внутрішньом'язово вводили 2,5% розчин гідрокортизону ацетату в дозі та 50 мг/кг маси тіла [1]. При моделюванні ОП на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію гідрокортизон ацетат вводили, починаючи з 16 доби інтоксикації.

L-NAME призначали у дозі 5 мг/кг [10], аміногуанідин – 20 мг/кг [12], L-аргінін – 100 мг/кг [2]. Усі сполуки вводили внутрішньоочередово 2 рази на тиждень протягом часу відтворення стероїдного остеопорозу.

Після закінчення терміну експерименту тварин декапітували під ефірним наркозом. Виділяли і скелетували великогомілкові кістки (ВГК) та хребці.

Визначали біофізичні властивості сухих кісток, які кількісно відображають щільність структурної композиції кісткової речовини: щільність, мінеральну насиченість, індекс Симона (співвідношення максимальної довжини і кубічного кореня маси кісткового органу, цей показник інтегрує ростові параметри кісток, міцносні властивості мікроструктури та мінерального балансу) [7,11]. Остеометрію проводили штангенциркулем з точністю до 0,02 мм.

Отримані дані обробляли варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Порушення процесів ремоделювання кістки, як відомо, супроводжується відхиленнями у рівні біохімічних маркерів. Так, моделювання ОП на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію призводить до зміни показників маркерів резорбції кістки (табл. 1): збільшення активності кислої фосфатази та її кісткової ізоформи - тартратрезистентної кислої фосфатази - відповідно на 45.9% ($p<0.01$) і 44.3% ($p<0.01$) у порівнянні з даними першої серії. Введення інгібіторів NOS та її субстрату L-аргініну достовірно не впливає на зміни активності цих ферментів.

Таблиця 1.

Вплив функціонального стану NO-синтаз на показники активності ферментів – маркерів функції остеобластів та остеокластів у сироватці крові щурів при відтворенні експериментального остеопорозу за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію ($M\pm m$, $n=25$)

Характер досліджень	Показники активності ферментів		
	Лужна фосфатаза од. акт.	Кисла фосфатаза, од. акт.	Тартратрезистентна кисла фосфатаза, од. акт.
Інтактна група	297.6 \pm 8.9	10.9 \pm 0.6	6.1 \pm 0.5
Введення нітрату натрію (60 діб) + відтворення ОП	278.6 \pm 17.7	15.9 \pm 1.3 *	8.8 \pm 0.5 *
+ L-NAME	271.4 \pm 14.0	18.3 \pm 0.7 *	9.8 \pm 0.7 *
+ аміногуанідин	292.8 \pm 16.7	13.5 \pm 0.8 *	7.9 \pm 0.4 *
+ L-аргінін	292.8 \pm 11.9	14.4 \pm 1.0 *	8.3 \pm 0.5 *

Примітки (у табл. 1-3): * – $p<0.05$ у порівнянні з даними першої серії (інтактні тварини);

** – $p<0.05$ у порівнянні з даними другої серії

При дослідженні всіх експериментальних груп не виявлено достовірних змін активності маркера формування кістки - лужної фосфатази.

Отримані нами дані свідчать, що ОП на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію слід вважати станом з високим кістковим обміном, при якому підвищена резорбція не компенсується нормальним або підвищеним процесом кісткоутворення. Цей процес, за нашими даними, суттєво не залежить від функціонального стану NOS та її окремих ізоформ.

При оцінці остеометричних показників кісток

при відтворенні ОП на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію (табл. 2) звертає на себе увагу зниження маси нативної ВГК і хребців - відповідно на 38.0% ($p<0.015$) та 26.7% ($p<0.001$) у порівнянні з даними інтактної групи.

Примітно, що зміни цього показника залежать від каталітичної активності iNOS. Введення селективного інгібітора iNOS аміногуанідину достовірно підвищує масу нативної ВГК і хребців - відповідно на 27.2% ($p<0.05$) та 20.8% ($p<0.01$) у порівнянні з даними другої групи.

Таблиця 2

Вплив функціонального стану NO-синтаз на остеометричні характеристики великогомілкової кістки при відтворенні експериментального остеопорозу за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію ($M\pm m$, $n=25$)

Характер досліджень	Показники					
	Максимальна довжина кістки або висота тіла хребця, мм		Маса нативної кістки, мг		Індекс Симона	
	ВГК	Хребці	ВГК	Хребці	ВГК	Хребці
Інтактна група	39.2 \pm 0.5	6.45 \pm 0.07	515.5 \pm 45.6	193.8 \pm 8.5	4.92 \pm 0.08	1.12 \pm 0.01
Введення нітрату натрію (60 діб) + відтворення ОП	37.3 \pm 0.2	6.28 \pm 0.06	319.7 \pm 15.4 *	142.1 \pm 2.0 *	5.47 \pm 0.06 *	1.20 \pm 0.01 *
+ L-NAME	36.6 \pm 0.7	6.08 \pm 0.11	315.3 \pm 29.2 *	136.3 \pm 10.9 *	5.42 \pm 0.13 *	1.19 \pm 0.02 *
+ аміногуанідин	38.2 \pm 0.2	6.40 \pm 0.08	406.7 \pm 26.1 **	168.3 \pm 5.7 */**	5.18 \pm 0.09 **	1.16 \pm 0.01 */**
+ L-аргінін	37.8 \pm 0.8	6.31 \pm 0.11	391.8 \pm 42.9	154.9 \pm 8.8 *	5.22 \pm 0.14	1.18 \pm 0.02 *

Відтворення ОП на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію супроводжується істотним підвищенням величини індексу Simon при розрахунку показників ВГК і хребців - відповідно на 11.2% ($p<0.001$) і 7.1% ($p<0.001$) у порівнянні з даними інтактної групи.

Введення аміногуанідину достовірно знижує індекс Simon при розрахунку показників ВГК і хребців - відповідно на 5.3% ($p<0.05$) та 3.3% ($p<0.05$) у порівнянні з даними другої групи. Це вказує на той факт, що у механізмі зниження міцності кісток за умов глюкокортикоїдного ОП на

тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію суттєву роль відіграє функціонування iNOS.

Звертає на себе увагу відсутність достовірних зрушень значень цього показника при введенні неселективного інгібітора NOS L-NAME та субстрату NO-синтазної реакції L-аргініну, що, вочевидь, свідчить про те, що з активністю конститутивних ферментів пов'язана дія, протилежна такій, що опосередковується iNOS [5].

При дослідженні показників структурної композиції кісток (табл. 3) ми виявили значне зниження щільності ВГК і хребців – відповідно на

23.8% ($p < 0.001$) та 10.7% ($p < 0.02$) у порівнянні з даними інтактної групи. При цьому мінеральна насиченість цих кісток відповідно на 19.6%

($p < 0.02$) та 22.1% ($p < 0.01$) поступається даним першої серії.

Таблиця 3
Вплив функціонального стану NO-синтаз на кількісні показники структурної композиції великогомілкової кістки при відтворенні експериментального остеопорозу за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію ($M \pm m$, $n = 25$)

Характер досліджень	Показники					
	Щільність, г/см ³		Мінеральна насиченість, г/см ³		Зольність, %	
	ВГК	Хребці	ВГК	Хребці	ВГК	Хребці
Інтактна група	0.84±0.03	1.21±0.03	0.46±0.02	0.68±0.03	55.6±4.6	56.2±3.6
Введення нітрату натрію (60 діб) + відтворення ОП	0.64±0.02 *	1.08±0.03 *	0.37±0.02 *	0.53±0.03 *	54.0±2.4	49.1±3.5
+ L-NAME	0.72±0.04 *	1.14±0.04	0.42±0.04	0.62±0.06	59.0±4.2	53.9±6.1
+ аміногуанідин	0.81±0.03 **	1.26±0.03 **	0.44±0.04	0.64±0.06	55.6±6.6	51.0±5.7
+ L-аргінін	0.76±0.05	1.09±0.05	0.42±0.03	0.62±0.05	55.7±3.9	59.3±7.9

Введення аміногуанідину достовірно підвищує щільність ВГК і хребців - відповідно на 26.6% ($p < 0.01$) та 16.7% ($p < 0.01$) у порівнянні з даними другої групи. Тобто, у механізмі зниження щільності кісток за умов глюкокортикоїдного ОП на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію важливу роль також відіграє функціонування iNOS.

У той час в усіх серіях дослідів істотних змін відсотка зольності ми не виявили.

Таким чином, моделювання глюкокортикоїдного ОП на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію супроводжується збільшенням резорбції кісткової тканини з наступним зниженням її щільності, мінеральної насиченості і характеристик міцності.

Отримані нами результати суперечать даним літератури щодо збільшення мінеральної щільності кісткової тканини та зниження її резорбції при утворенні NO, що вивільняється з органічних нітратів (нітроглицерину та ін.) [8]. Це, вочевидь, свідчить про дозозалежних характер порушень ремоделювання кісток в організмі ссавців у відповідь на утворення NO.

З іншого боку, проведене нами дослідження підтверджує здатність NO, що утворюється при внесенні надлишкової кількості нітратів, порушувати механізм авторегуляції кількості цього біорегулятора в організмі, що виявляється у відсутності закономірного зменшення активності NOS (у нашому випадку, навіть, збільшення функціонального впливу iNOS) при інтенсивному функціонуванні нітрат- та нітритредуктазних шляхів [4].

Висновки

1. Моделювання глюкокортикоїдного остеопорозу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію супроводжується високим кістковим обміном, при якому підвищена резорбція не компенсується процесом формування кістки, що призводить до зниження щільності великогомілкової кістки і поперекових хребців, їх характеристик міцності (збільшенням індексу Simon), мінеральної насиченості поперекових хребців.

2. Функціональна активність iNOS істотно впливає на зниження за умов відтворення глюкокортикоїдного остеопорозу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію маси великогоміл-

кової кістки і поперекових хребців, їх щільності та міцності, що свідчить про розвиток дизрегуляторних розладів (порушення механізму авторегуляції кількості NO при його утворенні з екзогенного попередника).

Література

1. Батура І.О. Морфологічні характеристики остеонних конструкцій в умовах високих концентрацій глюкокортикоїдів в організмі експериментальних тварин / І.О. Батура // Укр. морфол. альм. – 2005. – № 1. – С. 107.
2. Должкова К.П. Вплив пригнічення та індукції NO-синтаз на біохімічний склад кісткової тканини нижньої щелепи при відтворенні її перелому на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію / К.П. Должкова, В.О. Костенко // Пробл. екол. та мед. – 2010. – Т. 14, № 1–2. – С. 35–38.
3. Кондратенко О.Є. Визначення ролі нітратного забруднення питної води і ґрунтів в синтезі N-нітрозамінів і формуванні канцерогенного ризику: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.01 "Гігієна" / О.Є. Кондратенко. – К., 2007. – 20 с.
4. Костенко В.О. Механізми авторегуляції утворення оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушення при розвитку патологічних процесів / В.О. Костенко, Н.В. Соловйова, О.В. Коваленко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т. 11, №3. – С. 150–154.
5. Костенко В.А. Не только концентрация, но и происхождение оксида азота определяет его патогенетическую или саногенетическую роль / [В.А. Костенко, И.В. Батухина, А.А. Левков и др.] // Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів : V Національний конгрес патофізіологів України // Патологія. – 2008. – Т. 5, №2. – С. 58.
6. Сорокін Б.В. Зміни компонентів органічного матриксу кісткової тканини щурів при відтворенні експериментального остеопорозу за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію / Б.В. Сорокін, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2013. – Т. 13, №2. – С. 220–224.
7. Ступаков Г.П. Костная система и невесомость / Г.П. Ступаков, А.И. Воложин. – М. : Наука, 1989. – 184 с.
8. Jamal S.A. Effect of nitroglycerin ointment on bone density and strength in postmenopausal women: a randomized trial / S.A. Jamal, C.J. Hamilton, R. Eastell, S.R. Cummings // JAMA. – 2011. – V. 305, №8. – P. 800–807.
9. van't Hof R.J. Nitric oxide and bone / R.J. van't Hof, S.H. Ralston // Immunology. – 2001. – V. 103, №3. – P. 255–261.
10. Laude K. NO produced by endothelial NO synthase is a mediator of delayed preconditioning-induced endothelial protection / K. Laude, J. Favre, C. Thuillez [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2003. – V. 284, №6. – P. H2053–H2060.
11. Simon M.R. The effects of simulated increases in body weight for 60 days on robusticity and mineral content of limb bones of hypophysectomized rats / M.R. Simon, K.R. Holmes, A.M. Olsen // Anat. Rec. – 1984. – V. 210, № 2. – P. 333–341.
12. Takeuchi K. Role of endogenous nitric oxide (NO) and NO synthases in healing of indomethacin-induced intestinal ulcers in rats / K. Takeuchi, R. Hatazawa, M. Tanigami [et al.] // Life Sci. – 2007. – V. 80, №4. – P. 329–336.
13. Taylor B.C. Association of endothelial nitric oxide synthase genotypes with bone mineral density, bone loss, hip structure, and risk of fracture in older women: the SOF study / B.C. Taylor, P.J. Schreiner, J.M. Zmuda [et al.] // Bone. – 2006. – V. 39, №1. – P. 174–180.
14. Wimalawansa S.J. Nitric oxide and bone / S.J. Wimalawansa // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2010. – V. 1192. – P. 391–403.

Реферат

РОЛЬ NO-СИНТАЗ В МЕХАНИЗМАХ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ КОСТЕЙ ПРИ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НИТРАТА НАТРИЯ

Сорокин Б.В., Костенко В.А.

Ключевые слова: экспериментальный остеопороз, хроническая интоксикация нитратом натрия, оксид азота, NO-синтазы, L-аргинин, костная ткань.

В эксперименте на 25 белых крысах линии Вистар массой 180-230 г исследована роль NO - синтаз в механизмах структурно-функциональных нарушений костей при воспроизведении глюкокортикоидного остеопороза на фоне избыточного образования оксида азота из экзогенного предшественника (модель хронической интоксикации нитратом натрия). Обнаружено, что в условиях опыта повышается резорбция костей, которая не компенсируется процессом их формирования. При этом снижается плотность большеберцовой кости и поясничных позвонков, их прочностные характеристики (увеличение индекса Simon), минеральная насыщенность поясничных позвонков. Функциональная активность индуцибельной NO-синтазы существенно влияет на снижение в этих условиях массы большеберцовой кости и поясничных позвонков, их плотности и прочности, что свидетельствует о развитии дисрегуляторных расстройств (нарушения механизма ауторегуляции количества NO при его образовании из экзогенного предшественника).

Summary

ROLE OF NO-SYNTASES IN THE MECHANISM OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL OSTEOAL DISORDERS UNDER MODELED OSTEOPOROSIS AND CHRONIC SODIUM NITRATE INTOXICATION

Sorokin B.V., Kostenko V.O.

Key words: modeled osteoporosis, chronic sodium nitrate intoxication, nitric oxide, NO- synthases, L-arginine, bone tissue.

Introduction. It is known the excessive formation of NO from exogenous precursors significantly alters the orientation of the physiological effects produced by NO that leads to consequences difficult to be predicted. Mechanisms of action of NO excess on bone, including those which depend on the functional activity of NO-synthases (NOS) systems, are still little known. **Objective.** The aim was to study the effect of NOS on the functional and metabolic changes in bone tissue of different skeletal areas (tibia, vertebrae) in modeled glucocorticoid osteoporosis (OP) and excess production of sodium nitrate induced exogenously (model of chronic sodium nitrate intoxication). **Materials and Methods.** The experiment involved 20 Wistar white rats weighed 180-230 g at 5 series of experiments. In the first series we studied required parameters in intact animals; in the second series we reproduced modeled glucocorticoid OP and chronic sodium nitrate intoxication (200 mg/kg daily, 60 days); in the third, fourth and fifth series animals were administered nitro-L-arginine methylester (L-NAME) as nonselective NOS inhibitor in a dose of 5 mg/kg, aminoguanidine as iNOS selective inhibitor in a dose of 20 mg/kg and L-arginine as NOS substrate in a dose of 100 mg/kg in the course of sodium nitrate chronic intoxication and modeled OP. All compounds were administered intraperitoneally 2 times a week for OP modeling time. We determined the density, mineral saturation and Simon index (ratio of maximum length and cubic root of bone weight). **Results.** OP Simulation in the course of chronic toxicity of sodium nitrate leads to the changes in rates of bone resorption markers: increased activity of acid phosphatase and its bone isoform – tartrate resistant acid phosphatase - by 45.9% ($p < 0.01$) and 44.3% ($p < 0.01$) compared with the data of the first series. Introduction of NOS inhibitors and its substrate L-arginine did not significantly affect the changes in the activity of these enzymes. When assessing the osteometric indices of the bones in the course of modeled OP and sodium nitrate chronic intoxication we paid attention to the lowering of mass in native tibia and vertebrae - by 38.0% ($p < 0.015$) and 26.7% ($p < 0.001$) compared with the data intact group. These changes depended on the catalytic activity of iNOS. Introduction of selective iNOS inhibitor aminoguanidine significantly increased the mass of the native tibia and vertebrae - by 27.2% ($p < 0.05$) and 20.8% ($p < 0.01$) compared with the data of the second group. OP reproduction in the course of sodium nitrate chronic toxicity is accompanied by significant increase in the value of Simon index when calculating indices for tibia and vertebrae by 11.2% ($p < 0.001$) and 7.1% ($p < 0.001$) compared with the data obtained in the intact group. Administration of aminoguanidine significantly reduces the index for calculation of Simon index for tibia and vertebrae by 5.3% ($p < 0.05$) and 3.3% ($p < 0.05$) compared with the data of the second group. While studying the structural composition of bone parameters we found a significant decrease in the density of tibia and vertebrae by 23.8% ($p < 0.001$) and 10.7% ($p < 0.02$) compared with the data of the intact group. At that time the mineral saturation of bone was down respectively by 19.6% ($p < 0.02$) and 22.1% ($p < 0.01$) compared to this in the first series. Administration of aminoguanidine significantly increases the density of tibia and vertebrae - by 26.6% ($p < 0.01$) and 16.7% ($p < 0.01$) compared with the data of the second group. **Conclusions.** 1. Simulation of glucocorticoid osteoporosis in the course of sodium nitrate chronic toxicity is accompanied by high bone metabolism in which increased resorption is not compensated by bone formation process. This leads to the reduction in the density of the tibia and lumbar vertebrae, their strength characteristics (increasing Simon index), mineral saturation lumbar vertebrae. 2. Functional activity of iNOS significantly affects the decrease in mass of the tibia and lumbar vertebrae, their density and strength in the course of glucocorticoid osteoporosis and sodium nitrate chronic toxicity, which indicates the development of dysregulation disorders (disturbance in NO autoregulation during its formation from exogenous precursor).

УДК 613.96-055.2 (5240) (669).

Склянина Л.В.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИНДЕКСОВ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕВУШЕК РАЗЛИЧНОЙ ЭТНОТЕРРИТОРИАЛЬНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ: ПРОПОРЦИИ ТЕЛА У ЖИТЕЛЬНИЦ ИНДИИ И АФРИКИ

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск

Обследованы представительницы различных этнотерриториальных групп (Африка и Индия) в возрасте 16-20 лет. Произведенное соматотипирование показало, что в обеих популяциях на текущий момент преобладают девушки гинекоморфной конституции астенического типа, нормального или высокого уровня физического развития, со случаями избыточной массы тела (в среднем до 15,00% от общего числа обследованных), с узкой либо широкой грудной клеткой.

Ключевые слова: антропометрия, типы телосложения, физическое развитие.

Данная работа является фрагментом межвузовской НИР «динамическая оценка состояния здоровья у лиц различных этногеографических групп с позиции антропометрии»

Введение

Очевидные расовые различия в телосложении описаны с древних времен. Произошедший с населением земного шара секулярный тренд ассоциируют с урбанизацией, улучшением гигиены, образования, социальной рестратификации семейных взаимоотношений [1]. Одновременно прогрессирующий сидячий образ жизни лимитирует суточные энергозатраты [2]. Самыми характерными для современного населения изменениями стало пассивное времяпрепровождение, в результате чего следует ожидать изменений в типах телосложения и пропорциях, произошедших в процессе урбанизации. Количественное выражение данных изменений представляет непосредственный интерес для антропологов.

Материалы и методы

Антропометрическое обследование (рост, вес, обхваты грудной клетки, ширина таза) произведено среди девушек-коренных жительниц Африканского континента (-А) - (Нигерия, Конго, Гана) (n=240) и девушек, родившихся и проживающих на территории Индии и Бангладеш (-И). (n=240). Возрастная категория - от 16 до 20 лет. Рассчитывались массо-ростовые и соматотипологические индексы [3]. Крепость («коренастость») тела определяли при помощи индекса Пинье (ИП) (Pignet, 1901): $ИП = L - (m + T)$, где L – длина тела (см), m – масса тела (кг), T – окружность грудной клетки (см). У гипостеников (астенический тип) этот индекс больше 30, у гиперстеников (пикнический тип) – меньше 10, у нормостеников (атлетический тип) – от 10 до 30. Чем меньше результат вычисления, тем более крепким телосложением обладает индивид. Индекс массы тела, BMI, или индекс Кетле (ИМТ) – косвенный показатель правильного питания (упитанности): $ИМТ = m(кг) / L(м)^2$. Согласно рекомендациям Международной консультативной группы по проблеме содержания энергии в пищевых рационах (WHO expert consultation, 2004), выделившей три уровня данного индекса: ИМТ < 18,5 определяется как хроническая энергетическая недостаточность (ги-

потрофия), 19-25 – нормотрофия, ИМТ 26-31 – наличие лишнего веса (гипертрофия), и > 31 – ожирение. Оценку гармоничности телосложения проводили на основании индекса Рорера (ИР) (Rohrer, 1908), который демонстрирует соответствие роста индивида его весу: $ИР = m(кг) / L(м)^3$. При значении индекса до 10,3 уровень физического развития и гармоничность его ниже среднего уровня, от 10,7 до 13,7 – среднегармоничное развитие, свыше 13,7 – высокий уровень физического развития.

Рассчитывали пропорциональность телосложения по индексу Риз-Айзека (L.Rees–H.J.Eisenk, 1945): индекс Риз-Айзека = длина тела X 100 / поперечный диаметр грудной клетки X 6. У мужчин пикническая конституция при индексе меньше 96,2, нормостеническая – 96,2–104,8, астеническая – более 104,8.

Оценку пропорциональности грудной клетки проводили при помощи индекса Эрисмана (ИЭ): $ИЭ = T(см) - 1/2 L(см)$. Грудная клетка как узкая определяется при индексе Эрисмана менее 3,3; от 3,3 до 5,3 – пропорциональная; более 5,8 – как широкая.

Результаты

При распределении девушек по признаку полового диморфизма по индексу Таннера среди девушек обеих национальностей преобладал гинекоморфный тип конституции, но в когорте И последний все-же преобладал (в 79,49% случаев при 67,50% - среди девушек-А). Для девушек-А в большем числе был представлен мезоморфный тип конституции (27,50% - для -А, и 15,38% - для -И). Случаи андроморфии в обеих когортах были редки (до 5,00% от всего числа наблюдений).

При соматотипировании по величине индекса Риз-Айзека подавляющее большинство девушек (65,00% -А, и 71,79% - И) имели астенический тип телосложения. Нормостения среди девушек-И встречалась в два раза чаще, чем среди -А (20,51% - И, и 10,00% -А).

Среди девушек-А физическое развитие характеризовалось как «высокое» по градации индекса Рорера в 60,00% случаев, тогда как де-

вушки –И имели такой уровень только в 51,28% случаев. На долю девушек с низким уровнем физического развития в А-когорте также приходилось несколько больше (5,00%), чем в И-когорте (2,56%). В остальных случаях наблюдался средний (гармоничный) уровень развития.

Значительные отличия между когортами А- и И- наблюдали при оценке «крепости» телосложения по индексу Пинье: крепкое телосложение явно (в 45, 00% случаев) преобладало в А-когорте, а среднее (обычное) – в И-когорте (43,59%). Для девушек-И также было присуще наличие довольно большого числа лиц со слабым (25,64%) телосложением и относительно малая доля (17,95%) девушек с крепким телосложением.

При характеристике обеих популяций по уровню трофии по индексу Кетле-2 частота встречаемости случаев хронической энергетической недостаточности наблюдалась среди девушек-А немного реже (10,00%), чем в когорте -И (12,82%), а вот девушки с избыточной массой тела среди нигериек встречались чаще, чем среди индусской национальности (17,50% у И- vs 10,26% - у -А). Нормотрофия была присуща 71,79% девушек-И и 67,50% девушек-А.

При рассмотрении степени развития грудной клетки в обеих национальных когортах в равных долях преобладала широкая грудная клетка (45,50% - у А, и 46,15% - у И), а в остальных случаях (42,50% и 38,46%, соответственно) регистрировали узкую грудную клетку. Лица с нормально развитой грудной клеткой встречались

очень редко – в 7,50% среди девушек-А и в 12,82% - среди И).

Выводы

1. Для девушек Индии в большей мере, чем африканкам, свойственны черты гинекоморфии.

2. Нормостеники среди девушек-И встречаются гораздо чаще, чем среди девушек-А, хотя в целом обе расовые когорты (-А и -И) представлены лицами астенической конституции.

3. У девушек-А физическое развитие оценивалось как «высокое» в 60,00% случаев, у девушек-И – только в половине случаев.

4. Среди девушек-А телосложение было преимущественно «крепким», а среди девушек-И было чаще распространено слабое телосложение.

5. Вне зависимости от этнотерриториальной принадлежности популяции девушек «расслаиваются» на лиц с явно выраженными крайними формами грудной клетки: либо с узкой, либо с широкой.

Перспективы дальнейших исследований: ежегодная оценка физического развития обследованного контингента в динамике

Литература

1. Bratter Jennifer. "But Will it Last?: Marital Instability among Interracial and Same-Race Couples." / J. Bratter // Family Relations. – 2008. – V.57. – P. 160.
2. Roberts Dorothy. 2011. Fatal Invention: How Science, Politics, and Big Business Re-create Race in the Twenty-First Century / D. Roberts. – N.Y. : The New Press, 2011. – 110 p.
3. Николаев В.Г. Антропологическое обследование в клинической практике / В.Г. Николаев, Н.Н. Николаева, Л.В. Синдеева, Л.В. Николаева. – Красноярск : Изд-во ООО «Версо», 2007. – 173 с.

Реферат

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ІНДЕКСІВ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ У ДІВЧАТ РІЗНОГО ЕТНОТЕРИТОРІАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ: ПРОПОРЦІЇ ТІЛА У ЖИТЕЛЬОК ІНДІЇ ТА АФРИКИ

Скляніна Л.В.

Ключові слова: антропометрія, типи тілобудови, фізичний розвиток.

Антропометричними методами обстежено представниць різних етнотериторіальних груп (Африка та Індія) віком від 16-20 років. Проведене соматотипування показало, що в обох популяціях на поточний час переважають дівчата гінекоморфної конституції астеничного типу, нормального чи високого рівня фізичного розвитку, з випадками надмірної ваги (у середньому до 15,00% від загального числа обстежених), з вузькою або широкою грудною клітиною.

Summary

COMPARATIVE ANALYSIS OF INDICES OF PHYSICAL DEVELOPMENT IN PUBERTAL FEMALES OF DIFFERENT ETHNOTERRITORIAL ORIGINS: PROPORTIONS OF THE BODY IN FEMALES, LIVING IN INDIA AND AFRICA

Stklanina L.V.

Key words: anthropometry, body structure, physical development.

Introduction. The obvious racial differences in the body types were described even in the ancient times. Summarized under the term of positive secular trend, changes in the patterns of growth and maturation have associated with the urbanization of settlements, along with an improvement of public hygiene and education and a social restratification of family life (Roberts Dorothy, 2011). Progressing of sedentary life style obviously means reduced energy expenditure (Bratter Jennifer, 2008). Of the changes diminishing habitual exercise and a more sedentary style of leisure time activity are the most characteristic ones. So, the figural changes in body types under the process of the urbanization of the different racial cohorts in our times are the matter of the great anthropological interest.

Objective. The purpose was to study the anthropometric features of the pubertal Indian and African females, accompanied by changes in the customary style of life. Author interested in the changes of the body proportions and somatotypical distribution in the contemporary same-aged female population.

Materials and Methods. Indian female cohort (I) (n=240) and African one (A), (n=240), all aged between 17 and 21 years, undergone the anthropometric measurements. Body proportions were assessed by the

measured circumferences, height and weight. The body mass index was estimated, chest-shoulder width, shoulder-pelvic width/height proportionality equations were calculated.

Results. The majority of the female population was hynecomorphic due to the Tanner's index. The mesomorphic constitution was seen in 27.50% of the A-females and in 15.38% in the I. The andromorphic cases were rare in both races (5.00%). Distribution of the somatotypes due to the L.Rees–H.J.Eisenk index reveals the prevalence of the asthenic body constitution. Normostenic constitution is more featured for the I-females: Indians were 2 times more often normostenic than Africana's females. At the same time the A-females have the high-conditioned physic more often (60.00%) than I-females (50.00%). The body density was established as the high (due to the Pignet index) in A-cohort (45.00%) and moderate (43.59%) or weak (25.64%) in I-cohort. The width of the chest in both racial cohorts was relatively or high (45.50% - in A-females, and 46.15% - in I-females), or narrow (42.50% and 38.46%, respectively). The normal (middle-sized) chest was rare.

Conclusions. 1. It was seen that in the I-female the hynecomorphic signs were more common than in A-females. The I-females have predominantly normostenic constitution, when the both cohorts exposs mostly the asthenic constitution. 2. For the A-females the physical development was estimated as the "high level" in 60.00%, when for the I-females this was as high only in the half of the population. 3. Independently from the race and geographical origin, the both population shows obvious distribution between the persons with the narrow and wide chest.

УДК: [616.316.4:615.35] – 092.9 – 085.33

Сухомлин А.А.

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ МЕЛАНІНОМ В СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ

ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава.

За умов тривалої омепразол-індукованої гіпергастринемії відбувається інтенсифікація вільнорадикальних процесів у слинних залозах щурів. Експериментальна корекція меланіном сприяє нормалізації патологічних змін в слинних залозах щурів на тлі довготривалого введення інгібітора протонної помпи, про що свідчить пригнічення вільно-радикального окиснення та підвищення активності ферментних антиоксидантних систем.

Ключові слова: слинні залози, меланін, омепразол, гіпергастринемія, оксидативний стрес.

Планова НДР: «Роль біорегуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів системи травлення», № 0109U007982.

Вступ

На теперішній час захворювання травного тракту посідають третє місце в загальній структурі захворюваності і їх розповсюдженість постійно зростає. Для лікування кислотозалежних захворювань широко застосовуються антисекреторні засоби, зокрема, інгібітори протонної помпи (ІПП): омепразол, лансопразол та інші, які знижують шлункову секрецію, що призводить до розвитку гіпергастринемії [11]. Механізм розвитку гіпергастринемії, перш за все, полягає в довготривалому застосуванні ІПП, які шляхом пригнічення H^+/K^+ -АТФази призводять до гіпоацидитету, що стимулює G-клітини антрального відділу шлунку секретувати гастрин.

Меланіни відносяться до одного з класів конденсованих фенольних сполук, які утворюються в результаті ферментативного окиснення, аутоокиснення і поліконденсації багатьох простих фенольних попередників. Найзвичайнішою формою меланінів в біологічних тканинах є еумеланін, коричнево-чорний полімер дигідроксиіндола, дигідроксиіндолкарбоксилітової кислоти та їх відновленої форми. Збільшення синтезу меланіну стимулюється пошкодженням ДНК ультрафіолетовим випромінюванням [1].

Фотохімічні властивості меланіну роблять його добрим фотопротектантом. Він поглинає шкідливе ультрафіолетове випромінювання та перетворює енергію на безпечну кількість тепла в процесі, відомому як «ультрашвидка внутрішня конверсія». Завдяки цій властивості меланін поглинає до 99.9 % ультрафіолету і утримує утворення вільних радикалів на мінімальному рівні, запобігаючи пошкодженню ДНК [8].

Меланін також володіє вираженою цитопротекторною дією на слизову оболонку шлунка щурів, знижуючи активність процесів перекисного окиснення ліпідів та збільшує активність ферментів антиоксидантної системи [5].

Мета

Метою дослідження було вивчення впливу меланіну на метаболічні зміни в слинних залозах щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії.

Матеріали і методи

Експерименти виконані на 23 білих щурах-самцях вагою 180-220г з дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією. Дослідним тваринам протягом 28 діб внутрішньоочеревинно вводили омепразол ("Sigma", США) дозою 14 мг/кг, меланін (5 мг/кг маси тіла перорально) окремо та в поєднанні. Контрольним щурам протягом 28 діб внутрішньоочеревинно

вводили 0,2 мл води для ін'єкцій. По завершенню експерименту щурам вранці натщесерце проводили евтаназію під уретановим наркозом (50 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно) шляхом кровопускання та збирали кров для визначення вмісту гастрину радіоімунологічним методом за допомогою аналітичного набору "MP Biomedicals, LLC" (USA). Об'єктами дослідження були піднижньощелепні слинні залози, в гомогенаті яких визначали активність каталази [2], супероксиддисмутази (СОД) [3] та вміст ТБК-реактивних [7]. Отримані результати дослідження статистично обробляли з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами встановлено, що вміст гастрину в плазмі крові щурів контрольної групи на 28 день склав $59,0 \pm 35,5$ пг/мл, порівняно з дослідними тваринами, яким вводили протягом 28 діб омепразол – $170,7 \pm 90,7$ пг/мл ($p < 0,05$). Таким чином, тривале введення омепразолу викликає гіпергастринемію.

Сучасна наука робить акцент на генетичних передумовах злоякісної трансформації, проте мало уваги приділяється неспецифічним механізмам генної регуляції. У зв'язку з цим частковий обмежений протеоліз гістонів може бути одним з факторів, що впливає на структурно-функціональний стан хроматину. З іншого боку важливе значення у цій ланці регуляції матричних процесів надається перекисному окисненню ліпідів та його вторинному продукту – малоновому діальдегіду (МДА). Він має здатність контролювати поділ і транскрипційну активність хроматину через утворення зшивок типу ДНК-ДНК та ДНК-білок. Разом з тим, інтенсивне перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) супроводжується накопиченням дисульфідних груп, які є активаторами ряду ядерних протеїназ. Результати дослідження ядерної протеолітичної активності і ПОЛ за дії ряду генотоксичних факторів (радіації, хімічних канцерогенів, різноманітних блокторів матричних синтезів) дали можливість припустити існу-

вання взаємозв'язку між цими процесами. Для дослідження вільнорадикальних процесів ми також визначали вміст ТБК-реактивних в тканинах слинних залоз щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії [4, 6, 7]. Показано, що МДА здатний реагувати з ДНК, утворюючи ДНК-похідні, в першу чергу мутагенний M_1G , який може викликати мутації, що призводять до розвитку пухлин [9, 10, 12].

Для оцінки вільнорадикальних процесів в тканинах слинних залоз щурів досліджували компоненти антиоксидантної системи: активність каталази та СОД. Каталаза (КФ 1.11.1.6) – фермент класу оксидоредуктаз, що розкладає перекис водню, що утворюється в процесі біологічного окиснення на воду та молекулярний кисень, а також окиснює при наявності перекису водню низькомолекулярні спирти та нітроти і бере таким чином участь у процесі клітинного дихання. Каталаза є одним із найшвидших ферментів: одна молекула каталази здатна перетворити кілька мільйонів молекул перекису водню на воду і кисень за секунду [2]. Супероксиддисмутаза (КФ 1.15.1.1) – фермент групи антиоксидантних ферментів, що захищає організм від високотоксичних кисневих радикалів. СОД каталізує дисмутацію супероксиду в кисень і перекис водню. Вищенаведені ферменти відіграють важливу роль у знешкодженні вільних радикалів: каталаза забезпечує руйнацію перекису водню, а СОД забезпечує детоксикацію супероксидного радикала. Відомо, що ці ферменти визначають стійкість клітин до дії вільних радикалів [3, 9].

Вміст ТБК-реактивних на 28 добу введення омепразолу був у 1,39 разу вище, ніж у контрольних щурів ($p < 0,05$). Активність каталази в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії знизилась в 1,47 разу ($p < 0,05$), а активність СОД – у 1,66 разу ($p < 0,05$). Це свідчить про активацію ПОЛ та зменшення антирадикального захисту слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії (таблиця 1.).

Таблиця 1.
Вміст ТБК-реактивних та активність каталази і супероксиддисмутази в тканинах слинних залоз за умов довготривалого введення інгібіторів протонної помпи та їх корекції меланіном, ($M \pm m$)

Групи тварин	Вміст ТБК-реактивних, мкмоль/г	Активність каталази, нкат/г	Активність супероксиддисмутази, од/г
1. Контроль (n=11)	$22,2 \pm 0,79$	$2,52 \pm 0,09$	$0,150 \pm 0,003$
2. Омепразол 28 діб (n=6)	$30,8 \pm 1,61$	$1,72 \pm 0,05$	$0,089 \pm 0,007$
3. Омепразол + меланін 28 діб (n=6)	$25,1 \pm 0,82$	$2,18 \pm 0,12$	$0,133 \pm 0,007$
Статистичний показник $\Sigma=23$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$

Примітка: n- кількість тварин

Корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії меланіном приводить до достовірного збільшення активності супероксиддисмутази в 1,49 разу ($p < 0,05$), каталази – в 1,27 разу ($p < 0,05$), а також до зниження вмісту ТБК-реактивних в 1,23 разу ($p < 0,05$) в тканинах слинних залоз порівняно із щурами, що не отримували корекцію (табл.

1.). Це свідчить про те, що застосування меланіну знижує процеси ПОЛ та підвищує активність ферментних антиоксидантних систем.

Висновки

Отже, тривале застосування омепразолу призводить до достовірного підвищення вмісту в плазмі крові гастрину і, як наслідок, до патологічних

змін в тканинах слинних залоз, а саме: до активації ПОЛ та до зниження активності ферментних антиоксидантних систем. Експериментальна корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії із застосуванням меланіну знижує інтенсивність вільнорадикальних процесів та підвищує активність ферментних антиоксидантних систем.

Література

1. Борщевская М.И. Развитие представлений о биохимии и фармакологии меланиновых пигментов / М.И. Борщевская, С.М. Васильева // Вопросы медицинской химии. – 1999. – №1. – С.13-18.
2. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.
3. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва та ін.]; Під ред. І.П. Кайдашева. – Полтава: Полімет, 2003. – 320 с.
4. Манько А.М. Корекція мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний» оксидативного стресу в органах порожнини рота за умов тривалого застосування інгібіторів протонної помпи / А.М. Манько, А.А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМКА. – 2011. – Т.11, № 2. – С. 59-61.
5. Савицький Я.М. Вплив меланіну на секреторну функцію шлунка, процеси цитопротекції та моторику проксимального відділу травної системи / Я.М. Савицький // Дис. канд.мед.наук., 2002. – Львів. – 133 с.
6. Сухомлин А.А. Експериментальна корекція мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний» оксидативного стресу та протеїназно-інгібіторного дисбалансу слинних залоз в умовах гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Світ медицини та біології. – 2010. – № 2. – С. 169-172.
7. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. – Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
8. Agar N. Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage? / N. Agar, A.R. Young // Mutation research. – 2005. – Т. 571. – С. 121-132.
9. Armstrong D. Oxidative Stress Biomarkers and Antioxidant Protocols / Ed. D. Armstrong – Totowa, New Jersey: Humana Press Inc. – 2002. – 186 p.
10. Marnett L.J. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde / L.J. Marnett // Mutat. Res. – 1999. – V. 424. – P. 83-95.
11. Olbe L. Effect of omeprazole on gastric acid secretion and plasma gastrin in man / L. Olbe, C. Cederberg, T. Lind, [et al.] // Scand J. Gastroenterology. – 1989. – V.24. – P.27-32.
12. Seto H. Reaction of Malonaldehyde with Nucleic Acid. I. Formation of Fluorescent Pyrimido[1,2-a]purin-10(3H)-one Nucleosides / H. Seto, T. Okuda, T. Takesue [et al.] // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1983. – V. 56. – P. 1799-1802.

Реферат

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ЕГО КОРРЕКЦИЯ МЕЛАНИНОМ В СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗАХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ГИПЕРГАСТРИНЕМИИ

Сухомлин А.А.

Ключевые слова: слюнные железы, омепразол, гипергастринемия, окислительный стресс, меланин.

В условиях длительной омепразол-индуцированной гипергастринемии происходит интенсификация свободно-радикального окисления в слюнных железах крыс. Экспериментальная коррекция меланином способствует нормализации патологических изменений в слюнных железах крыс на фоне длительного введения ингибитора протонной помпы, о чем свидетельствует угнетение свободнорадикального окисления, повышение активности ферментных антиоксидантных систем.

Summary

OXIDATIVE STRESS IN SALIVARY GLANDS OF RATS WITH HYPERGASTRINEMIA AND ITS CORRECTION BY MELANIN

Sukhomlyn A.A.

Keywords: salivary glands, omeprazole, hypergastrinemia, oxidative stress, melanin.

Introduction. It is known that prolonged decrease in gastric secretion leads to the development of hypergastrinemia and to pathological changes in digestion organs. Therefore the search for ways to correct these unwanted consequence is of great clinical importance and the application of melanin seems to be one of such ways.

Objective. The aim of the study was to prove the appropriateness of melanin using to prevent the development of oxidative stress in salivary glands in the course of omeprazole-induced hypergastrinemia.

Materials and Methods. Experiments were carried out on 23 Wistar males rats weighted 180-250g. Animals were administered omeprazole (14 mg/kg of body weight) and melanin (5 mg/kg of weight) combined and separately for 28 days. Development of the hypergastrinemia was verified by detecting gastrine in blood plasma of rats (59,0±35,5 pg/ml, in comparison with control animals – 170,7±90,7 pg/ml). In the homogenate of salivary glands the activity of catalase, superoxide dismutase and the TBA-reactants were observed.

Results. We determined that activity of catalase in hypergastrinemia was 1,47 times less, than intact rats, and the activity of superoxide dismutase – 1,66 times. Hypergastrinemia leads to increase of the maintenance of TBA-reactants 1,39 times. Melanin is a ubiquitous natural pigment found in most organisms (spiders are one of the few groups in which it has not been detected). Human skin is repeatedly exposed to ultraviolet irradiation (UVI) that influences the function and survival of many cell types and is regarded as the main causative factor in the induction of skin cancer, behaving like a sun umbrella for the our cells. It has been traditionally believed that skin pigmentation is the most important photon-protective factor, since melanin, besides functioning as a broadband UV absorbent, aids in the acquiescence of vitamin D from sunlight. We have determined the activity of catalase under the correction by melanin is 1,27 times higher, than without correction, and the activity of superoxide dismutase is higher in 1,49 times. The correction of hypergastrinemia by melanin has led to decrease in the contents of TBA-reactants in 1,23 times.

Conclusion. So, long-term omeprazole introduction causes pathological changes in salivary glands and the intensification of free-radical oxidation. Experimental correction by melanin promotes normalisation of pathological changes in salivary glands of rats during long-term introduction of proton pump inhibitor as free-radical oxidation is suppressed.

УДК: 577.1:616.24-092.9

Сухомлин Т.А.

ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ПРЕПАРАТОМ «ЛІПІН»

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В умовах опікової хвороби в тканинах легень підвищується активність процесів ПОЛ на фоні зниження антиоксидатного захисту. Експериментальна корекція препаратом «Ліпін» сприяє нормалізації патологічних змін в легенях щурів за умов опікової хвороби, на що вказує підвищення активності антиоксидантних ферментів та пригнічення вільно-радикального окиснення.

Ключові слова: опікова хвороба, легені, перекисне окиснення ліпідів, ліпін

Робота є фрагментом НДР «Біохімічні і патофізіологічні механізми ушкодження внутрішніх органів при опіковій хворобі», державний реєстраційний номер №0111U005142.

Вступ

За даними ВООЗ, термічні опіки займають третє місце у структурі смертності внаслідок отриманих травм, зокрема через зростання частоти розвитку опікової хвороби [10]. Значно погіршують прогноз при опіковій хворобі ураження дихальних шляхів, що робить питання профілактики ушкодження легень при опіковій хворобі важливою проблемою сучасної медицини.

Відомо, що опікова хвороба супроводжується посиленням процесів вільно-радикального окиснення [11,13]. Вільні радикали впливають на різні компоненти клітини і перш за все – на ліпіди плазматичних мембран, які містять ненасичені жирні кислоти. За умов посилення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) при опіковій хворобі відбуваються зміни ліпідного складу в мембранах клітин легень та порушується утворення сурфактанту [14]. Опікова хвороба завжди супроводжується активацією ПОЛ, внаслідок розвитку стресової реакції, запальних змін та гіпоксії [12].

Ліпін - це метаболітотропний препарат, ліпосомна форма природного ліофілізованого яєчного фосфатидилхоліну [2]. У розчинах Ліпін переходить у суспензію з утворенням ліпосом. Ліпосоми, як наночастинки, впливають на процеси ПОЛ та стабілізують ліпідний склад мембран. Препарат Ліпін має антиоксидантну, антигіпоксичну та мембранопротекторну дію, а також покращує мікроциркуляцію та нормалізує вміст сурфактанту. Ліпін застосовується при різних захворюваннях, що супроводжуються активацією ПОЛ та гіпоксією. Але можливість застосування Ліпіну при опіковій хворобі вивчена недостатньо.

Мета

Метою дослідження було вивчення впливу препарату Ліпін на процеси ПОЛ та зміни ліпідного обміну в легенях щурів в умовах експериментальної опікової хвороби (ЕОХ) в докладній динаміці.

Матеріали і методи

Експерименти було виконано на 112 білих щурах-самцях, вагою 180-200г, згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин. Щурів утримували

на звичайному раціоні, в стандартних умовах віварію. У тварин моделювали опікову хворобу за методом Довганського [5] шляхом занурення епільованої шкіри задньої кінцівки у гарячу воду ($t +70-75^{\circ}\text{C}$) протягом 7сек, під легким ефірним наркозом. За таких умов утворювався опік IIIA-B ступеню, площею 12-15% поверхні тіла. Евтаназію тварин проводили під ефірним наркозом на 1-у, 7-у, 14-у, 21-у, 28-у добу, що відповідає стадіям опікового шоку, токсемії та септикотоксемії. Препарат «Ліпін» вводили внутрішньоочеревинно в дозі 5 мг/кг відразу після моделювання ЕОХ. В гомогенаті легеневої тканини визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) [12], окисномодифікованих білків (ОМБ) [6], молекул середньої маси (МСМ) [3], фосфоліпідів (ФЛ) [7], триацилгліцеролів (ТГ) [7], вільних жирних кислот (ВЖК) [7], холестерину (ХС) [7], активність супероксиддисмутази (СОД) [1] та каталази [9]. Отримані результати статистично обробляли з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що рівень МДА в легенях щурів збільшився у порівнянні з контролем у 3,12 разу на 1-у добу ЕОХ, на 7-у добу – у 2,73 разу, на 14-у добу – у 2,31 разу, на 21-у добу – у 1,59 разу, на 28-у добу – у 1,36 разу, що вказує на активацію ПОЛ (табл. 1).

Найвищі рівні МДА припали на 1-у та 7-у добу ЕОХ, що відповідає стадії опікового шоку та токсемії. Окисна модифікація білків є найбільш раннім маркером оксидативного стресу. На 1-у добу ЕОХ підвищення вмісту ОМБ в тканинах легень порівняно з контролем склало в 1,58 разу, на 7-у добу – у 1,74 разу, на 14-у добу – у 1,83 разу, на 21-у добу – у 1,64 разу, на 28-у добу – у 1,41 разу. Дані зміни вказують на накопичення продуктів вільно-радикального окиснення в легенях щурів при ЕОХ. Активація процесів вільно-радикального окиснення також призводить до ендогенної інтоксикації та збільшення вмісту МСМ. При ЕОХ вміст МСМ в тканинах легень щурів збільшився в 1,72 разу на 1-у добу ЕОХ, на 7-у добу – у 2,09 разу, на 14-у добу – у 2,18 разу, на 21-у добу – у 1,91 разу, на 28-у добу – у 2,54 разу відповідно порівняно з контролем. Це свідчить про розвиток ендотоксемії та суттєвих метаболічних розладів при ЕОХ.

Таблиця 1

Вміст ОМБ, МДА та МСМ в тканинах легень щурів при опіковій хворобі та за умов корекції препаратом «Ліпін», (M±m)

Групи тварин	Окисно-модифіковані білки, у.о.	Молекули середньої маси, у.о.	Маломовний діальдегід, мкмоль/г
1. Контроль (n=7)	0,31 ± 0,013	0,11 ± 0,01	40,18 ± 1,63
2. ЕОХ 1-а доба (n=7)	0,49 ± 0,014*	0,19 ± 0,01*	125,01 ± 3,67*
3. ЕОХ 1-а доба (n=7) + Ліпін	0,37 ± 0,01*	0,14 ± 0,01*	74,15 ± 3,21*
4. ЕОХ 7-а доба (n=7)	0,54 ± 0,014*	0,23 ± 0,01*	109,89 ± 2,01*
5. ЕОХ 7-а доба (n=7) + Ліпін	0,41 ± 0,013*	0,17 ± 0,01*	52,64 ± 2,16*
6. ЕОХ 14-а доба (n=7)	0,57 ± 0,014*	0,24 ± 0,01*	92,72 ± 2,71*
7. ЕОХ 14-а доба (n=7) + Ліпін	0,46 ± 0,01*	0,21 ± 0,01*	49,73 ± 1,86*
8. ЕОХ 21-а доба (n=7)	0,51 ± 0,015*	0,21 ± 0,01*	64,22 ± 1,63*
9. ЕОХ 21-а доба (n=7) + Ліпін	0,44 ± 0,01*	0,16 ± 0,01*	46,38 ± 2,29*
10. ЕОХ 28-а доба (n=7)	0,44 ± 0,012*	0,28 ± 0,01*	54,94 ± 2,19*
11. ЕОХ 28-а доба (n=7) + Ліпін	0,39 ± 0,01*	0,13 ± 0,01*	42,54 ± 1,08*

Примітка: У таблиці позначено статистично вірогідні різниці між рівнем ОМБ, МДА та МСМ в дослідних групах відносно контролю: * – $p < 0,05$.

Також досліджували ферментну ланку антиоксидантної системи: СОД та каталазу. Спостерігалось зменшення активності СОД вже на 1-у добу в 1,65 разу порівняно з контролем, далі показник знижувався на 7-у добу в 2,03 разу та на 14-у добу – в 2,18 разу відповідно. Потім активність СОД дещо відновилась, але контрольних значень не досягла. Також відзначалось зниження активності каталази у 1,47 разу на 1-у добу, після чого вона дещо підвищувалась, але залишалась нижче за контрольну.

В умовах корекції Ліпіном вміст МДА в легенях був суттєво нижчим, ніж без введення препарату. Рівень МДА збільшився у порівнянні з контролем максимально у 1,84 разу на 1-у добу ЕОХ, а далі поступово знижувався, досягнувши контрольних показників. Це свідчить, що введення Ліпіну значно зменшує активацію ПОЛ при опіковій хворобі і призводить до більш ранньої нормалізації його показників. Також зафіксоване зростання рівню ОМБ у легенях, на 1-у добу воно становило в 1,19 разу, на 7-у добу – у 1,32 разу, на 14-у добу – у 1,48 разу, потім вміст ОМБ знижувався. Рівень МСМ в тканинах легень щурів на фоні введення Ліпіну зростав, але був значно нижчим ніж у контрольних тварин. Так, вміст МСМ збільшився в 1,27 разу на 1-у добу ЕОХ, досягши максимального показника на 14-у добу – у 1,91 разу, і нормалізувався на 28-у добу. Динаміка зміни показника МСМ свідчить, що застосування Ліпіну зменшує ступінь інтоксикації у досліджуваних тварин.

Активність СОД знижувалась на фоні ЕОХ і при введенні Ліпіну (табл. 2) максимально на 14-у добу – у 1,3 разу, що відповідає стадії пізньої токсемії, а на 28-у добу показник дорівнював контрольним значенням. Крім того, активність каталази також знижувалась найбільше на 14-у добу – у 1,44 разу, проте на 28-у добу поверталась до вихідних показників. Таким чином, у щурів, які отримували Ліпін, відбувалась активація ферментативної ланки антиоксидантного захис-

ту і показники швидше нормалізувались.

Вміст фосфоліпідів на 1-у добу знизився у 1,34 разу (табл. 3). В подальшому рівень фосфоліпідів дещо підвищився але залишався нижче контрольного. На 7-у добу ЕОХ, що відповідає стадії ранньої токсемії, вміст фосфоліпідів був нижче за контрольний у 1,27 разу, на 14-у добу – у 1,21 разу, на 21-у добу – у 1,09 разу відповідно. Рівень тригліцеридів в легеневій тканині в умовах ЕОХ також знижувався, на 1-у добу – у 1,85 разу, досягаючи мінімуму на 7-у добу – у 1,94 разу. В подальшому вміст ТГ починав зростати, але залишався нижчим за контрольний показник. Водночас, вміст ВЖК зростав і перевищував контрольні показники у всі стадії опікової хвороби. На 1-у добу опікової хвороби – у 2,27 разу, на 7-у добу – у 2,45 разу, на 14-у добу вміст ВЖК у легеневій тканині почав дещо знижуватись, але перевищував вихідні показники у контрольних тварин, на 21-у добу – у 1,65 разу, а на 28-у добу – у 1,47 разу. Підвищення вмісту ВЖК при ЕОХ може бути пов'язане зі збільшенням активності фосфоліпази А₂, зниженням інтенсивності окиснення вільних жирних кислот та пригніченням процесів реакціювання, а також зниженням інтенсивності включення жирних кислот у ФЛ та ТГ.

Отже, в умовах ЕОХ значно активується ліпідний обмін, про що свідчить зниження вмісту ФЛ, ТГ і збільшення вмісту ВЖК. Найбільш суттєвих змін вміст ФЛ зазнавав в стадію опікового шоку – в цей період даний показник знижувався максимально, вміст ТГ максимально знижувався у стадію ранньої токсемії, а концентрація ВЖК збільшувалась в усі стадії опікової хвороби: опікового шоку, токсемії, септикотоксемії. Введення Ліпіну на фоні ЕОХ вірогідно підвищувало вміст фосфоліпідів в усі стадії опікової хвороби, найсуттєвіше на 1-у та 7-у добу, у 1,21 разу і 1,11 разу відповідно. Рівень ТГ у легеневій тканині також знижувався у 1,27 разу на 1-у добу, але повертався до норми на 28-у добу. Застосуван-

ня препарату Ліпін також сприяло зниженню рівня ВЖК, в порівнянні з аналогічними показниками у щурів з ЕОХ без корекції. Так, на 1-у добу вміст ВЖК підвищився у 1,76 разу, а на 28-у добу майже повернувся до норми.

Таким чином, Ліпін сприяє нормалізації показників ліпідного обміну: підвищує рівень ФЛ, ТГ

та знижує вміст ВЖК. В умовах ЕОХ достовірно підвищувався вміст холестеролу в порівнянні з контролем. На 1-у добу він зріс у 1,31 разу, на 7-у добу – у 1,37 разу, потім дещо знизився. При введенні препарату «Ліпін» рівень холестеролу суттєво не зростає.

Таблиця 2
Активність каталази і СОД в тканинах легень щурів при ЕОХ та за умов корекції препаратом «Ліпін», (М±m)

Групи тварин	Активність каталази, нкат/г	Активність СОД, од/г
1. Контроль (n=7)	4,71 ± 0,13	2,58 ± 0,13
2. ЕОХ 1-а доба (n=7)	3,19 ± 0,09*	1,56 ± 0,23*
3. ЕОХ 1-а доба (n=7) + Ліпін	4,13 ± 0,35*	2,36 ± 0,27*
4. ЕОХ 7-а доба (n=7)	2,98 ± 0,12*	1,27 ± 0,17*
5. ЕОХ 7-а доба (n=7) + Ліпін	3,86 ± 0,42*	2,17 ± 0,24*
6. ЕОХ 14-а доба (n=7)	2,16 ± 0,11*	1,18 ± 0,13*
7. ЕОХ 14-а доба (n=7) + Ліпін	3,27 ± 0,29*	1,98 ± 0,33*
8. ЕОХ 21-а доба (n=7)	2,48 ± 0,1*	1,33 ± 0,14*
9. ЕОХ 21-а доба (n=7) + Ліпін	4,19 ± 0,45*	2,29 ± 0,32*
10. ЕОХ 28-а доба (n=7)	2,83 ± 0,19*	1,79 ± 0,12*
11. ЕОХ 28-а доба (n=7) + Ліпін	4,68 ± 0,36*	2,43 ± 0,25*

Примітка: У таблиці позначено статистично вірогідні різниці між активністю каталази та СОД в дослідних групах відносно контролю: * – $p < 0,05$.

Таблиця 3
Показники ліпідного складу в тканинах легень щурів при ЕОХ та за умов корекції препаратом «Ліпін», (М±m)

Групи тварин	Фосфоліпіди, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	Вільні жирні кислоти, мкмоль/л	Холестерол, ммоль/л
1. Контроль (n=7)	35,31 ± 0,13	13,81 ± 0,05	20,18 ± 1,63	19,68 ± 0,35
2. ЕОХ 1-а доба (n=7)	26,49 ± 0,24*	7,19 ± 0,01*	45,81 ± 3,67*	25,53 ± 1,61*
3. ЕОХ 1-а доба (n=7) + Ліпін	29,32 ± 0,24*	10,15 ± 0,14*	37,56 ± 2,52*	22,45 ± 0,06*
4. ЕОХ 7-а доба (n=7)	27,63 ± 0,31*	6,23 ± 0,01*	49,39 ± 2,01*	26,61 ± 1,52*
5. ЕОХ 7-а доба (n=7) + Ліпін	31,69 ± 0,31*	10,83 ± 0,15*	34,84 ± 2,31*	22,17 ± 0,12*
6. ЕОХ 14-а доба (n=7)	29,97 ± 0,25*	8,54 ± 0,01*	38,82 ± 2,71*	23,69 ± 1,42*
7. ЕОХ 14-а доба (n=7) + Ліпін	33,37 ± 0,25*	11,59 ± 0,18*	31,36 ± 2,01*	21,69 ± 0,07*
8. ЕОХ 21-а доба (n=7)	32,58 ± 0,33*	9,07 ± 0,01*	33,23 ± 1,63*	22,73 ± 1,87*
9. ЕОХ 21-а доба (n=7) + Ліпін	34,71 ± 0,33*	12,47 ± 0,13*	26,45 ± 1,93*	20,32 ± 0,04*
10. ЕОХ 28-а доба (n=7)	33,74 ± 0,24*	10,88 ± 0,01*	29,914 ± 2,19*	21,85 ± 1,75*
11. ЕОХ 28-а доба (n=7) + Ліпін	35,12 ± 0,24*	13,19 ± 0,14*	22,15 ± 1,58*	19,75 ± 0,08*

Примітка: У таблиці позначено статистично вірогідні різниці між рівнем ФЛ, ТГ, ВЖК та ХС в дослідних групах відносно контролю: * – $p < 0,05$.

Висновки

Таким чином, опікова хвороба призводить до патологічних змін в тканинах легень, а саме: до активації ПОЛ та зниження активності ферментних антиоксидантних систем. Експериментальна корекція препаратом Ліпін знижує інтенсивність вільно-радикальних процесів та підвищує активність ферментних антиоксидантних систем. Опікова хвороба призводить до зміни ліпідного складу мембран тканин легень, спостерігається зменшення кількості загальних фосфоліпідів та тригліцеролів, зростання рівня вільного холестеролу та вільних жирних кислот. Корекція Ліпіном нормалізує ліпідний склад мембран клітин легень, що може бути пов'язане зі зменшенням інтенсивності процесів ПОЛ в легеневій тканині щурів в умовах ЕОХ.

Перспективи подальших досліджень

Планується подальше вивчення активності

вільно-радикальних процесів при опіковій хворобі та можливості корекції патологічних змін в легенях шляхом використання препарату Ліпін.

Література

1. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л.Б. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва и др.]; Під ред. І.П. Кайдашева. – Полтава: Полімет, 2003. – 320 с.
2. Бескаравайный Б. А. Препараты природного фосфатидилхолина: перспективы применения в педиатрии / Б. А. Бескаравайный, М. И. Когутницкая // Здоровье ребенка. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 100-106.
3. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 131-140.
4. Довганский А.П. Материалы к патогенезу ожоговой болезни: автореф. дис. доктора мед. наук: спец. 14765 «Патологическая физиология» / А.П. Довганский. – Кишинев, 1971. – 32 с.
5. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 1. – С. 24-26.
6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / Камышников В.С. – Минск, 2000. – 463 с.
7. Клименко М.О. Опікова хвороба (патогенез і лікування) / М.О. Клименко, Л.Г. Нетюхайло. – Полтава, 2009. – 118 с.

8. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.
9. Нетюхайло Л.Г. Механізми опікової хвороби та обґрунтування застосування препарату «Кріохор» для її лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.03.04 – "Патологічна фізіологія" / Л.Г. Нетюхайло. – Харків, 2007. – 34 с.
10. Нетюхайло Л.Г. Стан вільно-радикальних процесів, системи антиоксидантного захисту та протеолізу в легенях щурів при експериментальній опіковій хворобі / Л.Г. Нетюхайло, Т.А. Сухомлин // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 4, №3. – С.55-57.
11. Нетюхайло Л.Г. Особенности липидного состава плазматических мембран тканей легких при остром эмоционально-болевым стрессе у крыс / Л.Г. Нетюхайло, Л.М. Тарасенко // Український біохімічний журнал. – 2001. – Т. 73, №1. – С.115-117.
12. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. – Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 66-68.
13. Armstrong D. Oxidative Stress Biomarkers and Antioxidant Protocols / Armstrong D. – Totowa, New Jersey : Humana Press Inc., 2002. – 186 p.
14. Dubick M.A. Indices of antioxidant status in rats subjected to wood smoke inhalation and/or thermal injury / M.A. Dubick, S.C. Carden, B.S. Jordan, P.C. Langlais // Toxicology. – 2002. – V.176, №1-2. – P.145-57.

Реферат

ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ЛЕГКИХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ ЛИПИН

Сухомлин Т.А.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, легкие, перекисное окисление липидов, липин

В условиях ожоговой болезни в тканях легких повышается активность процессов ПОЛ на фоне снижения антиоксидантной защиты. Экспериментальная коррекция препаратом Липин способствует нормализации патологических изменений в легких крыс в условиях ожоговой болезни, на что указывает повышение активности антиоксидантных ферментов и угнетение свободно-радикального окисления.

Summary

PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION IN LUNGS OF RATS UNDER BURN DISEASE AND THEIR CORRECTION BY «LIPIN»

Sukhomlyn T.A.

Key words: burn disease, lungs, lipid peroxidation, lipin

Introduction. It is known that burn disease leads to oxidative stress. Lung injury is an important component in the structure of multiple organ failure syndrome at burn disease. Better understanding of the mechanisms of pathological changes in burn disease contributes to searching for effective methods of treatment.

Objective. The research was aimed to study the influence of «Lipin» on pathological changes in rats' lungs under modelled burn disease.

Materials and methods. Experiments were carried out on 112 white male rats-, weight 180-200g. The hind limbs of rats were exposed to + 75°C bath for 7s to induce experimental burn disease. The "Lipin" injected intraperitoneally (5 mg/kg) after burn. In homogenate of lung tissue were determined the content of malondialdehyde (MDA), oxidation-modified proteins (OMP) and middle mass molecules (MMM), superoxide dismutase (SOD), catalase, phospholipids, triglycerols, free cholesterol and fat acids on the 1, 7, 14, 21, 28 days of burn disease.

Results. We found that the level of MDA in the lungs of rats increased compared with the control in 3.12 times at 24 h, on the seventh day - in 2.73 times, indicating activation of free radical processes. At 24 h increase of OMP in lung tissues compared with the control was in 1.58 times on the seventh day - in 1.74 times. These changes indicated the accumulation of free radical oxidation in the lungs. It also leads to endogenous intoxication and increase content MMM. Content of MMM in the lungs of rats increased in 1.72 times on the first day, the seventh day - in 2.09 times compared with the control. This shows the development of endotoxemia and metabolic disorders in the lungs of rats. When correction of "Lipin" level of MDA increased 1.84 times at 24 h, on the seventh day - in 1.31 times. On the first day increase of OMP amounted in 1.19 times, on the seventh day - in 1.32 times. Content of MMM in lung tissues of rats increased in 1.27 times at 24 h, on the seventh day - in 1.54 times compared with the control. Under conditions of burn disease is observed the decrease of phospholipids and triglycerols, the increase in free cholesterol and fat acids. Experimental correction by «Lipin» leads normalization of lipid composition in rats' lungs at burn disease.

Conclusions. Under the conditions of burn disease in lungs the activity of free-radical process increases while antioxidant defense decrease. Experimental correction by «Lipin» leads to the normalization of pathological changes in rats' lungs at burn disease. Thus, the use of "Lipin" reduces the intensity of free radical processes and the degree of intoxication in lung tissues at burn disease.

УДК: 611.12-034:591.33-092.9

Шаторна В.Ф., Гарець В.І., Майор В.В., Колосова І.І., Савенкова О.О.

ПОШУК НОВИХ БІОАНТОГОНІСТІВ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України

Серед негативних факторів навколишнього середовища, що впливають на здоров'я населення, одне за найважливіших місць посідає хімічне забруднення важкими металами, серед яких найпоширенішим є свинець. Тому пошук шляхів захисту від негативного впливу свинцю на організм в цілому та репродуктивну систему зокрема є актуальною задачею для науковців. Метою проведеного дослідження стало визначення впливу ацетату свинцю на репродуктивну систему та хід ембріогенезу дослідних тварин та пошук можливого біоантагоністу свинцю в експерименті. Експериментальна частина роботи виконана на 74 білих статевозрілих щурах-самицях лінії Вістар. В експериментальних моделях використовували розчини цитрату срібла, золота та заліза отриманих за аквананотехнологією. Дослідження показали, що при введенні розчинів цитрату заліза, золота, срібла на тлі інтоксикації свинцем спостерігається збільшення кількості жовтих тіл вагітності, кількості живих плодів, що обумовлено зниженням загальної та доімплантаційної ембріональної смертності. Вищенаведене дає підставу стверджувати, що введення розчинів цитрату золота, цитрату заліза, цитрату срібла попереджує негативний вплив ацетату свинцю на репродуктивну систему та процеси ембріонального розвитку плодів в експериментальних умовах та свідчить про їх біоантагонізм.

Ключові слова: ембріогенез, репродуктивна система, ацетат свинцю, цитрат заліза, цитрат золота, цитрат срібла, біоантагонізм.

Робота виконана згідно запланованої кафедральної теми ДЗ ДМА МОЗ України "Розвиток та морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин та людини в нормі, в онтогенезі, під впливом зовнішніх чинників" (Реєстраційний номер 0111U009598).

Вступ

Серед багатьох негативних факторів навколишнього середовища, що впливають на здоров'я населення, одне за найважливіших місць посідає хімічне забруднення важкими металами, серед яких найпоширенішим є свинець. Відомо, що свинець навіть у невеликих концентраціях може спричинювати захворювання населення урбанізованих територій. В останнє сторіччя прогресує накопичення свинцю в ґрунті, атмосферному повітрі та воді, що може мати незворотні наслідки для людства[2,4, 11].

Свинець легко поширюється в атмосфері у вигляді аерозолів, пилу та смогу. У наш час основними джерелами забруднення свинцем навколишнього середовища є вихлопні гази автомобілів (70%) та викиди промисловості [12,13]. Через органи дихання свинець найбільш часто надходить у вигляді пилу, аерозолів і парів. Частина свинцю потрапляє в організм з їжею та водою, всмоктується в травному каналі з крові і з'єднується з молекулами гемоглобіну. Свинцева інтоксикація характеризується ураженням кровотворення, нервової, серцево-судинної, травної та інших систем і органів. Вплив свинцю на репродуктивну систему супроводжується порушенням морфологічної структури статевих залоз у тварин, зміною сперматогенезу у чоловіків і оваріально-менструального циклу у жінок; гормональними розладами, ускладненнями перебігу вагітності та пологів у людини і тварин в зв'язку з проникненням свинцю через плацентарний бар'єр [18, 21, 23]. Експериментально доведено, що наслідки впливу високих і середніх доз важких металів на органи репродукції проявляються у вигляді дегенераційної атрезії примордіальних і зростаючих фолікулів, утворення великих, функціонально-активних жовтих тіл або

рідкісних у стадії регресії, утворення кистоподібних структур [3, 5].

Свинець, навіть у малих дозах, викликає серйозні порушення в діяльності серця, нирок, підвищення кров'яного тиску та анемію. Особливу увагу останнім часом приділяють вивченню впливу на організм низьких концентрацій свинцю, які в умовах техногенних забруднень ототожнюють з гранично допустимими для об'єктів навколишнього середовища - атмосферного повітря, ґрунту, води природних джерел[15].

Недостатньо вивченими залишається вплив низьких доз свинцю на репродуктивну систему та ембріогенез. Деякими дослідженнями показано, що при введенні свинцю низької концентрації дослідним тваринам, відбувається підвищення його рівня в крові, збільшення до-тапостімплантаційної загибелі ембріонів та викликає структурно-метаболичні порушення в органах плодів, що супроводжується затримкою їх росту і диференціювання[4].

Тому важливим є пошук шляхів захисту від негативного впливу низьких доз свинцю на організм в цілому та репродуктивну систему зокрема.

Фізіологічним антагоністом свинцю є цинк, який послаблює токсичну дію свинцю і знижує вміст його в тканинах тварин. Зменшення токсичної дії свинцю цинком пояснюється, напевно, його здатністю індукувати синтез білку металотіонеїну, який зв'язує надлишок свинцю, чим сприяє його детоксикації. Поєднання свинцю з білками відбувається в першу чергу за рахунок вільних SH-груп. З цієї причини свинець міцно зв'язується металотіонеїном, що містить багато цистеїну[1]. Металотіонеїни здатні зв'язувати як фізіологічні (цинк, мідь, селен), так і ксенобіотичні (кадмій, ртуть, миш'як та ін.) важкі метали.

Металотіонеїни беруть участь у захисті від інтоксикації важкими металами та забезпечують захист від окислювального стресу. Великі кількості цих білків синтезуються в печінці та нирках, синтез залежить від рівня в їжі цинку, міді та селену, а також амінокислот гістидину і цистеїну.

Добре відомий також фізіологічний антагонізм між свинцем і залізом. Залізо входить до складу багатьох залізовмісних білків і ферментів, таких як цитохроми, пероксидази, оксидази, каталаза, гемоглобін, міоглобін і виконує функції переносника кисню та електронів, а також діє як каталізатор у життєво важливих метаболічних процесах. При дефіциті заліза у дітей істотно зростає ризик отруєння свинцем. Підвищений вміст заліза в травному тракті обмежує всмоктування свинцю, міді та цинку у зв'язку з конкуренцією за загальні акцепторні ділянки на слизовій оболонці [1]. Надлишкова ж його доза може виявляти токсичну дію, пригнічувати антиоксидантну систему організму, негативно впливати на серцево-судинну систему [6, 19, 22]. Подальший пошук можливих антагоністів свинцю серед мікроелементів – задача актуальна і своєчасна.

Сьогодні інженерія наноматеріалів розвивається дуже стрімко і формує важливий клас нових матеріалів з особливими фізико-хімічними властивостями, що відрізняються від матеріалів тієї ж групи. Унікальні властивості наноматеріалів роблять їх дуже привабливими для фармацевтичної промисловості, сільського господарства, технічної промисловості. Серед усього різноманіття існуючих наночастинок металів особливої уваги заслуговують наночастинки золота, заліза та срібла [7, 8, 9, 10]. Препарати з наночастинами срібла широко застосовують у медицині завдяки його бактерицидним та фунгіцидним властивостям. Наночастинки золота використовують для діагностики специфічних біомаркерів хвороб, цитологічних та цитогенетичних дослідженнях, а також у терапії ракових та інфекційних захворювань [16, 17, 20].

Наночастинки заліза у 10-1000 раз активніше звичайних макроскопічних частинок заліза та відрізняються підвищеною ахімічною реактивністю та унікальними магнітними властивостями [14, 24]. Ці властивості зумовлюють застосування нанозаліза в якості контрастних агентів для магнітно-резонансної томографії, а також у магнітно-рідинній гіпертермії, магнітній доставці лікарських засобів, клітинній сепарації, для детоксикації ксенобіотиків органічного і неорганічного походження, а також для лікування залізодефіцитної анемії [17].

Недостатньо вивченим залишається питання впливу наночастинок на організм та на процес ембріонального розвитку. Не визначеними на сьогодні залишаються і питання можливого антагонізму чи синергізму нанорозмірних металів як мікроелементів.

Мета дослідження

Дослідити вплив ацетату свинцю на репродуктивну систему та хід ембріогенезу дослідних тварин. Визначити модифікуючу дію нанозаліза, нанозолота, наносрібла на токсичність ацетату свинцю в експерименті.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження в якості експериментальних тварин було обрано щурів. Дослідження на тваринах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин (Страсбург, 1985). Експериментальна частина роботи виконана на 74 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар вагою 180-200 грам у віці 95-110 днів.

В експериментальних моделях використовували розчини цитрату срібла, золота, заліза отриманих за аквананотехнологією. Цитрати біометалів безпечні, більше того, вони проявляють антиоксидантну і радіопротекторну дію, позитивно впливають на серцево-судинну та імунну системи організму [8, 9, 10].

Моделювання впливу розчинів нанометалів на організм самиці та на ембріогенез у щурів проводили за наступним планом.

Всі щури були розділені на 5 груп: 1 група – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05 мг/кг; 2 група – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05 мг/кг та розчин нанозолота у дозі 1,5 мкг/кг; 3 група – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05 мг/кг та розчин наносрібла у дозі 2 мкг/кг; 4 група – ацетату свинцю у дозі 0,05 мг/кг у комбінації із наноаквахелатом заліза у дозі 1,5 мкг/кг, та 5 група – контрольна. Для проведення досліджень обрано низькі дози металів, які відображають реальне їх співвідношення в добових раціонах жінок, в тому числі вагітних, промислового регіону. Доза по свинцю складає 0,05 мг/кг маси тіла, що в 10 разів вище ДСД та відповідає порогу токсичності [2, 11, 12].

Згідно загальноприйнятим інструкціям проведення експериментальних робіт, розчини металів та нанометалів вводили самицям через зонд один раз на добу, в один і той же час, з 1 по 19 день вагітності (на 20-й день вагітності проводили оперативний забій). Ембріонів разом з плацентою обережно вилучали з матки не порушуючи пупкового канатика для подальших досліджень. Визначали можливий ембріотоксичний вплив досліджуваних агентів.

Показниками ембріотоксичності служать: перед- і постімплантаційна ембріональна смертність, морфологічні (анатомічні) вади розвитку, а також загальна затримка розвитку плодів.

Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за наступними показниками:

1. Індекс плодовитості: співвідношення чисельності отриманих послідів до кількості спарених маток

2. Загальна ембріональна смертність (ЗСЕ)

$$ЗСЕ = \frac{B-A}{B} \times 100\%, \quad (1)$$

де А – кількість живих плодів

В – кількість жовтих тіл вагітності

3. Передімплантаційна смертність (ПІС)

$$ПІС = \frac{B-(A+B)}{B} \text{ (од.)}, \quad (2)$$

де А – кількість живих плодів

В – кількість загиблих (резорбованих) плодів

В – кількість жовтих тіл вагітності

4. Постімплантаційна смертність (ПостІС)

$$ПостІС = \frac{B}{A+B} \text{ (од.)}, \quad (3)$$

де А – кількість живих плодів

В – кількість загиблих (резорбованих) плодів

5. Кількість плодів на 1 самку

6. Співвідношення статей в послідах

7. Плодоплацентарний коефіцієнт: співвідношення маси плаценти, (мг) до маси плода (мг).

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики. Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

У самиць визначали стадії естрального циклу шляхом вивчення вагінального мазка. Першим днем вагітності вважали день виявлення сперматозоїдів у вагінальному мазку. Під час операції нами вивчалися форма та вагові показники гонад самиць, визначали кількість жовтих тіл та їх відповідність кількості ембріонів. Обраховували постімплантаційну смертність за різницею між кількістю місць імплантації і кількістю живих плодів.

Порівняння результатів ембріотропної дії низьких доз свинцю з показниками контрольної групи виявило його ембріотоксичність. Так, при практично однаковій кількості жовтих тіл вагітності в цих двох групах, спостерігається достовірне зниження кількості живих плодів на 17% – 7,5±0,53 проти 9,0±0,4 у контрольній групі відповідно. При свинцевій інтоксикації нами спостерігалось достовірне зниження кількості живих плодів та збільшення у 2,16 разів загальної ембріональної смертності. Показники маси та розмірів плаценти у експонованій свинцем групі дещо нижчі, а плодоплацентарний коефіцієнт – вищий порівняно з групою контролю.

Аналіз загальних отриманих даних в групі, що отримувала комбінацію ацетату свинцю та нанозалізо виявив покращення показників репродуктивної системи, а саме збільшення кількості жовтих тіл вагітності в яєчниках дослідних тварин. В групі, що отримувала комбінацію ацетату свинцю та нанозаліза виявлено достовірне підвищення кількості живих ембріонів на 1 самицю, що обумовлено підвищенням кількості жовтих тіл вагітності майже на 9% – 10,53±0,5(комбінований вплив) проти 9,88±0,53(ацетат свинцю)($p < 0,05$) при практично однакових показниках загальної та доімпланта-

ційної смертності. Кількість жовтих тіл вагітності в яєчниках групи тварин комбінованого впливу з залізом переважає над групою контролю, але різниця в кількості не є достовірною.

В другій та третій експериментальних групах з використанням комбінації ацетату свинцю і цитратів золота або срібла, отриманих за нанотехнологією, визначалося зменшення токсичної дії, а саме збільшення кількості ембріонів та кількості жовтих тіл вагітності в яєчниках самок, що свідчить про позитивну дію цитратів металів на репродуктивну систему та ембріогенез.

Аналіз загальних показників ембріонального розвитку в групі, що отримувала комбінацію ацетату свинцю та цитрату срібла виявив покращення показників репродуктивної системи та ембріонального розвитку порівняно з інтактною групою, що проявляється достовірним підвищенням кількості живих ембріонів на 1 самицю на 12,6% – 10,13±0,4 проти 9,0±0,4, що обумовлено підвищенням кількості жовтих тіл вагітності майже на 10% – 11,13±0,27 проти 10,13±0,53 при практично однакових показниках загальної та доімплантаційної смертності та відсутності постімплантаційної смертності. При цьому спостерігається тенденція до зниження маси тіла плодів, яка становить в середньому 2,15±0,09 г.

Отже, при комбінованому введенні розчинів ацетату свинцю та цитрату срібла, отриманого за нанотехнологією, спостерігається покращення показників ембріонального розвитку, що проявляється збільшенням кількості жовтих тіл вагітності, живих плодів на 1 самицю при практично однакових показниках загальної та доімплантаційної смертності та відсутності постімплантаційної смертності порівняно з інтактною групою тварин.

При порівнянні показників ембріонального розвитку в групі комбінованої дії ацетату свинцю + наносрібла з групою інтоксикації свинцем можна відзначити збільшення кількості живих плодів – на 35,13%, що обумовлено збільшенням на 32,7% жовтих тіл вагітності, зменшенням у 2,7 разу рівня загальної смертності за рахунок зменшення доімплантаційної смертності у 2,6 разу та відсутності постімплантаційної смертності. Маса плодів у групі, що отримувала комбінацію свинцю та наносрібла, практично не відрізняється від аналогічних показників у групі із ізольованою свинцевою інтоксикацією.

Аналогічні зміни спостерігались нами і в групі експерименту при комбінованому введенні розчинів ацетату свинцю та цитрату золота, отриманого за нанотехнологіями, а саме: визначалося покращення показників ембріонального розвитку, що проявляється суттєвим збільшенням кількості жовтих тіл вагітності, живих плодів на одну самицю при практично однакових показниках загальної та доімплантаційної смертності.

При порівнянні показників ембріонального розвитку в групі, що отримувала ацетат свинцю + нанозолото з групою свинцевої інтоксикації

можна відзначити суттєве збільшення кількості живих плодів – на 53,3%, що обумовлено декількома факторами – збільшенням на 30,4% жовтих тіл вагітності, зменшенням у 2,3 рази загальної смертності за рахунок недостовірного зменшення доімплантаційної смертності у 2,1 рази та відсутності постімплантаційної смертності. Маса плодів у групі, що отримувала комбінацію свинцю та нанозолота дещо вища, ніж у групі із ізольованою свинцевою інтоксикацією, проте вона недостовірна.

Аналізуючи результати комбінованого впливу ацетату свинцю та цитратів заліза, срібла, золота, отриманих за нанотехнологіями на експериментальних тварин можна помітити більш виражений протекторний та навіть ембріостимулюючий вплив цитратів металів при свинцевій інтоксикації, що проявляється більш вираженням збільшення кількості живих плодів, жовтих тіл вагітності, зниженням загальної та доімплантаційної ембріональної смертності при дещо вищих показниках маси плодів.

Висновок

Порівняння результатів ембріотропної дії низьких доз свинцю з показниками контрольної групи виявило його ембріотоксичність, що визначалась в достовірному зниженні кількості живих плодів на 17%.

При введенні цитратів заліза, золота, срібла на тлі інтоксикації свинцем спостерігається збільшення кількості жовтих тіл вагітності, кількості живих плодів, що обумовлено зниженням загальної та доімплантаційної ембріональної смертності. Вищенаведене дає підставу стверджувати, що введення розчинів цитрату золота, цитрату заліза, цитрату срібла попереджує негативний вплив ацетату свинцю на репродуктивну систему та процеси ембріонального розвитку плодів в експериментальних умовах та свідчить про їх біоантагонізм.

Найбільш виражений біоантагонізм ми спостерігали в групі комбінованого впливу ацетату свинцю та цитрату золота. Кількість живих плодів на одну самку у цій групі збільшилась на 21,7% у порівнянні із контрольною групою: $11,5 \pm 0,93$ проти $9,0 \pm 0,4$.

Перспективи подальших розробок

На наш погляд, перспективним є дослідження впливу нанометалів на гістологічному рівні паренхіматозних органів дослідних тварин.

Література

1. Авцын А. П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А. П. Авцын. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Білецька Е.М. Техногенне навантаження важкими металами та зміни глибокого кисневого статусу у вагітних в умовах інтенсивної промислової зони / Е.М. Білецька, К.В. Воронін, В.А. Потапов, Т.В. Лещева // Медичні перспективи. – 2000. – Т.5, № 1. – С.83–89.

3. Вылежанина Т.А. Морфофункциональная характеристика реакции некоторых органов репродуктивной и симпато-адреналовой систем на действие ацетата свинца / Т.А. Вылежанина, Т.Е. Кузнецова, Е.Л. Рыжковская // III международная научная конференция «Ксенобиотик и живые системы». – Минск : Изд. Центр БГУ. – 2008. – С. 25–27.
4. Куликова Г.В. Влияние низкой концентрации свинца на плаценту и плод (экспериментальное исследование) : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук : спец. 03.00.25 «Гистология, цитология, клеточная биология» / Г.В. Куликова. – М., 2008. – 27с.
5. Лебедев Е.А. Структурно-функциональная реорганизация органов-мишеней животных при различной микронутриентной обеспеченности рационов / Е.А. Лебедев, Е. С. Барышева, С.В. Сизова, Н.В. Малышева, В.С. Полякова, А.И. Гречушкин // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2006. – №5. – С.215–219.
6. Лубянова И.П. Хроническая интоксикация железом как профессиональное заболевание / И.П. Лубянова // Укр. журн. з проблем медицини праці. – 2005. – № 2. – С. 3–11.
7. Москаленко В.Ф. Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження в медичну практику / В.Ф. Москаленко, Л.Г. Розенфельд, Б.О. Мовчан, І.С. Чекман // І нац. конгр. «Человек и лекарство-Украина». – К., 2008. –С. 167–168.
8. Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії / В. Б. Борисевич, В. Г. Каплуненко, М.В.Косінова ін. (ред. проф. В.Б.Борисевич, проф. В.Г. Каплуненко). – К.: ВД «Авіцена», 2010. – 416 с.
9. Нанотехнології мікронутрієнтів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро- та мікроелементів / А.М. Сердюк, М.П. Гуліч, В.Г. Каплуненко, М.В. Косінов // Журнал Академії медичних наук України. – 2010. – Том 16, №3. – С. 467–471.
10. Сердюк А.М. Нанотехнології мікронутрієнтів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро- та мікроелементів / А.М. Сердюк, М.П. Гуліч, В.Г. Каплуненко, М. В. Косінов // Журнал АМН України. – 2010. – № 1. – С. –107–114.
11. Сиакін З.В. Загрязнение биосферы свинцом: масштабы и перспективы для России / З. В. Сиакин // Медицина труда и промышленная экология. – 1999. – №5. – С.56–62.
12. Скальный А.В. Биэлементы и показатели эмбриональной смертности лабораторных крыс / А.В. Скальный, С.В. Залавина, С.В. Ефимов // Вестник ОГУ. – 2006. – №2. – С. 78–81.
13. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы / В.И.Смоляр. – К.: "Здоров'я", 1989. – 150 с.
14. Толочко О.В. Структура и магнитные свойства наночастиц на основе железа в оксидной оболочке / О.В. Толочко, Д.-В. Ли, Ч.-Дж. Чой [и др.] // Письма в ЖТФ. –2005. – Т. 31, №18. – С. 30–36.
15. Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы во внешней среде: Современные гигиенические и токсикологические аспекты. / И.М. Трахтенберг, В.С. Колесников, В.П. Луковенко // Минск : Наука и техника, 1994. –285 с.
16. Чекман І.С. Нанозолото та нанопокриття із золота: стан наукових досліджень, перспективи застосування у медицині / І. С. Чекман, А. О. Прискока // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 2. – С. 37–43.
17. Чекман І.С. Клініко-фармакологічні властивості наночастинок заліза / І.С.Чекман, А.М. Дорошенко // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 3. – С. 44–50.
18. Dearth R.K. Effects of lead (Pb) exposure during gestation and lactation on female pubertal development in the rat. / R.K Dearth; J.K Hine; V. Srivastava; S. B. Burdick; G.R. Bratton; W.L. Dees // Reprod. Toxicol., 2002. – V.16. – P.343–352.
19. Kruszewski M. The role of labile iron pool in cardiovascular diseases / M. Kruszewski // Acta Biochim. Pol. – 2004. – Vol. 51 (2). – P. 471–480.
20. Mohamed Anwar K Abdelhalim. Histological alterations in the liver of rats induced by different gold nanoparticle sizes, doses and exposure duration / Mohamed Anwar K Abdelhalim, Bashir M Jarrar // Journal of Nanobiotechnology. – 2012. – №10. –p. 5–14.
21. Srivastava V. The effects of low-level Pb on steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in the prepubertal rat ovary. / V. Srivastava, R. K. Dearth, J. K. Hiney, L. M. Ramirez, G. R. Bratton, W. Dees // Toxicol. Sci. – 2004. –V.77. – P.35–40.
22. Sullivan J.I. Macrophage iron, hepcidin, and atherosclerotic plaque stability / J.I. Sullivan // Experimental Biology and Medicine. – 2007. – Vol. 232 (8). – P. 1014–1020.
23. Taupeau C. Lead accumulation in the mouse ovary after treatment-induced follicular atresia. / C. Taupeau, J. Poupon, F. Nome, B. Lefevre // Reprod. Toxicol. – 2001. – V.15. – P. 385–391.
24. Willard M.A. Chemically prepared magnetic nanoparticles / M.A. Willard, L.K. Kurihara, E.E. Carpenter [et al.] // In: H.S. Nalwa (Ed.) Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology. – 2004. – Vol. 1 – P. 815–848.

Реферат

ПОИСК НОВЫХ БИОАНТАГОНИСТОВ АЦЕТАТА СВИНЦА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Шаторная В.Ф., Гарец В.И., Майор В.В., Колосова И.И., Савенкова Е.А.

Ключевые слова: эмбриогенез, репродуктивная система, ацетат свинца, цитрат железа, цитрат золота, цитрат серебра, биоантагонизм.

Среди негативных факторов окружающей среды, влияющих на здоровье населения, одно из важнейших мест занимает химическое загрязнение тяжелыми металлами, среди которых самым распространенным является свинец. Поэтому поиск путей защиты от негативного воздействия свинца на организм в целом и репродуктивную систему в частности является актуальной задачей. Целью проведенного исследования было определение влияния ацетата свинца на репродуктивную систему и ход эмбриогенеза экспериментальных животных, а также поиск возможного биоантагониста свинца в эксперименте. Экспериментальная часть работы выполнена на 74 белых половозрелых крысах - самках линии Вистар. В экспериментальных моделях использовали растворы цитрата серебра, золота и железа полученных по аквананотехнологии. Исследования показали, что при введении растворов цитрата железа, золота, серебра на фоне интоксикации свинцом наблюдается увеличение количества желтых тел беременности, количества живых плодов, что обусловлено снижением общей и доимплантационной эмбриональной смертности. Вышесказанное дает основание утверждать, что введение растворов цитрата золота, цитрата железа, цитрата серебра предотвращает негативное влияние ацетата свинца на репродуктивную систему и процессы эмбрионального развития плодов в экспериментальных условиях и свидетельствует об их биоантагонизме.

Summary

SEARCH FOR NEW BIOANTAGONISTS OF LEAD ACETATE IN THE EXPERIMENT

Shatorna V.F., Garets V.I., Mayor V.V., Kolosova I.I., Savenkova O.O.

Keywords: embryogenesis, reproductive system, lead acetate, iron citrate, gold citrate, silver citrate, bioantagonism.

Introduction. There are many different negative environmental factors which affect on the health of population. Heavy metals rank the leading position in chemical pollution. And lead is one of the most harmful among them. It is known that lead even in small concentrations can cause serious disease of the urban population. Therefore, it is important to find ways of protection from the negative impact produced by lead on the body as a whole and the reproductive system in particular. **Objective.** The purpose of this research was to determine the impact of lead acetate on the reproductive system and the process of embryogenesis of experimental animals and search for possible lead bioantagonist in the experiment. **Materials and Methods.** The experimental part of research was carried out on 74 white mature Wistar rats female, weighed 180-200 g at the age of 95-110 days. For experimental models we used citrate solutions of silver, gold, iron obtained aquanotechnology. All rats were divided into 5 groups: group 1 - animals injected with a solution of lead acetate at a dose of 0,05 mg / kg, group 2 - animals injected with a solution of lead acetate at a dose of 0,05 mg / kg and nanogold solution at a dose of 1,5 mg / kg, group 3 - animals injected with a solution of lead acetate at a dose of 0,05 mg / kg and nanosilver solution at a dose of 2 mg / kg, group 4 - animals injected with a solution of lead acetate at a dose of 0,05 mg / kg in combination with nanoiron solution at a dose of 1,5 mg / kg, and group 5 was the control group. **Results.** When comparing the results of embryotropical effects of low lead dose with those of the control group we observed embryotoxicity in the test groups. So, almost the same number of corpora lutea of pregnancy in these two groups, there was a significant reduction in the number of alive fetuses at 17% - $7,5 \pm 0,53$ vs $9,0 \pm 0,4$ in the control group, respectively. In the group of lead intoxication we observed a significant decrease the number of alive fetuses and an increase in 2.16 times the total embryonic mortality. In the group that received the combination of lead acetate and nanoiron we found a significant increase the number of alive embryos per 1 female due to the increase of quantity of corpora lutea of pregnancy by almost 9% - $10,53 \pm 0,5$ (combined effect) versus $9,88 \pm 0,53$ (acetate of lead) ($p < 0,05$). The analysis of general indicators of embryonic development in the group that received the combination of lead acetate and silver citrate showed improvement of the reproductive system and embryonic development compared with intact group manifested significant increase of quantity of live embryos per 1 female at 12,6%. In the group that received lead acetate in combination with gold citrate was noted a significant increase in the number of live fetuses - by 53,3%, due to several factors - an increase of 30,4% corpora lutea of pregnancy, a decrease in 2,3 times the level of general mortality due to unreliable reduce preimplantational mortality in 2,1 times and the absence of postimplantational mortality. **Conclusions.** The injection of iron, gold, silver citrates in the course of modeled lead intoxication had led to the increase in the number corpora lutea of pregnancy, number of alive fetuses, caused by the decrease of general and preimplantational embryonic mortality. Thus the introduction of solution gold citrate, iron citrate, silver citrate prevents the negative effects of lead acetate on the reproductive system and processes of embryonic development of the fetus in experimental conditions and shows their bioantagonism.

УДК 616.31-089+616.833.154-001+616-092.4:591.4

Шаблій Д.Н., Морозова М.Н., Калиберденко В.Б.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКОГО НЕВРИТА НИЖНЕГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА КОМБИНИРОВАННЫМИ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

У 36 лабораторных крыс линии Вистар провели сравнительную оценку гисто- и ультраструктурных изменений в нервном волокне, возникающих под влиянием комбинированных нейротропных препаратов «Мильгама» и «Кокарнит» при лечении экспериментального неврита нижнего альвеолярного нерва в сроки 30 и 90 суток.

Ключевые слова: патоморфологические изменения, нижнеальвеолярный нерв, экспериментальная модель, травматический неврит.

Данное исследование является фрагментом плановой научной работы кафедры стоматологии ФПО КГМУ им. С.И. Георгиевского «Современные методы лечения и профилактики стоматологических заболеваний» (номер государственной регистрации 0109U004584).

В настоящее время травматический неврит (ТН) нижнего альвеолярного нерва в амбулаторной стоматологической практике является одним из наиболее частых осложнений, что во многом обусловлено изменившимся характером стоматологической помощи, оказываемой населению [1]. Многие авторы объясняют рост заболеваемости значительно более частым, по сравнению с прошлыми десятилетиями, применением проводниковых анестезий, в том числе, в терапевтической и ортопедической стоматологии [2]. С.А. Рабинович и соавт. (2002), а также D. I. L. Roberts и G. I. I. Sowray (2004) в своих работах показали, что инъекция местного анестетика может вызвать повреждение нерва с последующим образованием спаек из рубцовой ткани в результате разрыва перинервальных или эндонервальных кровеносных сосудов [4]. Коробкеев А.А (2010) [2] доказал, что заболеваемость ТН НАН связана с увеличением числа анестезий с вазоконстрикторными веществами.

Достаточно часто повреждение нижнего альвеолярного нерва происходит во время операции удаления нижних третьих моляров (число удалений по ортодонтическим показаниям из года в год растет) [Ю.И. Бернадский, 1998; А.Р. Андрищев, 2005; J.P. Rood, 1990; A.E. Swanson, 1991; Г.П. Рузин 1997; R. Kubilius et al., 2004 и др.]. В хирургической стоматологии стали больше использовать различные способы расширения и расщепления альвеолярного гребня, компактостеотомию и т.д. [5]. Свой вклад в рост статистики вносит неправильно выполненное эндодонтическое лечение зубов [6], а также перфорация нижнечелюстного канала при постановке зубных имплантатов.

Причин возникновения ТН во всех перечисленных случаях две: механическое сдавление нерва при формировании внутрикостной гематомы или отека в костной ткани и непосредственное повреждение нерва [5,7]. В результате травмы возникают более или менее выраженные воспалительные, дистрофические и рубцовые изменения в нерве и его оболочках.

В последние годы доказано, что чем раньше

начато лечение ТН, тем больше надежды на полное выздоровление пациента [8]. Для уменьшения последствий ранения с целью профилактики тяжелых дистрофических, а затем и рубцовых изменений с первых суток после операции в комплекс лечения современными протоколами рекомендовано включать противовоспалительные препараты (стероидные или нестероидные), что позволяет уменьшить эндо- и периневральный отек [3].

Для восстановления поврежденной структуры и функции нерва предложено большое число средств и способов воздействия. Наиболее рекомендуемыми в источниках специальной информации сегодня считаются комбинированные нейропротекторные препараты «Мильгама» и «Кокарнит» [9]. Их разница состоит в том, что «Кокарнит» содержит комплекс метаболитических веществ и нейропротекторных витаминов, а «Мильгама» - только нейротропные витамины группы В.

Мы проводили сравнительную оценку их действия и описывали морфологические изменения в нервном волокне в срок до 14 суток [3]. В данной работе описаны более поздние морфологические изменения в травмированном нервном волокне, развивающиеся при использовании данных препаратов.

Цель исследования

Провести сравнительную оценку гисто- и ультраструктурных изменений в нервном волокне, возникающую под влиянием комбинированных нейротропных препаратов «Мильгама» и «Кокарнит» при лечении экспериментального неврита нижнего альвеолярного нерва в сроки 30 и 90 суток.

Материалы и методы исследования

У 36 лабораторных крыс линии Вистар были созданы две экспериментальные модели травматического неврита нижнеальвеолярного нерва, характерные для стоматологического приема и вызывающие в нем наиболее выраженные воспалительно-реактивные изменения [10]. Под

внутримышечным наркозом обнажали сосудисто-нервный пучок в области ментального отверстия нижней челюсти. Затем в 1-й серии (18 особей) непосредственно в нерв тонкой иглой вводили 0,2 мл раствора Ultracaini forte, во 2-й (18 особей) – на сосудисто-нервный пучок на 30 секунд накладывали кровоостанавливающий зажим. После выполненных манипуляций сплизисто-надкостничный лоскут укладывали на место и фиксировали узловыми швами из кетгута. В течение 2-х суток после операции животные обеих серий получали суспензию нимиды по 2 мл per os. С 3-х суток животные контрольной группы (по 6 особей из каждой серии) не получали никакого лечения. Остальные животные (по 6 особей из каждой серии) получали внутримышечно препараты «Кокарнит» или «Мильгама» (по 0,1 мл 10 инъекций на курс). Животных выводили из эксперимента в срок 30 и 90 суток после проведения операции передозировкой внутримышечного наркоза кетаминном, после чего осуществляли забор материала.

С целью получения обзорных микропрепаратов, а также изучения состояния соединительнотканых элементов применяли общепринятые гистологические методы окраски гематоксилин-эозином и по Ван-Гизон. Материал для электронной микроскопии готовили по общепринятой методике: фиксировали на холоде в 2,5%-ом растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере с pH 7,4 с последующей фиксацией по Millohing 1 % раствором OsO₄. После обезвоживания в ацетоне кусочки нерва заливали в эпон и помещали в термостат при температуре +60°C на 48 часов для полимеризации смолы. На ультрамикротоме УМТП-7 получали полутонкие срезы, на основании которых производилась прицельная заточка пирамид. Ультратонкие срезы окрашивали уранилацетатом и цитратом свинца по Reynolds, просматривали и фотографировали в трансмиссионном электронном микроскопе ПЭМ-100.

Результаты исследования и их обсуждение

Разработанная методика эксперимента моделирует ситуации, возникающие при проведении проводниковой анестезии и кратковременном проникновении зубного имплантата в нижнечелюстной канал, а также при операции удаления нижних моляров, кист и опухолей, непосредственно прилежащих к нижнему альвеолярному нерву.

Полученные результаты демонстрируют, что формирующийся вследствие экспериментального моделирования травматического неврита комплекс гисто- и ультраструктурных изменений характеризуется выраженным полиморфизмом и вовлекает в процесс все тканевые элементы образующие нервный ствол.

К 30-м суткам после повреждения у контрольной группы 1-й серии опыта отмечались разной степени выраженности глубокие морфо-

гистохимические и ультраструктурные преобразования во всех элементах, составляющих ствол нижнего альвеолярного нерва. В частности, в оболочках нерва наблюдались явления фиброза.

Вследствие интенсивной пролиферации фибробластов, нередко располагавшихся в виде цепочек, и усиленного коллагеногенеза имело место утолщение эндо- и периневрия.

В безмиелиновых нервных волокнах нижнего альвеолярного нерва отмечались расслоение и разрыхление нейрофибрилл, сопровождавшиеся отеком и набуханием митохондрий с очаговыми просветлениями их матрикса, редукцией и дисконплексацией крист.

При использовании препарата «Мильгама» гистоструктурные изменения мало отличались от группы контроля. У животных, получавших «Кокарнит», указанные изменения были менее выражены и отмечались при сохранении общего плана ультраструктурной организации митохондрий.

К 30-м суткам во 2-й серии эксперимента в волокнах обнаруживались признаки жировой дистрофии в виде появления округлых гомогенных средней электронной плотности включений.

Существенные изменения происходили в миелиновых волокнах. В частности, в большинстве из них определялось разрыхление нейрофибрилл и их частичная фрагментация. В самой миелиновой оболочке имело место не только разрыхление миелиновых мембран с образованием обширных и резко выраженных просветлений и полостей, но и их частичная фрагментация (рис.1).

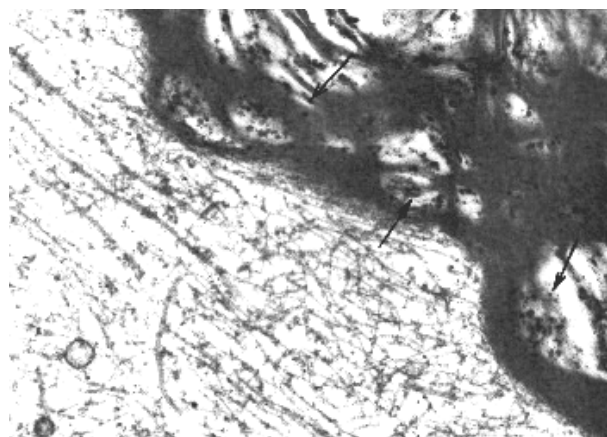


Рис. 1. Разрыхление и просветления (стрелки) с частичной фрагментацией миелиновых волокон. Электронная микрофотография. Ув. x 25000.

Описанные явления могут быть расценены как проявления гидропической дистрофии. Аналогичные изменения имели место в леммоцитах: при относительно незначительных ультраструктурных преобразованиях в ядре отмечались выраженные изменения в цитоплазме. Появлялись мелко- и крупноочаговые просветления, в том числе в виде вакуолей, что сопровож-

ждалось отеком и набуханием митохондрий с редукцией их крист и резким просветлением матрикса, расширением канальцев цитоплазматической сети, появлением мультивезикулярных образований (рис.2).

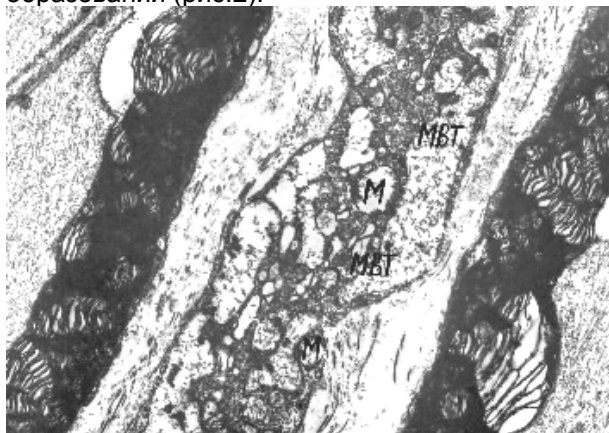


Рис. 2. Леммоцит. М- митохондрия; MBT- мультивезикулярные тельца. Электронная микрофотография. Ув. x 5000.

При использовании препарата «Кокарнит» ультраструктурные изменения достоверно не отличались от результатов, полученных в группе контроля. Применение «Мильгама» способствовало существенному уменьшению проявлению гидропической дистрофии на фоне незначительных изменений в ядрах леммоцитов, редко встречались мелкоочаговые изменения в цитоплазме.

Через 90 суток от начала эксперимента в обеих сериях контроля (больше выражены во 2-й) в ультраструктурной организации нерва происходили существенные изменения. В первую очередь это касается миелиновых нервных волокон, в которых имело место дальнейшее нарастание отека с разрыхлением нейрофибрилл, набухание митохондрий с просветлением матрикса, редукцией и дезориентацией крист. Между нейрофибриллами появлялись различные по формам и размерам лакунообразные и вакуолеподобные образования, по-видимому, являющиеся следствием интраневрального отека.

У животных 1-й экспериментальной серии, получавших инъекции «Мильгама», указанные явления преобладали в миелиновых волокнах. В большинстве волокон отмечались процессы разволокнения компактно расположенных высокоосmioфильных миелиновых волокон с образованием округлых островков, в центре которых содержались фрагментированные и частично гомогенизированные миелиновые волокна.

У животных 1-й серии, получавших «Кокарнит», наряду с вышеописанными дистрофическими и деструктивными изменениями в ряде волокон имели место явления компенсаторно-регенераторного характера. Наблюдались явления ремиелинизации, о чем свидетельствовало появление участков новообразованной миелиновой оболочки (рис. 3).



Рис. 3. Островки новообразованной миелиновой оболочки (стрелки) в подвергшемся демиелинизации нервном волокне. Электронная микрофотография. Ув. x 6000.

В 1-й серии животных, получавших инъекции препарата «Мильгама», к 90-м суткам отмечались морфологические преобразования, свидетельствующие о наличии хронической тканевой гипоксии. В эпи-, пери и эндоневрии практически во всех случаях обнаружены явления фиброза различной степени выраженности, что проявлялось разрастанием аргирофильных и коллагеновых волокон, особенно в периваскулярных отделах. Оболочки - эндо- и периневрия утолщались за счет пролиферации клеток фибробластического ряда и увеличения количества коллагеновых волокон.

Во 2-й экспериментальной серии при лечении «Кокарнитом» были отмечены случаи склерозирования осевого цилиндра в миелиновых нервных волокнах (рис. 4).

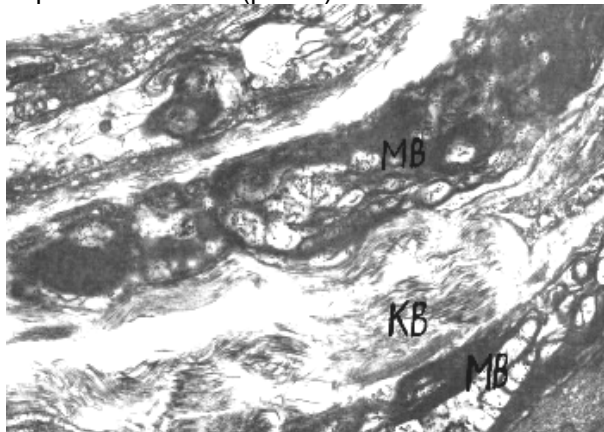


Рис. 4. Разрастание коллагеновых волокон (KB) эндоневрия между миелиновыми (MB) нервными волокнами. МО - миелиновая оболочка. Хронический эксперимент. Электронная микрофотография. Ув. x 6000.

Имел также место факт утолщения эндо- и периневрия вследствие интенсивной пролиферации фибробластов, нередко располагавшихся в виде цепочек и усиленного коллагеногенеза.

При лечении препаратом «Мильгама» во 2-й серии эксперимента, наряду с дистрофическими и деструктивными изменениями, в ряде волокон нами были отмечены участки новообразованной

миелиновой оболочки (ремиелинизации).

Таким образом, отслеживаемые на 30-е и 90-е сутки преобразования в нижнем альвеолярном нерве укладываются в ряд четко очерченных морфологических признаков, включающих патологические изменения сосудов микроциркуляторного русла, оболочек нерва и нервных волокон, что позволяет рассматривать эти сроки, как своеобразный рубеж. Описанные изменения с точки зрения общей патологии частично являются обратимыми, а частично (гидропическая дистрофия) – необратимыми. Применение в раннем послеоперационном периоде перпаратов нейропротекторного ряда позволяет в срок 30 и 90 суток констатировать эффект лечения, хотя и различный в обеих сериях эксперимента.

Выводы:

1. Для уменьшения последствий ранения тонкой иглой с последующим введением в сосудисто-нервный пучок раствора Ultracaini forte (анестетика артикаина с вазоконстриктором), с целью лечения и профилактики тяжелых дистрофических, а затем и рубцовых изменений более рационально вводить препарат «Кокарнит».

2. В экспериментальной серии животных с кратковременным сдавливанием сосудисто-нервного пучка в лечении и профилактике тяжелых дистрофических и рубцовых изменений лучший эффект был получен при использовании препарата «Мильгама».

Литература

1. Григорьянц Л.А. Лечение травм нижнеальвеолярного нерва, вызванных выведением пломбировочного материала в нижне-челюстной канал / Л. А. Григорьянц, С. В. Сирак // Клиническая стоматология : Науч.-практ. журн. – ООО "ТБИ Компания". – М. : ООО "ТБИ Компания", 2006. – №1. – С. 52-56.
2. Коробкеев А.А. Изучение особенностей анатомо-топографического строения нижней челюсти для планирования эндодонтического и имплантологического лечения / А. А. Коробкеев, С. В. Сирак, И. А. Копылова // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2010. – №1. – С.7-22.
3. Морозова М.Н. Морфологическая оценка эффективности лечения травматического неврита нижнеальвеолярного нерва комбинированными нейротропными препаратами / М.Н. Морозова, В.Б. Калиберденко, Д.Н. Шаблій // ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК. – 2012. – Т.15, №2. – С. 58-66.
4. Рабинович С.А. Современные методы обезболивания на основе артикаинсодержащих препаратов (практическое руководство) / С.А. Рабинович, М.В. Лукьянов, О.Н. Московец, Е.В. Зорян. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 232 с.
5. Рузін Г.П. Основи технології операцій у хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії: навч. посіб. / Г.П. Рузін, М.П. Буріх. – [2-е вид., перероб. та доп.]. – Вінниця : Нова книга, 2008. – 375 с.
6. Тимофеев А.А. Клинико-патологические подходы к классификации поражений в системе тройничного нерва / А.А. Тимофеев, Е.П. Весова // Современная стоматология. – 2010. – № 4. – С.100-101.
7. Тимофеев А.А. Изучение состояния нижнего альвеолярного нерва при повреждениях нижней челюсти в динамике проводимого лечения / А.А. Тимофеев, В. Л. Леснухин // Современная стоматология. – 2009. – №3. – С.109-115.
8. Anderson L. A review of the intraosseous course of the nerves of the mandible / L. Anderson, T. Kosinski // J. Oral Implantology. – 1991. – №17. – P. 394-403.
9. Schuyler C. H. The function and importance of incisal guidance in oral rehabilitation / C. H. Schuyler // J. Prosthet. Dent. – 2001. – V. 86. – P. 219-232.
10. Scott K. Elevated B 6 levels and peripheral neuropathies / K. Scott, S. Zeris, M.J. Kothari // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. – 2008. – №48. – P. 219-223.

Реферат

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ТРАВМАТИЧНОГО НЕВРИТУ НИЖНЬОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВУ КОМБІНОВАНИМИ НЕЙРОПРОТЕКТОРНИМИ ПРЕПАРАТАМИ У ВІДДАЛЕНІ СТРОКИ.

Шаблій Д.М., Морозова М.Н., Каліберденко В.Б.

Ключові слова: патоморфологічні зміни, нижньоальвеолярний нерв, експериментальна модель, травматичний неврит.

У 36 лабораторних щурів лінії Вістар провели порівняльну оцінку гісто- й ультраструктурних змін у нервовому волокні, що виникають під впливом комбінованих нейротропних препаратів «Мільгама» та «Кокарніт» при лікуванні експериментального невриту нижнього альвеолярного нерву у строк 30 і 90 діб.

Summary

EXPERIMENTAL AND MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THERAPEUTIC EFFECTIVENESS PRODUCED BY COMBINED NEUROPROTECTIVE DRUGS IN THE COURSE OF TRAUMATIC NEURITIS OF INFERIOR ALVEOLAR NERVE COMBINED IN REMOTE PERIOD

Shablili D.N., Morozova M.N., Kaliberdenko V.B.

Keywords: pathologic changes, the inferior alveolar nerve, experimental model, traumatic neuritis.

Currently inferior alveolar nerve traumatic neuritis (TN) is the most common complication in the outpatient dental practice, which mainly depends on the considerable changes in the nature of dental care provided for the population. Many authors explain the increased incidence of this condition by much more frequent compared to the previous decades applying of regional anesthesia in the fields of therapeutic and prosthetic dentistry.

Quite often, the inferior alveolar nerve damage occurs during the extraction of the lower third molars (the number of extractions for orthodontic indications is increasing from year to year) [Yu. I. Bernadskyi, 1998, A. R. Andrichchev, 2005; J. P. Rood, 1990; A. E. Swanson, 1991; G. P. Ruzin, 1997; R. Kubiliusetal., 2004, etc.]. Different ways of expanding and splitting the alveolar ridge, compact osteotomy etc. are used in dental surgery more. Incorrectly performed endodontic treatment of teeth and punching the mandibular canal at fitting the dental implants makes its contribution to the growth of statistics.

There are two reasons for TN occurrence in all mentioned cases: mechanical compression of the nerve at the formation of an intraosseous hematoma or edema in the bone and direct nerve damage. As a result of injuries more or less pronounced inflammatory, degenerative and scarring of the nerve and its membranes occur.

To repair damaged structure and functions of the nerve, a large number of means and methods of exposure were suggested. The most recommended in the special sources of information today are considered the combined neuroprotective drugs Milgama and Cocarnit. The difference is that Cocarnit contains the complex

of metabolic substances and neuroprotective vitamins, and Milgama - only neurotropic vitamins of group B.

We conducted comparative evaluation of their actions and described the morphological changes in the nerve fiber up to 14 days. In this paper we describe later morphological changes in the injured nerve fibers, developing after the use of these drugs.

Objective: To carry out comparative assessment of histological and ultrastructural changes in the nerve fiber arising under the influence of combined neurotropic drugs Milgama and Cocarnit in the treatment of experimental neuritis of the inferior alveolar nerve in terms of 30 days and 90 days.

Materials and methods: 36 Wistar rats were subjected to two different modeled types of traumatic neuritis of low alveolar nerve. These models were identical to those injuries which might occur during routine dental procedures and might cause the most pronounced inflammatory and reactive changes. Under intramuscular anesthesia neurovascular bundle was exposed in the area of mental foramen of the mandible. Then, in the 1st series (18 animals) 0.2 mL of Ultracaini forte was injected directly into the nerve with a fine needle, in the 2nd (18 subjects) - hemostatic forceps was applied to the neurovascular bundle for 30 seconds. After these manipulations the muco-periosteal flap was placed back and fixed with interrupted sutures of catgut. Within 2 days after the operation the animals of both series received 2 mL of Nimida suspension orally. Beginning from the day 3 the animals of the control group (6 animals from each of a series) received no treatment. Other animals (6 animals from each series) received preparations Cocarnit and Milgama (0.1 mL for of 10 injections per course). The animals were euthanized on the 30 day and on the 90 day by overdose of intramuscular Ketamine anesthesia, and then the material was collected.

Results and discussion: The developed experimental technique simulates the situation arising at holding regional anesthesia and short-term penetration of dental implants in the mandibular canal, as well as at the extraction of the lower molars, cysts and tumors, directly adjacent to the inferior alveolar nerve.

The obtained results show that the emerging as a result of experimental modeling of traumatic neuritis complex of histo- and ultrastructural changes is characterized by a significant polymorphism and involves all tissue elements forming the nerve trunk into the process.

Thus, the monitored on the day 30 and day 90 conversion in inferior alveolar nerve are stacked in a number of well-defined morphological features, including pathological changes in microvascular vessels, membranes of nerves and nerve fibers, which allows us to consider these terms as a kind of milestone. The described changes in terms of general pathology are partly reversible and partly (hydropic degeneration) - irreversible. The application of preparations of neuroprotection series in the early postoperative period allows ascertaining the effect of treatment within the period of day 30 and day 90, although different in the two series of an experiment.

Conclusions: 1. Administering of Cocarnit has been proven to be more effective when used to reduce the consequences of injury by a fine needle with further injection of solution Ultracaini forte (Articaine anesthetic with a vasoconstrictor) to the neurovascular bundle as well as for the treatment and prevention of severe degenerative and following cicatrical changes. 2. In the experimental series of animals with short-term compression of the neurovascular bundle in the course of treatment and prevention of severe degenerative changes and cicatrical changes the best effect has been obtained by application of Milgama.

УДК: 611.83+616.833-002.1-092.9

Якушко О.С.

СТРУКТУРНИЙ ТА МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ НЕРВОВИХ ВОЛОКОН ЗОРОВОГО НЕРВА ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕВРИТІ

ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава, Україна

Метою дослідження було вивчення ультраструктурних особливостей нервових волокон зорового нерва щурів та їх морфометричний аналіз при гострому експериментальному запаленні. Дослідження проведено на 55 статевозрілих щурах-самцях лінії „Вістар”, які були поділені на дві групи: I група – інтактна (10 щурів), II група (45 щурів), яким одноразово внутрішньоочередово вводили λ -карагінен (5 мг в 1 мл фізіологічного розчину). Найбільш виражені прояви запальної реакції з боку нервових волокон спостерігались на 5-у добу дослідження. Мієлінові оболонки нервових волокон були розшаровані, їх контури нерівні, осьові циліндри потовщені, в аксоплазмі спостерігались набряклі мітохондрії, мікротрубочки та нейрофіламенти незмінні. До 30-ї доби спостереження ультраструктура більшості нервових волокон не відновилась, зменшилась їх щільність концентрації на одиницю площі.

Ключові слова: зоровий нерв, нервові волокна, експериментальний неврит.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи ВДНЗ України „Українська медична стоматологічна академія” МОЗ України „Експериментально-морфологічне вивчення дії трансплантатів кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів” (№ державної реєстрації 0108U001572).

В Україні захворюваність ока та його придатків становить 12,3 на 10 тис. населення, в тому числі запальні захворювання – 11,2; сітківки та зорового нерва – 24,7. Останні посідають одне з провідних місць серед причин незворотної втрати зору [2, 11]. Даний факт ставить дослідження цієї проблеми в ряд важливих задач офтальмології та морфології. Для пошуку сучасних методів терапії невритів зорового нерва необхідне досконале вивчення динаміки перебігу запального процесу в зоровому нерві на світлооптичному та ультрамікроскопічному рівні.

Мета дослідження

Вивчення ультраструктурних особливостей нервових волокон зорового нерва щурів та їх морфометричний аналіз при гострому експериментальному запаленні.

Матеріал та методи дослідження

Робота виконана на 55 статевозрілих щурах-самцях лінії „Вістар”. При роботі з тваринами керувались загальними етичними принципами роботи з експериментальними тваринами, Законом України „Про захист тварин від жорсткого поводження”, положеннями „Етичного кодексу лікаря України” і Гельсінською декларацією про гуманне відношення до тварин [3, 4]. Об'єктом дослідження була ретробульбарна частина зорового нерва щурів. Тварини були розподілені на групи: I група – інтактна (10 щурів), II група (45 щурів) – тваринам одноразово внутрішньоочередово вводили λ -карагінен (5 мг в 1 мл фізіологічного розчину) [8, 10]. Евтаназію тварин проводили шляхом передозування тіопенталового наркозу на 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21 та 30 добу експерименту. Отриманий матеріал фіксували в 2,5 % розчині глутарового альдегіду протягом 4 діб при температурі +4°C, після відмивання у фосфатному буфері обробляли згідно правил, прийнятих в електронній мікроскопії, та заключали в

ЕПОН-812 [5]. На ультрамікромомі „Selmi” УМТП-7 виготовляли напівтонкі зрізи, які забарвлювали 0,1% розчином толуюдинового синього [12] та поліхромним методом [8]. Для проведення морфометричного аналізу з отриманих епоксидних блоків виготовляли серії напівтонких зрізів. Морфометричні виміри проводили за допомогою світлового мікроскопа „Carl Zeiss” та окуляр-мікрометра MOB-1-15^x. Площа поперечного перерізу нервових волокон визначалася на фотокартках форматом А4, зроблених з мікрофотографій, отриманих на цифровому мікроскопі фірми „Olympus” С 3040-ADU при збільшенні мікроскопа $\times 1000$ [7]. Беручи до уваги, що нервеве волокно на поперечному розрізі має форму еліпса, за допомогою філателістичної лінійки вимірювали його малу та велику півосі. Площу поперечного перерізу підраховували за формулою: $S=\pi ab$, де a – довжина великої півосі; b – довжина малої півосі. Щільність розташування нервових волокон (кількість поперечних перерізів на одиницю площі) у зоровому нерві визначали на цих же фотокартках методом стандартних площин (на площі 900 мкм²), використовуючи планіметричну сітку за Г. Г. Автандиловим [1]. З частини матеріалу шляхом прицільного мікромомування на ультрамікромомі УМТП-7 отримували ультратонкі зрізи, монтували їх на паладієві сітки та контрастували спочатку насиченим водним розчином уранілацетату [14], а потім розчином цитрату свинцю за Reynolds [13]. Ультраструктуру нервових волокон вивчали за допомогою електронного мікроскопа МБР-100Л при прискорюючій напрузі 50-75 кВт. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми Excel [6].

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні напівтонких поперечних перерізів зорових нервів інтактних щурів встановле-

но, що нервові волокна були округлої або овальної форми, оточені добре вираженою мієліновою оболонкою. Діаметр нервових волокон зорового нерва становив в середньому $1,98 \pm 0,07$ мкм, площа поперечного перерізу – $3,55 \pm 0,29$ мкм². Щільність концентрації нервових волокон на одиницю площі (у нашому випадку на 900 мкм²) – $70,00 \pm 1,43$. Нервові волокна дрібного калібру, з площею поперечного перерізу меншою за 3 мкм², спостерігались в 56% від загальної кількості. Нервові волокна середнього калібру, з площею поперечного перерізу від 3 до 7 мкм², складали 30%. Нервові волокна великого калібру, з площею поперечного перерізу більшою за 7 мкм², становили 14%. Відсоткове співвідношення волокон різного калібру в зоровому нерві було подібне у його різних ділянках (по краях та в центрі). Серед тонких нервових волокон 16% від загальної кількості становили волокна з площею поперечного перерізу $1,77$ мкм², по 12% припадало на нервові волокна з площею поперечного перерізу $1,23$ мкм² та $2,4$ мкм². У групі нервових волокон середнього калібру 9% від загальної кількості припадало на волокна з площею перерізу $3,97$ мкм², по 6% – на волокна з площею перерізу $4,91$ мкм² та $5,94$ мкм². Серед нервових волокон великого калібру групи волокон з різною площею поперечного перерізу зустрічались з частотою 1-2 %.

При дослідженні напівтонких поперечних перерізів зорових нервів щурів через 24 години після змодельованого асептичного запалення було виявлено, що середня площа поперечного перерізу нервових волокон становила $4,09 \pm 0,27$ мкм², їх щільність розташування – $71,70 \pm 1,74$. Ці показники не мали вірогідної різниці з показниками інтактної групи.

Змінилось відсоткове співвідношення площі поперечного перерізу нервових волокон різного калібру в зорових нервах щурів за рахунок незначного зсуву в бік волокон з більшою площею поперечного перерізу. Дрібних волокон було 42%, середніх – 43%, великих – 15% від загальної кількості. Серед дрібних волокон в 9% від загальної кількості зустрічались волокна з площею поперечного перерізу $1,23$ мкм², в 6% – з площею поперечного перерізу $2,4$ мкм². У групі нервових волокон середнього калібру по 5% від загальної кількості припадало на волокна з площею перерізу $3,93$ мкм² та $4,42$ мкм². Волокна великого калібру з різною площею поперечного перерізу зустрічались в 1-3 % від загальної кількості. На поперечних перерізах нервові волокна мали округлу форму, оточені мієліновою оболонкою.

При світловій мікроскопії напівтонких зрізів зорового нерва щура на 2-у добу дослідження виявлено, що більшість нервових волокон мали округлу форму, були вкриті мієліновою оболонкою. Середня площа поперечного перерізу становила $4,33 \pm 0,25$ мкм², що в 1,2 рази ($p < 0,05$) більше за інтактну групу. Зменшилось відсотко-

ве співвідношення кількості нервових волокон дрібного калібру з площею поперечного перерізу меншою 3 мкм². Їх нараховувалось 29%. Волокон середнього калібру (з площею поперечного перерізу від 3 до 7 мкм²) було 55%, волокон великого калібру (з площею поперечного перерізу більшою 7 мкм²) – 16%. У групі волокон дрібного калібру 8% від загальної кількості становили волокна з площею поперечного перерізу $1,77$ мкм², 5% – з площею поперечного перерізу $1,23$ мкм². Серед волокон середнього калібру в 11% зустрічались волокна з площею поперечного перерізу $3,53$ мкм², в 5% – з площею поперечного перерізу $4,91$ мкм² та в 7% – з площею поперечного перерізу $5,89$ мкм². Волокна з площею поперечного перерізу $7,65$ мкм² становили 4% від волокон великого калібру. Щільність розташування нервових волокон на 900 мкм² – $73,4 \pm 1,91$.

Третя доба перебігу гострого асептичного неврити зорового нерва характеризувалась подальшим наростанням явищ запального характеру.

Значна кількість нервових волокон мала округлу форму і була вкрита мієліновою оболонкою. Деякі з них були неправильної форми. Середня площа поперечного перерізу становила $7,88 \pm 0,60$ мкм², що в 1,8 рази ($p < 0,001$) більше в порівнянні з попереднім терміном та в 2,2 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з інтактом. Щільність розташування нервових волокон становила $67,50 \pm 1,71$, достовірно не відрізнялася від такої в групі інтактних тварин. Помітним було збільшення відсоткового співвідношення волокон з середнім та великим калібром. Так, 17% від загальної кількості становили волокна з площею поперечного перерізу меншою 3 мкм², 44% – з площею поперечного перерізу 3-7 мкм², 39% – з площею поперечного перерізу більшою 7 мкм². Розподіливши волокна на групи, визначили, що серед волокон дрібного калібру зустрічались із площею поперечного перерізу $1,72$ мкм² – 3% та $2,4$ мкм² – 4% від загальної кількості. У групі з середнім калібром нервових волокон 5% припадало на волокна з площею поперечного перерізу $3,53$ мкм², 6% – з площею поперечного перерізу $5,94$ мкм², 8% – з площею поперечного перерізу $4,91$ мкм². Серед волокон великого калібру групи з різною площею поперечного перерізу зустрічались в 1-3% випадків від загальної кількості.

На п'яту добу експериментального неврити значних змін зазнали нервові волокна. При світловій мікроскопії вони мали овальну або округлу форму, траплялися з неправильною формою. Були виявлені нервові волокна з великою площею поперечного перерізу у вигляді великих вакуоль в результаті набряку осьового циліндра, стоншення мієлінової оболонки.

Середня площа поперечного перерізу нервових волокон досягла найбільшого значення та становила $10,56 \pm 0,95$ мкм², що в 3 рази ($p < 0,001$) більше в порівнянні з інтактною групою та в 1,3 рази ($p < 0,05$) більше, ніж у попередній

термін спостереження. Щільність концентрації нервових волокон на 900 мкм^2 становила $59,00 \pm 1,07$, що в 1,2 рази ($p < 0,001$) менше в порівнянні з групою інтактних тварин та в 1,14 рази ($p < 0,001$) – із попереднім терміном спостереження. 57% від загальної кількості становили волокна великого калібру, 30% – середнього та 13% – дрібного калібру. Серед волокон дрібного калібру групи з різною площею поперечного перерізу зустрічалися в 1-3% випадків від загальної кількості. У групі нервових волокон середнього калібру в 9% мали площу поперечного перерізу $5,89 \text{ мкм}^2$. Серед волокон великого калібру з площею поперечного перерізу $11,04 \text{ мкм}^2$ – 6%, волокна з площею поперечного перерізу $8,24 \text{ мкм}^2$ зустрічалися в 5% від загальної кількості, по 4% припадало на волокна з площею поперечного перерізу $12,51 \text{ мкм}^2$ та $15,89 \text{ мкм}^2$.

При електронномікроскопічному дослідженні виявлено, що мієлінові оболонки нервових волокон були розшаровані, їх контури нерівні, осьові циліндри потовщені, в аксоплазмі спостерігалися набряклі мітохондрії; мікротрубочки та нейрофіламенти незмінені (рис. 1).

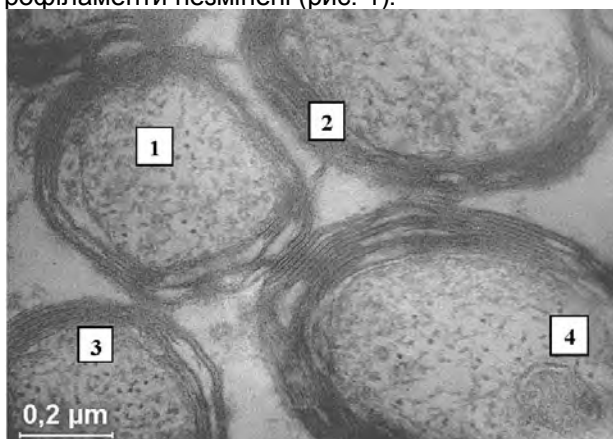


Рис. 1. Ультраструктура нервових волокон зорового нерва щура на 5-у добу гострого асептичного невриту. Набряк аксоплазми, розшарування мієлінових оболонок: 1 – аксон; 2 – мієлінова оболонка; 3 – мікротрубочки; 4 – мітохондрія.

На 7-у добу помітно збільшилася кількість нервових волокон дрібного калібру. У відсотковому співвідношенні це 32%. По 34% припадало на волокна з середнім та великим калібром. В 1,8 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з попереднім терміном зменшилося середнє значення площі поперечного перерізу нервових волокон та становило $5,79 \pm 0,43 \text{ мкм}^2$.

Самі нервові волокна мали округлу форму, вкриті мієліновою оболонкою. Подекуди зустрічалися волокна неправильної форми.

У групі дрібних волокон найчастіше, в 6% від загальної кількості, зустрічалися волокна з площею поперечного перерізу $1,23 \text{ мкм}^2$. У групі волокон середнього калібру 6% від загальної кількості становили волокна із площею поперечного перерізу $4,91 \text{ мкм}^2$. Серед волокон великого калібру в 6% зустрічалися волокна з площею по-

перечного перерізу $7,07 \text{ мкм}^2$ та в 5% – $8,24 \text{ мкм}^2$.

Щільність концентрації нервових волокон на 900 мкм^2 становила $57,90 \pm 1,73$, що в 1,2 рази ($p < 0,001$) менше в порівнянні з інтактною групою.

На 10-у добу дослідження нервові волокна були округлої форми, вкриті мієліновою оболонкою. Середня площа поперечного перерізу в 1,2 рази ($p < 0,05$) зменшилася у порівнянні з попереднім терміном та становила $4,65 \pm 0,29 \text{ мкм}^2$. Цей показник був в 1,3 рази ($p < 0,05$) більший за показник у інтактній групі тварин.

Щільність концентрації нервових волокон на 900 мкм^2 становила $52,90 \pm 3,07$, що в 1,3 рази ($p < 0,001$) менше в порівнянні з інтактною групою.

Нервові волокна дрібного калібру становили 39% від загальної кількості, волокна середнього калібру – 36%, великого – 25%. У групі дрібних нервових волокон найчастіше зустрічалися волокна з площею поперечного перерізу $1,77 \text{ мкм}^2$ і $2,40 \text{ мкм}^2$ (по 5% від загальної кількості) та з площею поперечного перерізу $0,79 \text{ мкм}^2$ і $2,94 \text{ мкм}^2$ (по 4% від загальної кількості). Серед волокон середнього калібру найбільшу групу становили волокна з площею поперечного перерізу $4,86 \text{ мкм}^2$ (5% від загальної кількості), 4% припадало на волокна з площею поперечного перерізу $6,48 \text{ мкм}^2$ та по 3% від загальної кількості – на волокна з площею поперечного перерізу $3,43 \text{ мкм}^2$ і $5,94 \text{ мкм}^2$. У групі волокон великого калібру в 6% від загальної кількості зустрічалися волокна з площею поперечного перерізу $8,29 \text{ мкм}^2$.

На 14-у добу дослідження встановлено, що нервові волокна були округлої форми, вкриті мієліновою оболонкою. Середнє значення площі поперечного перерізу становило $4,54 \pm 0,34 \text{ мкм}^2$, що в 1,3 рази ($p < 0,05$) менше, ніж в інтакті.

Щільність концентрації нервових волокон на 900 мкм^2 становила $51,60 \pm 2,29$, що в 1,4 рази ($p < 0,001$) менше у порівнянні з інтактною групою.

Серед усіх нервових волокон 41% становили волокна з площею поперечного перерізу меншою 3 мкм^2 , 45% займали волокна з площею поперечного перерізу 3-7 мкм^2 та 14% – з площею поперечного перерізу більшою 7 мкм^2 . У групі нервових волокон дрібного калібру по 8% від загальної кількості становили волокна з площею поперечного перерізу $1,23 \text{ мкм}^2$ та $2,4 \text{ мкм}^2$. Серед волокон середнього калібру в 6% від загальної кількості зустрічалися волокна з площею поперечного перерізу $3,93 \text{ мкм}^2$ та $4,42 \text{ мкм}^2$, в 5% – з площею поперечного перерізу $5,89 \text{ мкм}^2$. Серед волокон великого калібру групи з різною площею поперечного перерізу волокон зустрічалися в 1-2% від загальної кількості.

При дослідженні структури зорового нерва на 21-у добу експерименту виявлено, що на поперечних перерізах нервові волокна були округлої або овальної форми, вкриті мієліновою оболон-

кою.

Відсоткове співвідношення нервових волокон різного калібру не відрізнялося від інтакту. В 55% від загальної кількості становили волокна дрібного калібру, 38% – середнього та 7% – великого.

Площа поперечного перерізу зменшилася в 1,4 рази ($p < 0,01$) у порівнянні з попереднім терміном і становила $3,31 \pm 0,24 \text{ мкм}^2$. Цей показник не відрізнявся від такого в інтактній групі. У групі з нервовими волокнами дрібного калібру в 5% від загальної кількості зустрічалися волокна з площею поперечного перерізу $0,98 \text{ мкм}^2$ та $2,40 \text{ мкм}^2$, в 7% – з площею поперечного перерізу $1,23 \text{ мкм}^2$. У групі нервових волокон середнього калібру 5% від загальної кількості припадало на волокна з площею перерізу $4,42 \text{ мкм}^2$. Серед нервових волокон великого калібру групи з різною площею поперечного перерізу зустрічалися в 1-2% від загальної кількості.

Щільність концентрації нервових волокон на 900 мкм^2 становила $42,90 \pm 1,66$, що в 1,6 рази ($p < 0,001$) менше в порівнянні з показником в інтактній групі та в 1,2 рази ($p < 0,01$) менше, ніж у попередній термін спостереження.

Детальне вивчення напівтонких зрізів на 30-у добу спостереження виявило, що більшість нервових волокон були дрібного калібру, овальної або округлої форми, вкриті мієліновою оболонкою. На гістологічному препараті помітно, що нервові волокна оточені оптично світлим вакуолями, утвореними накопиченням набрякової рідини.

При електронномікроскопічному дослідженні в більшій частині волокон спостерігалось відновлення структури цитоплазми аксона та впорядкування мієлінової оболонки, але зустрічалися нервові волокна, що мали неправильні контури та розшаровані мієлінові оболонки (рис. 2).

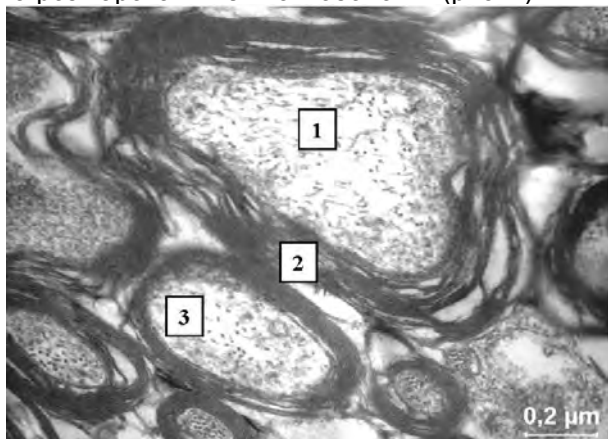


Рис. 2. Ультраструктура нервових волокон зорового нерва щура на 30-у добу гострого асептичного невриту. Розшарування мієлінових оболонок окремих нервових волокон: 1 – аксон; 2 – мієлінова оболонка; 3 – мікротрубочки.

При морфометричному дослідженні встановлено, що середня площа поперечного перерізу нервових волокон становила $2,61 \pm 0,20 \text{ мкм}^2$, що в 1,4 рази ($p < 0,01$) менше у порівнянні з інтактом.

Помітно зменшилася щільність концентрації нервових волокон, яка становила $35,30 \pm 1,87$, що в 1,9 рази ($p < 0,001$) менше у порівнянні з інтактною групою та в 1,2 рази ($p < 0,01$) менше у порівнянні з попереднім терміном.

Змінилося відсоткове співвідношення волокон різного калібру. 70% від загальної кількості становили волокна з площею поперечного перерізу меншою 3 мкм^2 , 26% – з площею поперечного перерізу від 3 до 7 мкм^2 , та 4% – з площею поперечного перерізу більшою 7 мкм^2 . В 9% від загальної кількості зустрічалися волокна з площею поперечного перерізу $0,79 \text{ мкм}^2$, в 8% – з площею поперечного перерізу $1,23 \text{ мкм}^2$, в 10% – з площею поперечного перерізу $1,77 \text{ мкм}^2$ та в 6% – з площею поперечного перерізу $2,75 \text{ мкм}^2$. У групі волокон середнього калібру по 5% від загальної кількості припадало на волокна з площею поперечного перерізу $4,32 \text{ мкм}^2$ та $5,94 \text{ мкм}^2$, 3% – на волокна з площею поперечного перерізу $4,91 \text{ мкм}^2$ та лише 2% – на волокна з площею поперечного перерізу $5,29 \text{ мкм}^2$. Серед нервових волокон великого калібру групи з різною площею поперечного перерізу зустрічалися в 1-2% від загальної кількості.

Висновки

1. Встановлено, що при розвитку гострого асептичного запалення в зоровому нерві щурів спостерігалися морфофункціональні зміни з боку нервових волокон, які були найбільш виражені на п'яту добу експериментального невриту.

2. На 30-у добу залишилася зміненою ультраструктура нервових волокон, більшість з них були дрібного калібру, зменшилась їх щільність концентрації на одиницю площі.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку

Проведені дослідження змін ультраструктури нервових волокон та їх морфометричних показників в динаміці експериментального запалення зорового нерва відкриває перспективи для оптимізації методів лікування невритів зорового нерва.

Література

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Вітовська О. П. Впровадження стратегій профілактичної медицини як умова зменшення тягаря очних хвороб / О. П. Вітовська, О. І. Тимченко // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України: наук.-практ. конф., 22-23 травня 2008 р.: тези доповідей. – К., 2008. – С. 112-113.
3. Гельсінська Декларація Всесвітньої медичної асоціації / Морфологія. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 65-68.
4. Закон України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорсткого поводження» / Верховна Рада України. – Офіц. вид. – Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 7. – С. 230.
5. Карупу В. Я. Электронная микроскопия / В. Я. Карупу. – К.: Вища школа, 1984. – 208 с.
6. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
7. Методические указания к изучению темы: «Применение микро-ЭВМ для кариометрической оценки состояния тканей человека при патологических процессах» / [А. П. Гасюк, Н. С. Скрипников, М. Я. Нидзельский и др.]. – Полтава, 1985 – 16 с.

8. Пат. 75669 України, МПК G01N 1/30. Спосіб забарвлення напівтонких зрізів / В.І. Шелітько, Г.А. Єрошенко, О.С. Якушко [та ін.] ; № u2012 06261 ; заявл. 24.05.2012 ; опубл. 2012.10.12.
9. Патологическая физиология / Под ред. А. Д. Адо, В. В. Новицкого. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 1994. – 468 с.
10. Питько В. А. Механізми імуніологічного дії фетальних препаратів при експериментальному запальному процесі / В. А. Питько // Проблеми кріобіології. – 2000. – № 4. – С. 72-75.
11. Риков С. О. Наукове обґрунтування системи надання офтальмологічної допомоги населенню України : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.02.03 "Соціальна медицина", 14.01.18 "Офтальмологія" / С. О. Риков. – К., 2004. – 36 с.
12. Lynn J. A. Rapid toluidine blue staining of epon-embedded and mounted "adjacent" sections / J. A. Lynn // Am. J. Clin. Pathol. – 1965. – V. 44. – P. 57-58.
13. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron-paque stain in electron microscopy / E. S. Reynolds // J. Cell Biol. – 1963. – V. 17. – P. 208-212.
14. Stempak J. G. An improved staining method for electron microscopy / J. G. Stempak, R. T. Ward // J. Cell Biol. – 1964. – V. 22. – P. 697-701.

Реферати

СТРУКТУРНЫЙ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА КРЫС ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕВРИТЕ

Якушко Е.С.

Ключевые слова: зрительный нерв, нервные волокна, экспериментальный неврит.

Целью исследования было изучение ультраструктурных особенностей нервных волокон зрительного нерва крыс и их морфометрический анализ при остром экспериментальном воспалении. Исследование проведено на 55 половозрелых крысах - самцах линии "Вистар", которые были разделены на две группы: I группа - интактная (10 крыс), II группа (45 крыс), которым однократно внутривенно введено λ -каррагинен (5 мг в 1 мл физиологического раствора). Наиболее выраженные проявления воспалительной реакции со стороны нервных волокон наблюдались на пятый день исследования. Миелиновые оболочки нервных волокон были расслоенные, их контуры неровные, осевые цилиндры утолщенные, в аксоплазме наблюдались набухшие митохондрии; микротрубочки и нейрофиламенты изменены. К 30-м суткам наблюдения ультраструктура большинства нервных волокон не восстановилась, уменьшилась их плотность концентрации на единицу площади.

Summary

STRUCTURAL AND MORPHOMETRIC ANALYSIS OF NERVE FIBERS OF OPTIC NERVE IN RATS UNDER MODELED ACUTE NEURITIS

Yakushko O.S.

Key words: optic nerve, nerve fibers, experimental neuritis.

Studying pathologies of the optic nerve is one of the actual trends in current ophthalmology and morphology. To search for effective therapies of optic neuritis it is necessary to study the dynamics of inflammatory process within the optic nerve at light microscopic and on ultramicroscopic level.

The purpose of work was to investigate the ultrastructural features and morphometric analysis of nerve fibers of the rats' optic nerve in modeled acute inflammation.

Materials and Methods. This work was performed on 55 Wistar male rats. The retrobulbar part of the optic nerve was the object of the study was. Animals were divided into groups: I group comprised 10 intact rats, II group involved 45 animals which were injected with intraperitoneal λ -karaginen (5 mg in 1 ml saline). Animals were euthanized by overdosage of thiopental anesthesia on 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21 and 30 day of the experiment. The materials obtained were treated according to the rules adopted in electron microscopy. For the morphometric analysis of the obtained epoxy blocks we made series of semithin sections. The ultrastructure of nerve fibers was studied by electron microscopy. Statistical analysis of data was performed using Excel.

Results. The study found that from the 1st to the 5th day the increase in manifestations caused by inflammatory process in the structure of the rats' optic nerve were observed. On the fifth day nerve fibers with a large cross-sectional area as large vacuoles resulting edema of axial cylinder were found out, thinning of the myelin sheath. The average cross-sectional area of nerve fibers reached a maximum value and amounted to $10,56 \pm 0,95 \mu\text{m}^2$, which is 3-fold ($p < 0.001$) higher compared to the intact group. By electron microscope study we found out that the myelin sheath of nerve fibers was laminated, their contours were rough, axial cylinders were thickened, swollen mitochondria were observed in axoplasm, microtubules and neurofilaments were unchanged. From the 7th day the value of the average cross-sectional area of nerve fibers was gradually decreasing, number of fibers of small caliber increased, concentration of nerve fibers per unit area ($900 \mu\text{m}^2$) decreased. On the 30th day of observation at electron microscope study the was found that in majority of fibers there was restoration of the structure of the cytoplasm of the axon and myelin sheath arrangement, but some nerve fibers had irregular contours and laminated myelin sheath.

Conclusions. 1. It has been found out that during the development of acute aseptic inflammation in the optic nerve of rats morphological changes in nerve fibers are observed. They become the most expressed on the fifth day of the experimental neuritis. 2. On the 30th day the ultrastructure of nerve fibers remains altered. Most of the fibers are of were small caliber, their density and concentration per unit area decrease.

Обмін досвідом

УДК: 616.-018.2-056.7:616.132-007.64]-091

Марковский В.Д. , Сорокина И.В. , Калужина О.В., Плитень О.Н. , Маслов А.В.

РАССЛАИВАЮЩАЯ АНЕВРИЗМА АОРТЫ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ МАРФАНА (НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ ВРАЧА-ПАТОЛОГОАНАТОМА)

Харьковский национальный медицинский университет,

Харьковская городская клиническая многопрофильная больница №17

В работе представлены краткие историческая справка, этиопатогенез, патоморфологические изменения и клиническая картина синдрома Марфана, а также приведен случай из собственной практики с описанием некоторых клинических данных и патологоанатомических изменений, найденных при аутопсии мужчины 41 года, страдавшего синдромом Марфана, осложнившегося расслаивающей аневризмой аорты.

Ключевые слова: синдром Марфана, расслаивающая аневризма аорты, аутопсия.

Синдром (болезнь) Марфана (СМ) является наследственной патологией соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования с высокой пенетрантностью гена. Это один из наиболее частых (5 : 100000) наследственных синдромов дизгистогенеза соединительной ткани, который диагностируется во всем мире, в любых этнических группах. Не смотря на то, что синдром Марфана описан более 100 лет назад, он по-прежнему составляет весьма сложную и актуальную медицинскую проблему [7].

Историческая справка. Первым признаки заболевания описал Вильямс в 1876 году. В последующие годы эта болезнь наблюдалась французским профессором-педиатром Антонио Марфаном. В 1896 году А. Марфан представил клиническое наблюдение 5-летней девочки Габриель с чрезвычайно тонкими и долгими конечностями, контрактурами суставов, кифосколиозом. А. Марфан дал этому синдрому название *pattes d'araignee* (пальцы паука). Эта девочка могла иметь арахнодактилию с контрактурами (синдром Билса), однако имя Марфана было использовано для обозначения сочетанных симптомов, которые связаны с дефектами в гене фибриллина-1 (*fibrillin-1* – FBN1). Позже описаны случаи фенотипии марфаноподобных синдромов, в частности, синдром эктопии хрусталиков с аутосомно-доминантным наследованием, синдром дилатации и расслоения аорты, пролапс митрального клапана, эктазии твердой мозговой оболочки. V.A. McKusick, американский генетик, открыл этим синдромом новую нозологическую страницу наследственных заболеваний соеди-

нительной ткани. В 1902 году терапевт Е.С. Achard назвал этот синдром арахнодактилией и долихостеномелией (от греч. *dolicos* – длинные, *stenos* – тонкие, *melis* – конечности). Существуют также и другие названия, которые сейчас представляют только исторический интерес. В 1943 году L.E. Etter и L.P. Glover установили поражение аорты, один из симптомов СМ. В 1972 году J.L. Murdoch уточнил роль дилатации аорты в сокращении длительности жизни. E.T. Hollister описал в 1990 году роль фибриллина в патогенезе данного синдрома, и определенный локус этого заболевания в хромосоме 15q21. А годом позже Н.С. Dietz доказал, что мутации гена FBN1 могут привести к СМ [5].

Этиология и патогенез. Генетический характер заболевания впервые отметил Н. Weve, описавший семью с несколькими больными, тем самым доказав аутосомно-доминантный тип наследования. Все доказанные случаи СМ – это следствие мутации гена фибриллина-1 (FBN1), который локализован в длинном плече 15 хромосомы, поле 21 (15q15-q21.3). Суть мутации – замена в белке фибриллина пролина на аргинин. В результате чего повышается синтез коллагена типа 3 и уменьшается содержания коллагена типа 1. При СМ соотношение коллаген-1 : коллаген-3 = 3 : 7, при норме 6 : 4. Значительная клиническая полиморфность заболевания объясняется наличием множества различных мутаций. Около 75% случаев этой патологии передается генетически и только 25% вызывается спорадическими мутациями [5].

Патоморфологические изменения и клиническая картина. При СМ нарушается синтез одного

из белков соединительной ткани – фибриллина, который придает ей эластичность и обеспечивает сократительную способность. Соединительная ткань, в которой обнаруживаются основные патоморфологические изменения, приобретает повышенную способность к растяжению и становится менее вынослива к физическим нагрузкам. Гистологические изменения в сосудах эластического типа характеризуются разрушением эластического каркаса с некрозом и фрагментацией эластических волокон, нарушением направленности и расщеплением коллагеновых волокон, дистрофией гладкомышечных клеток, накоплением между волокнистыми структурами мукополисахаридов с дальнейшим формированием небольших кист – эрдгеймовский некроз [5].

Фенотип больных характеризуется определённой протяженностью: начиная от лёгких, «мягких» форм соединительнотканной дисплазии, встречающихся и в общей популяции – до случаев с угрожающими жизни системными расстройствами.

Со стороны опорно-двигательного аппарата отмечаются следующие изменения: высокий рост, астеническое телосложение, арахнодактилия (от греч. «daktil» – палец и Арахна – согласно мифу – женщина, превращенная Афиной в паука), долихостеномелия, деформации позвоночника (сколиоз, лордоз, гиперкифоз), деформация передней стенки грудной клетки (вдавленная грудь, «куриная грудь»), гипермобильность суставов, плоская стопа, высокое «готическое» небо, недоразвитие вертлужной впадины, врожденные контрактуры локтей и пальцев, мышечная гипотония, слабость связочного аппарата.

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются следующие виды изменений: врожденные дефекты структуры стенок сосудов эластического типа (особенно в аорте и легочной артерии); последствия предыдущих дефектов (аневризмы и разрывы аорты); разнообразные пороки развития сосудов (например, коарктация аорты, гипоплазия аорты, незаращение артериального протока).

Аневризма аорты возникает с преимущественным поражением восходящей части, имеет мешковидную форму, с характерным повреждением ее ветвей, а также изолированными аневризмами артерий [5]. При СМ возможно также сочетание аортальной недостаточности с аневризмой восходящей аорты [4]. Ввиду генерализованной сосудистой патологии поражается эластическая ткань всех сосудов. И аневризмы могут возникать не только в аорте, легочной артерии, но и в сонных, лучевых, локтевых, бедренных и других сосудах организма. Аневризма аорты при данном заболевании опасна не только из-за возможности разрыва либо стеноза коронарных артерий, но и развитием нарушений мозгового кровообращения, что может привести

к инвалидизации или смерти пациентов. Помимо вышеуказанных изменений в 80% случаев наблюдается пролапс митрального клапана. Аорта больных СМ гистологически характеризуется фрагментацией и беспорядочным расположением эластичных фибрилл, особенно в гладкомышечных клетках. Коллаген и мукополисахариды, накапливающиеся между клетками, создают картину «кистозной медиальной дегенерации», хотя истинные кисты отсутствуют. Мукополисахариды, откладывающиеся в клапанах могут стать причиной утолщения их стенок. Гистологически у детей в местах разрыва расслаивающей аневризмы аорты при этом синдроме обнаруживают кистозный медианекроз, скопление гладких миоцитов с секреторной активностью, в зоне разрывов – пролиферацию контрактильных гладких миоцитов, образование соединительной ткани, богатой мелкими сосудами. У взрослых пациентов наряду с развитием кистозного медианекроза аорты отмечают гипоплазию ее стенок, гипопластоз, минимальные признаки атеросклероза [3, 6].

Со стороны органов зрения диагностируется иридогенез (дрожание хрусталика вследствие слабости цинновой связки), подвывих хрусталика (у 50% пациентов); у лиц с выраженной миопией повышен риск отслойки сетчатки.

Помимо этого в 5% случаев отмечаются спонтанные пневмотораксы; характерны стрии на коже (striae atrophicae) в областях плеч, груди, поясницы; у большинства больных наблюдается сужение нервного канала в пояснично-крестцовом отделе; нередко диагностируются кистозные образования в печени и почках, которые увеличиваются с возрастом и обычно клинически незначимы.

В классических вариантах наблюдается триада Марфана, которую составляют изменения в органах опорно-двигательного аппарата (удлиненные трубчатые кости скелета, гипермобильность суставов), патология в органах зрения и сердечно-сосудистой системы. Описана группа «марфаноподобных синдромов», с состоянием больных внешне очень напоминающим СМ, однако значительно отличающихся по висцеральным поражениям, осложнениям и прогнозу. Продолжительность жизни пациентов с СМ без лечения составляет 30–40 лет. Причинами их смерти являются расслаивающаяся аневризма аорты или застойная сердечная недостаточность. В странах с развитым здравоохранением больные успешно лечатся и доживают до преклонного возраста. Медикаментозное и хирургическое лечение способствуют продлению жизни пациентов до 60–70 лет.

Ниже приводим собственное аутопсийное наблюдение данной редкой патологии.

Пациент Ш., 41 года, страдавший синдромом Марфана (диагностированного на основании антропометрических, клинических, рентгенологических методов исследования), находился на

стационарном лечении в пульмонологическом отделении одной из Харьковских городских больниц с клиническим диагнозом: негоспитальная двусторонняя субтотальная пневмония IV группы, дыхательная недостаточность III степени, синдром Марфана, хроническая расслаивающаяся торакоабдоминальная аневризма III степени, недостаточность аортального клапана II степени, пролапс митрального клапана III степени, гипертоническая болезнь II стадии, сердечная недостаточность II А стадии. Из анамнеза известно, что пациент являлся инвалидом II группы по основному заболеванию (синдром Марфана), в 1997 году перенес пневмоторакс. Во время настоящей госпитализации проводилась консервативная терапия, также была произведена плевральная пункция, в результате которой было получено 100,0 мл соломенно-желтой жидкости. Из-за тяжести состояния, обусловленного нарастающей сердечной и дыхательной недостаточностью, пациент был переведен в ОРИТ, на седьмые сутки после поступления в стационар наступила биологическая смерть больного. Тело направлено на вскрытие со следующим заключительным диагнозом:

Основное заболевание: 1. Синдром Марфана. Массивное аневризматическое расслоение восходящего и нисходящего отделов аорты. 2. Гемодинамически значимый порок митрального клапана III степени с недостаточностью III степени, сердечная недостаточность III стадии. 3. Тромбоз эмболия легочной артерии.

Осложнения: Двусторонняя застойная субтотальная пневмония, двусторонний плевральный выпот, дыхательная недостаточность II степени.

Сопутствующая патология: Гипертоническая болезнь II стадии с высоким риском.

При вскрытии тела умершего обращало на себя внимание непропорциональное (астеническое) телосложение, пониженное питание, высокий рост (195,0 см), длинные и тонкие пальцы верхних и нижних конечностей, видимой деформации грудной клетки не определялось. В правой плевральной полости содержалось 300,0 мл прозрачной соломенного цвета жидкости. Интима аорты со скудным количеством желтовато-белесоватых атероматозных бляшек, выступающих над поверхностью сосуда. В восходящем, нисходящем отделах аорты, а также в области бифуркации определялось расслоение слоев ее стенки с наличием в восходящем отделе свободно лежащих в просвете бурых свертков (общим объемом около 500,0 мл), и в нисходящем отделе – желтовато-буроватых масс, спаянных со стенкой сосуда. В области дуги аорты имелось расширение ее просвета, периметр сосуда в этом месте достигал 19,0 см. Венечные артерии без особенностей. Сердце увеличено в размерах (масса сердца – 595,0 г). Полости предсердий и желудочков расширены. Толщина миокарда левого желудочка составила 2,0 см, правого – 0,4 см. Толщина стенки левого

предсердия – 0,3 см. Сосочковые и трабекулярные мышцы гипертрофированы. Миокард дрябловатый, красновато-коричневого цвета, тусклый, с умеренным количеством мелких белесоватых плотных рубчиков. Створки митрального клапана несколько утолщены, белесоватого цвета, частично выпячиваются в полость левого предсердия. Периметр левого атрио-вентрикулярного отверстия 12,0 см (при норме 10,0 см). Остальные клапаны сердца и эндокард – без особенностей. Легкие несколько увеличены в размере за счет прикорневых отделов верхней и нижней долей левого легкого, а также прикорневых отделов верхней доли правого легкого, где на ощупь определялось умеренное уплотнение ткани легкого, и коричневато-розоватый цвет органа на разрезе. В остальных местах ткань легких на ощупь тягистотестоватая, розоватого цвета. Со стороны других органов и систем без существенных особенностей. В результате гистологического исследования аутопсийного материала было выявлено, что в митральном клапане имеет место выраженный отек на фоне фиброза (рис. 1), в легких (участках уплотнения легочной ткани) определяются поля с явлениями карнификации (рис. 2).

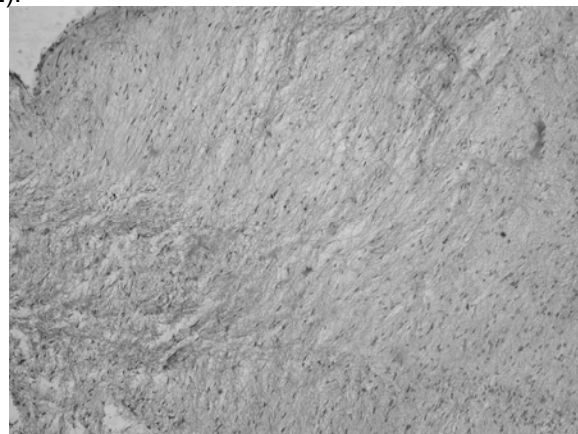


Рис. 1. Утолщенный митральный клапан с отеком соединительнотканной основы на фоне ее фиброза. Окраска гематоксилином и эозином, Ч100.

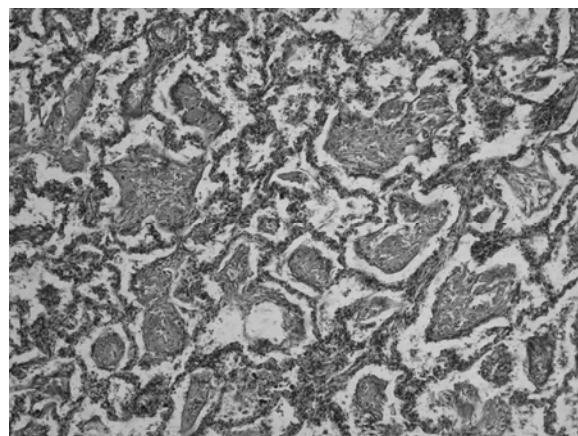


Рис. 2. Карнификация легкого. Окраска гематоксилином и эозином, Ч100.

Таким образом, в результате вскрытия и гистологического исследования аутопсийного материала установили, что основным заболеванием явился синдром Марфана, осложнившийся расслоившейся аневризмой аорты в восходящем и нисходящем отделах. Причиной смерти в данном случае послужила острая кровопотеря (общим объемом около 500,0 мл).

Заключительный патологоанатомический диагноз был сформулирован следующим образом:

Основное заболевание: Синдром Марфана (Q 87.4). Недостаточность, пролапс митрального клапана. Содружественная эксцентрическая гипертрофия сердца, преимущественно за счет левого желудочка (масса сердца – 595,0 г, толщина стенки левого желудочка – 2,0 см). Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз.

Осложнения: Расслаивающая аневризма аорты в восходящем и нисходящем отделах с наличием свертков крови (общим объемом около 500,0 мл) в полости аневризмы. Правосторонний гидроторакс (300,0 мл).

Сопутствующая патология: Карнификация прикорневых отделов верхней и нижней долей левого легкого, верхней доли правого легкого.

При сличении клинического и патологоанатомического диагнозов имело место их совпадение. Хотя пневмония вскрытием не подтвердилась, была выявлена карнификация легких – процесс организации экссудата.

Также хотелось бы отметить, что сын умершего, возраста около 18 лет, с которым мы имели возможность контактировать, имел фенотип больного СМ (высокий рост, более 180,0 см, длинные худые конечности с тонкими пальцами кистей), что еще раз подтверждает наследственный характер заболевания.

Интересный факт. Единственная компенсация, которую больные СМ получают от судьбы

за свой порок, – повышенное содержание адреналина в крови. По-видимому, высоким содержанием адреналина в крови объясняется их необычайной работоспособностью. Благодаря своим выдающимся способностям, трудолюбию и постоянному самообразованию лесоруб Аврам Линкольн стал впоследствии президентом США, сын сапожника Ганс Христиан Андерсен стал в дальнейшем одним из самых любимых писателей XIX в. Не следует забывать о Шарле де Голле, Альберте Эйнштейне и Корнее Ивановиче Чуковском. Истории также известно, что тонкие пальцы человека, страдавшего СМ, в сочетании с впечатляющей работоспособностью помогли их обладателю сделать фантастическую карьеру – речь идет о знаменитом скрипаче Никколо Паганини [1, 2, 8].

Литература

1. Афонькин С.Ю. Врожденные заболевания костной и мышечной систем органов и тканей человека: [Гиганты и карлики] / С.Ю. Афонькин // Биология. – 2001. – № 33. – С. 12–13.
2. Афонькин С.Ю. Гены гениальности / С.Ю. Афонькин // Биология. – 1999. – № 47. – С. 1; 6–7.
3. Говоров С.С. Клинико-морфологическая характеристика изменений аорты при синдроме Марфана у детей и взрослых / С.С. Говоров // Детские болезни сердца и сосудов. – 2010 – № 1. – С. 52–56.
4. Евдокимов А.Г. Болезни артерий и вен. / А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский – М.: Издательство МЕД-пресс-информ, 2012. – 256 с.
5. Зербино Д.Д. Синдром Марфана: історичний ракурс і сучасний погляд на етіологію, патогенез, діагностику, клініку та лікування / Д.Д. Зербино, О.В. Ольхова, Р.К. Жураєв // Український медичний часопис. – 2010. – № 6 (80). – XI / XII. — С. 97.
6. Шереметьева Г.Ф. Морфологические особенности интимы аорты при синдроме Марфана / Г.Ф. Шереметьева, Ю.В. Белов, А.Г. Иванова [и др.] // Анналы РНЦХ РАМН. – 2006. – № 15. – С. 140–144.
7. Нагорная Н.В. Расслаивающая аневризма аорты у ребенка с синдромом Марфана / Н.В. Нагорная, Е.В. Бордюгова, С.В. Поставничий [и др.] // Здоровье ребенка. – 2011. – № 8. – С. 123–128.
8. Эфроимсон В.П. Гениальность и генетика / Эфроимсон В.П. – Москва: Русский мир, 1998. – 544 с.
9. Marfan Syndrome: Correct diagnosis can save lives / N. Samir, W. Al-Fannah, T. Theodorson [and others] // Sultan Qaboos University Medscl Journal. – 2012. – № 12 (4). – P. 526–530.

Реферат

Розшаровуюча аневризма аорти у пацієнта з синдромом Марфана (спостереження з практики лікаря-патологоанатома) Марковський В.Д., Сорокіна І.В., Калужина О.В., Плітень О.М., Маслов О.В.

Ключові слова: синдром Марфана, розшаровуюча аневризма аорти, аутопсія.

У роботі представлені стисла історична довідка, етіопатогенез, патоморфологічні зміни і клінічна картина синдрому Марфана, а також наведений випадок із власної практики з описанням деяких клінічних даних та патологоанатомічних змін, знайдених при аутопсії чоловіка 41 року, який страждав синдромом Марфана, що ускладнився розшаровуючою аневризмою аорти.

Summary

DISSECTING AORTIC ANEURYSM IN A PATIENT WITH MARFAN SYNDROME (A CASE FROM PATHOLOGIST PRACTICE)

Markovsky V.D., Sorokina I.V., Kaluzhina O.V., Pliten O.N., Maslov A.V.

Key words: Marfan syndrome, dissecting aortic aneurysm, autopsy.

The paper considers historical background, etiopathogenesis, pathological changes and the clinical picture of Marfan syndrome. The authors describe a case of their practice and give some clinical data and pathological changes found at autopsy of a 41 years old man with Marfan syndrome complicated by dissecting aortic aneurysm. Marfan Syndrome (MS) is an inherited connective tissue disorder with autosomal dominant inheritance and high gene penetrance. The incidence of this pathology is 5 per 100000 population, and it is diagnosed in all ethnic groups. MS was described more than 100 years ago but it is still very complicated and urgent medical problem. Patients phenotype is diverse from the light forms of connective tissue disorders to the cases with life-threatening systemic disorders. Marfan triad is observed in the classic form of MS, it includes changes in the organs of the musculoskeletal system (long tubular bones of the skeleton, joint hypermobility), eye and cardiovascular system pathology. Lifetime prognosis of MS patients without treatment

is 30 to 40 years. The cause of the patients' death is dissecting aortic aneurysm or congestive heart failure. The aim of this research is to describe personal practical case of MS in 41-year-old autopsy male patient. 41 year old patient, with MS (diagnosed on the basis of anthropometric, clinical, radiological methods of investigation), was hospitalized to one of the pulmonary departments of Kharkiv city hospital with a clinical diagnosis of bilateral subtotal pneumonia, MS, chronic dissecting thoracoabdominal aneurysm, aortic valve insufficiency, mitral valve prolapse, arterial hypertension, cardiac incipency. It was known from anamnesis that the patient is handicapped II of the main disease (MS), and in 1997 suffered a pneumothorax. The patient died on the seventh day after combined therapy failure. Body was sent for autopsy with the following final diagnosis: main disease: 1. MS. A massive exfoliation of aneurysmal ascending and descending aorta. 2. Mitral valve defect, cardiac insufficiency. 3. Tromboembolia of the pulmonary artery, complicated by bilateral subtotal pneumonia, bilateral pleural effusion, respiratory failure. Comorbidities: arterial hypertension stage II. Autopsy showed asthenic constitution, low nutrition, high stature (195.0 cm), long and slender fingers of the upper and lower limbs. The right pleural cavity contained 300.0 ml of clear yellowish fluid. Aorta intima contained small amount of yellow-whitish atheromatous plaques protruding above the vessel surface. Stratification of aortic layers was found in its ascending and descending parts. Brown blood clots (500.0 ml in total) lay free in the lumen of ascending part of aorta. Yellowish-brown masses soldered to the vessel wall were present in the downstream part. Perimeter of the aortic arch was 19.0 cm. Mass of the heart was 595.0 g. Atrial and ventricular cavities were expanded. The thickness of the left ventricle was 2.0 cm, right ventricle – 0.4 cm, left atrium – 0.3 cm. Myocardium was flabby, reddish-brown, dull, with a moderate amount of small dense whitish scars. The leaflets of mitral valve were thickened, whitish, partially protruded into the cavity of the left atrium. The perimeter of the left atrio-ventricular opening was 12.0 cm (10.0 cm in normal condition). Basal regions of the upper lobe of the right lung and upper, low lobes of the left lung, which were thick on touch, had brownish-pink color on the body section. Histological examination of cadaver tissues revealed edema of fibrotically changed mitral valve and carnification in the changed parts of the lungs. Final pathological diagnosis was formulated as follows: main disease: Marfan Syndrome. Mitral valve failure and prolapse. Eccentric hypertrophy of the heart, mainly due to the left ventricle. Diffuse small focal cardiosclerosis, complicated by aortic aneurysm in the ascending and descending parts with presence of blood clots in the aneurysm cavity, right-side hydrothorax. Comorbidities: carnification of basal regions of the upper and lower lobes of the left lung, the upper lobe of the right lung. Clinical and pathological diagnoses coincided. A 18 years-old son of the autopsy patient had the phenotype of the patient with MS (high stature, more than 180.0 cm, long thin limbs with slender fingers), which also confirms the hereditary disease. Thus, MS is a rare disease, which is to be studied not only by geneticists and pathologists, but also by other medical specialists because of the clinical picture diversity.

Гуманітарні проблеми медицини та питання викладання у Вищій медичній школі

УДК 378.141=111

Коваленко К. Г.

ПРОДУКТИВНІ СПОСОБИ УТВОРЕННЯ НОВИХ СЛІВ У СУЧАСНІЙ АНГЛІЙСЬКІЙ МОВІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» Полтава

У даній розвідці розглянуто продуктивні способи творення нових слів у сучасній англійській мові. Основну увагу приділено афіксації, конверсії, основоскладенню, словоскладенню як основним способам творення слів.

Ключові слова: словотвір, афіксація, основоскладання, конверсія, словоскладання, деривація.

Мова є основним центром уваги лінгвістів як вітчизняних, так і зарубіжних. Основне завдання словотвору полягає у вивченні формальних, семантичних, генетичних закономірностей і особливостей утворення нових лексичних одиниць, які виникають в процесі розвитку мови.

На сучасному рівні розвитку мовознавства, у той час як загальнотеоретичні основи семантичного аналізу вже досить розроблені, виникає потреба дослідити окремі групи ад'єктивних одиниць, що забезпечує більш глибоке розуміння закономірностей мовної системи.

Проблема творення нових слів, механізм та структурні елементи, що беруть у цьому участь є предметом вивчення даної розвідки. Варто зазначити, виникає потреба виокремити словотвір в окремий аспект мовознавчої науки. На сьогодні місце словотвору в системі лінгвістичних дисциплін (лексикологія, стилістика, граматики, морфологія), а також деякі процеси та особливості словотворчого аналізу є мало досліджуваними й актуальними у розвитку сучасного англійського мовознавства.

Раніше словотвір розглядався як розділ граматики, який існував поряд з морфологією та синтаксисом, або як частина морфології, або як окрема наука, яка тісно пов'язана з граматикою та лексикологією. На сьогодні словотвір є окремою галуззю дослідження теоретиків й практиків мовознавства.

Зв'язки словотвору із лексикологією, морфологією, граматикою є взаємозалежними. Насамперед, словотвір тісно пов'язаний з лексикологією. Зв'язок словотвору з лексикологією прямий і безпосередній: саме лексичні одиниці мови з точки зору їх морфемного складу, структури і спо-

собів деривації (тобто словотворення) і є конкретним предметом власне словотвору. Крім того, історичний розвиток словникового складу, коли одні слова, що виражають застарілі поняття, відмирають, а інші слова на означення нових понять нашої дійсності з'являються, часто супроводжується зміною продуктивності певних засобів словотворення. До спільних питань словотвору й лексикології є питання принципів номінації в певній мові, формування певних лексико-семантичних розрядів слів, поповнення словникового складу мови лексичними одиницями.

Спільним об'єктом вивчення морфології та словотвору є принципи й закономірності вивчення будови слова.

Словотворення як явище поліфункціональне виконує декілька функцій, що знаходяться між собою у відношеннях ієрархічної залежності: утворення похідних, формування лексичного складу мови, утворення зв'язку між частинами мови і класифікаційно-пізнавальної діяльності людини.

Словотвір вивчає деривацію, тобто утворення нових слів з певним лексичним й семантичним значенням за допомогою продуктивних способів творення: афіксація (префіксація та суфіксація), конверсія, скорочення, основоскладання.

Афіксація є одним із найпоширеніших способів словотвору на даному етапі розвитку англійської мови. Варто зазначити, що афікси характерні властивості й ознаки: а) приєднуючись до продуктивної основи, афікс виражає певне значення; б) афікс повинен легко виокремлюватися як словотворчий елемент; в) афікс слугує для утворення нових слів від основ іншого походження; г) афікс має бути продуктивним [2; 3].

Префіксація є також одним із продуктивних способів словотвору, за допомогою якого змінюється лексичне значення слова. Модифікуючи лексичне значення слова, префікс рідко змінює граматичну характеристику слова в цілому, тому і просто слово, і його префікс – дериватив у більшості випадків належать до однієї частини мови, наприклад *abuse – disabuse*, *approve – disapprove*, *believe – disbelieve*, *understand – misunderstand*, *apply – misapply*.

Префіксація відіграє провідну роль й у специфіці творення нових медичних термінів, що зосереджує увагу на особливостях їх уживання у медичній сфері: *intracellular*, *intravenous*, *intramuscular*, *intrapleural*, *intraspinal*, *pernasal*, *percutaneous*, *postnatal*, *postoperative*, *preclinical*, *prenatal*.

Суфікси виконують функцію афіксальної морфеми, що знаходиться між коренем та закінченням і входять до складу основи: *reparative work*, *preventive measures*.

Суфікси можуть приєднуватися до кореня (*read – reader*, *dance – dancer*, *own – owner*), утворювати різні частини мови (*faith – faithful – faithfulness*, *prevention – preventive*, *pain – painful*, *danger – dangerous*, *tumor – tumoral*, *excess – excessive – excessiveness*).

За допомогою суфіксів утворюються нові слова з різним семантичним та стилістичним діапазоном: *painful – painless*; *thoughtful – thoughtless*, *harmful – harmless*.

Продуктивність суфіксального способу словотворення визначає той факт, що у мові для утворення певної частини мови сформувалася певна система суфіксів: іменникових, прикметникових та дієслівних. Наприклад: *banker*, *knower*, *producer*, *actress*, *vegetarian*; *poetic*, *political*, *married*, *manly*, *tiresome*, *juicy*, *childless*, *wakeful*; *intensify*, *dramatize*.

Суфікс видозмінює, уточнює значення кореня та всього слова, відносячи його до певної частини мови. Окрему групу складають суфікси, що служать для творення форм слова, тобто виконують не словотвірну, а граматичну роль. Наприклад, *wind – windy*, *sin – sinless*, *trust – trustful*.

Наступним продуктивним способом словотвору англійської мови є конверсія.

Нові слова можуть утворюватися шляхом переходу слів або окремих словоформ з однієї частини мови в іншу. Конверсія полягає в утворенні нової частини мови, при цьому змінюючи її лексичне та граматичне значення [3].

Також при конверсії є зміна семантики слова і його синтаксичної функції: *grin – «посмішка»*, *to grin – «посміхатися»*; *set – «комплект, група»*, *to set – «розміщувати, класти»*, *nurse – «няня»*, *to nurse – «нянчити, вигодовувати»*, *increase – «зростання»*, *to increase – «зростати, підвищувати»*. Конверсії інколи уникають слова, що набули якогось словотвірного афікса (особливо префікса), а також слова, які при зміні парадигматично-

го статусу виявляють семантичну невідповідність іншій частині мови. Конверсія є продуктивним способом творення дієслів. Наприклад, *release – to release*; *resort – to resort*, *rest – to rest*, *sound – to sound*, *strip – to strip*.

Конверсія має свої підвиди: реконверсія – мовне явище, коли одне із значень похідного за конверсією слова є джерелом утворення нового значення основи, від якого воно походить: *cable – to cable*, *hand – to hand*. Шляхом часткової конверсії від дієслівної основи утворюється іменник, але потім він входить до складу словосполучень з дієсловами *give*, *have*, *make*, *take*: *to have a bite*, *to take a look*, *to make a trip*; субстантивація прикметників – це процес словотвору, при якому прикметник набирає характерних ознак іменника.

Скорочення є порівняно новим способом творення нових слів й водночас продуктивним, який базується на втраті певної частини слова. Він є поширеним явищем як в розмовній мові, так і в офіційних стилях. У сучасній англійській мові скороченню підпорядковуються іменники, дієслова й прикметники.

Серед видів скорочень розрізняють: умляут (мутація голосних) – найпоширеніший різновид чергування голосних: *full – fill*; *tale – tell*; чергування наголосу в основному спостерігається у запозичених з романських мов словах, при цьому іменникова форма має наголос на першому складі, а дієслівна на другому складі: *'contact – con'tact*, *'conduct – con'duct*; зворотній словотвір – процес, в якому деривація нових слів відбувається шляхом втрати афікса існуючого прототипу, при цьому відбувається морфемне перетворення структури слова: *to baby-sit – baby-sitter*; звукова імітація є явище наслідування природних звуків: *to bang*, *to cluck*, *to toot*; римовані комбінації, які утворюються шляхом повторення однієї і тієї ж самої основи: *ask-ask*, *go-go*.

Основоскладення ґрунтується на складанні двох чи більше основ, з можливими подальшими змінами новоутвореного композита. Найактивнішим засобом утворення нового композита є складання двох або більше основ. Основними й продуктивними моделями продовжують залишатися моделі $N + N = N$; $A + N = N$. Наприклад, *sea + man = seaman*; *blue + bell = bluebell*, *home + body = homebody*, *neck + lace = necklace*, *goose + berry = gooseberry*, *high + way = highway*, *head + ache = headache*, *stomach + ache = stomachache*, *tooth + ache = toothache*, *day + light = daylight*, *tooth + brush = toothbrush*, *ear + ache = earache*.

Словоскладання є результатом об'єднання двох або більше основ і займає провідне місце у системі англійського словотвору. Показником об'єднання слів у одне поняття має бути зафіксований порядок слів, логічне змістове поєднання слів: *butterfingers*, *coldhearted*, *hardhearted*, *hotheaded*, *jawbone*, *kneecap*, *lifeboat*, *pineapple*, *sunglasses*, *windpipe*, *jawfall*. Як свідчать наведе-

ні приклади, основою словоскладання є іменники й прикметники, які зустрічаються як у медичній термінології, так і у інших стилях мовлення.

Типи зв'язків між компонентами (складних слів) в залежності від того, як поєднані між собою слова є субординативні й координативні. При субординативному зв'язку складні слова впливають на семантичне й стилічне значення іншого. Зв'язок координативних складних слів не впливає на значення іншого компонента слова. Субординативні складні слова перебувають у структурній і семантичній взаємозалежності. Останній компонент складного слова визначає граматичне й семантичне значення при субординативному зв'язку [1; 2]. Основну частину субординативних композитів складають прикметники: *bullet-shaped* – «кулеподібний»; *short-sighted* – «короткозорий», *stone-blind* – «сліпий, незрячий»; *seasick* – «той, хто страждає морською хворобою»; *open-minded* – «неупереджений»; *high-priced* – «дорогий; той, що коштує дорого»; *cold-blooded* – «безжалісний, жорсткий» [4; 6].

Словоскладання та суфіксація є одними з найпродуктивніших способів творення нових слів, які постійно привертають увагу як вітчизняних, так і зарубіжних лінгвістів, проте окремі аспекти словотвору, зокрема структурно-семантичні властивості складних та похідних слів та продуктивні моделі їх утворення ще не

знайшли свого повного висвітлення у лінгвістиці.

Отже, словниковий склад є активним процесом у розвитку лексики англійської мови, збагачення її ресурсів є творення нових слів. Словниковий склад англійської мови збагачується в основному за рахунок утворення нових слів. У сучасній англійській мові вирізняються основні способи словотворення: афіксація (суфіксація, префіксація), конверсія, основоскладання, словоскладання та скорочення.

Отже, афіксація, конверсія, скорочення, основоскладання є продуктивними способами творення нових слів у сучасній англійській мові та важливими засобами поповнення її словникового складу.

Література

1. Алефіренко Л.Б. Особливості словотвірної структури суфіксальних збірних іменників у сучасній англійській мові / Л. Б. Алефіренко // Англ. філологія: Проблеми лінгвістики, літературознавства, лінгводидактики: зб. наукових праць. – Полтава: Техсервіс, 2007. – С. 5-10.
2. Антрушина Г. Б. Лексикология английского языка / Г. Б. Антрушина, О. В. Афанасьева. – М.: Высшая школа, 1999. – 288 с.
3. Бортничук О. М. Словообразование в современном английском языке / О. М. Бортничук, И. В. Василенко, Л. П. Пастушенко. – К.: Наука, 2000. – 198 с.
4. New Webster's dictionary and thesaurus of the English language. – Dunbury: Lexicon Publ., 1993. – 788 p.
5. Rosemary Courtney. Longman Dictionary of Phrasal Verbs / Courtney Rosemary. – M., 1996. – 768 p.
6. Wakefield H. The Advanced Learner's Dictionary of Current English / H. Wakefield, E. Gatenby, A. Hornby. – Ldn., 1967. – 988 p.

Реферат

ПРОДУКТИВНЫЕ СПОСОБЫ ОБРАЗОВАНИЯ НОВЫХ СЛОВ В СОВРЕМЕННОМ АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Коваленко К. Г.

Ключевые слова: словообразование, аффиксация, основосложение, сокращение, словосложение, деривация.

В данном исследовании рассмотрены продуктивные способы образования новых слов в современном английском языке. Основное внимание уделено аффиксации, конверсии, основосложению, словосложению как главным способам образования новых слов.

Summary

PRODUCTIVE WAYS OF NEW WORDS FORMATION IN MODERN ENGLISH

Kovalenko K.H.

Key words: word-formation, affixation, compound words, abbreviation, derivation.

Introduction. Word building deals with derivation, formation of new words with lexical, grammatical, semantic meanings due to the productive ways such as affixation (prefixation, suffixation), conversion, abridgement, stemcomposition, word building. Much attention is paid to the investigations of foreign and native linguists in the field of word building. Objective is to detect and analyze productive ways of new words formation in modern English.

Materials and methods. It was used theoretical and practical basis of given results. It was used modern articles, textbooks, dictionaries, medical dictionaries which will help to find out the most productive ways of new words formation. Noun, adjective, verb stems and composites were taken in order to get new word due to affixation (prefixation, suffixation), conversion, abridgement and others.

Results. An analysis of this linguistic question showed productive results. Affixation (prefixation, suffixation) is one of the most productive ways of new words formation in modern English. Due to prefixation such specific new medical terms as intracellular, intravenous, intramuscular, percutaneous, postnatal and others are formed, which enrich lexical component of the English medical language. It was determined lexical component of English has its own suffixes' system which helps to form new words with different semantic and grammatical meanings such as –er, –ic, –less, –ful, –al, –y: reader, poetic, useless, fruitful, political.

A linguistic process that assigns an already existing word to a new word class (part of speech) or syntactic category. This process is also known as zero derivation. Conversion is particularly common in English because the basic form of nouns and verbs is identical in many cases. It is usually impossible in languages with grammatical genders, declensions or conjugations.

An abridgement is relatively new way of new words formation in modern English. It is wide spread phenomenon in conversational speech and official styles. Nouns, verbs and adjectives are subject to an

abridgement.

Composition is the way of wordbuilding when a word is formed by joining two or more stems to form one word (head + ache = headache, jaw+ bone = jawbone). The structural unity of a compound word depends on the unity of stress; semantic unity; unity of morphological and syntactical functioning. Compounds are written sometimes as one word (sunglasses), sometimes as two hyphenated words (life-threatening), and sometimes as two separate words (football stadium).

Conclusions. Lexical component of the language is an active process in the development of lexis of English. Lexical component of the English language is enriched by new words formation. Affixation (prefixation, suffixation), conversion, abridgement, stemcomposition, word building are the most productive ways of new words formation in modern English. These productive ways of new words formation are important and necessary components to renew semantic, lexical and grammatical meanings of each word.

Огляди літератури

УДК 616.12 – 008.331.1 + 616.379 – 008.64] – 056.52 – 092:612.018

Амбросова Т.М.

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: АДИПОКІНОВА ТЕОРІЯ ПАТОГЕНЕЗУ

Харківський національний медичний університет

В статті наведено основні теорії розвитку метаболічного синдрому – глюкоцентрична, ліпоцентрична та адипокінова. Розглянуті основні компоненти метаболічного синдрому з позицій патогенетичних механізмів. Висвітлено роль дисфункції адипокінів у формуванні артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, дисліпідемії.

Ключові слова: метаболічний синдром, адипокіни, патогенез

Артеріальна гіпертензія (АГ) є фактором ризику прогресування та формування серцево-судинних ускладнень через формування патологічних механізмів, пов'язаних з ушкодженням та дисфункцією ендотелію судин, формуванням інсулінорезистентності (ІР), активацією прозапальних реакцій, порушеннями коагуляційного каскаду, який призводить до протромботичного стану, що є основою патологічних процесів, відповідальних за прогресування атеросклерозу та підвищення кардіоваскулярного ризику [1–3]. В Україні у 2011 році кількість дорослих, які мають хвороби системи кровообігу, склала близько 26,1 млн осіб, тобто 57,5% населення, із них працездатного віку – 9,6 млн осіб. У структурі захворювань системи кровообігу найбільш поширена АГ – 47,1% [4].

Ситуація ускладнюється тим, що серед пацієнтів з АГ у 50–75% відзначається супутнє ожиріння. Асоціація цих патологічних станів є "порочним колом", у якому кожний компонент є взаємообтяжувальним відносно іншого, що сприяє прогресуванню цих захворювань.

З огляду на виразність метаболічних порушень при ожирінні його відносять до хвороб порушеного обміну. Ожиріння проявляється позитивним енергетичним балансом, що розвивається під впливом ферментних, нервових і гормональних факторів. Зокрема, при збільшенні надлишкової маси тіла підвищується функція інсулярного апарату підшлункової залози, знижується соматотропна, тиреотропна й збільшується секреція кортизолу. Порушення механізмів регуляції метаболічних процесів при ожирінні супроводжується характерними змінами жирової тканини, залежно від яких ожиріння підрозділя-

ється на гіперпластичне, що проявляється збільшенням кількості адипоцитів і виникає в ранньому дитячому віці або генетично детерміноване спадковістю, і гіпертрофічне, що розвивається в дорослому віці й характеризується збільшенням розміру адипоцитів. Ожиріння як пандемія пов'язане з формуванням саме останнього, що пов'язано з аліментарним харчовим фактором і становить до 75% випадків [5].

Для гіпертрофованих адипоцитів характерно більше споживання глюкози і її окислювання, при цьому збільшення швидкості гліколізу сприяє посиленню утворення α -гліцерофосфату. Поряд із цим великі жирові клітини відрізняються підвищеним ліпогенезом. Базальна швидкість синтезу жирних кислот із глюкози, пов'язана з активацією ліполітичних ферментів, зростає в кілька разів. Гіпертрофія адипоцитів супроводжується зниженням чутливості жирової тканини до інсуліну, розвитком ІР, пов'язаної або зі зменшенням рецепторів до інсуліну на поверхні адипоцитів або з реакціями, які виникають у клітині після з'єднання цього гормону з рецептором. Активація ліпопротеїніпаз у гіпертрофованих адипоцитах сприяє надходженню тригліцеридів у жирове депо й може потенціювати гіперфагію, тобто сприяти прогресуванню ожиріння.

На сучасному етапі епідеміологічних та клінічних досліджень дані свідчать про те, що адипозна тканина може розглядатися як фактор активної ендокринної регуляції, це пов'язано з секрецією різних гормонів, факторів росту та адипокінів [6].

Увага вчених прикута до гормоноподібних речовин – адипокінів (adipose derived hormones), саме вони можуть стати додатковими ланками в

ланцюжі патогенезу порушень вуглеводного і ліпідного обмінів, які призводять до розвитку кардіоваскулярних захворювань, інсулінорезистентності (ІР), ожиріння. Проте незважаючи на численні дослідження, дані про роль адипокінів залишаються досить суперечливими.

Жирову тканину більше не розглядають як інертне сховище певних речовин, баласт організму. Нові дані представляють її як ендокринний і паракринний елемент, здатний впливати на інші органи і системи [7]. Ці властивості жирової тканини відрізняються залежно від морфології самих адипоцитів і їх локалізації. Вісцеральний жир (оментальні або мезентеріальні адипоцити) набагато активніший в ендокринологічному плані, ніж підшкірний [8, 9].

При надмірній масі тіла та ожирінні відбувається не тільки проліферація і гіпертрофія адипоцитів, а й інфільтрація жирової тканини макрофагами з розвитком хронічного системного запалення, що саме визначає зміни метаболічної активності адипоцитів [10].

Існує теорія, що фактори ризику атеросклерозу є наслідком єдиного комплексу ендокринно-метаболічних порушень (АО, АГ, атерогенна дисліпідемія), об'єднуючим механізмом яких є зниження чутливості тканин до інсуліну, тобто синдром ІР.

Ожиріння тісно пов'язано з порушеннями обміну речовин, а також із формуванням ІР та компенсаторної гіперінсулінемії. Патогенез ІР при ожирінні має гетерогенний характер, відмічають його зв'язок зі статевими, генетичними, віковими, гормональними та чинниками зовнішнього впливу тощо. У формуванні ІР при ожирінні важливу роль відіграє жирова тканина, що синтезує адипокіни, ефекти яких впливають на формування дисметаболічних процесів, оксидативного стресу, що веде до порушень серцево-судинної системи.

ФНП-α порушує сигнали інсуліну в жировій тканині та скелетній мускулатурі, що сприяє формуванню ІР та компенсаторної гіперінсулінемії й може розглядатися раннім маркером ЦД 2 типу.

Також дослідники демонструють зв'язок підвищеного рівня ІЛ-6 із формуванням ІР і розглядають його прогностичним маркером ЦД 2 типу. Дана точка зору обумовлена тим, що рівень ІЛ-6 прямо пропорційний ступеню ожиріння та зниженню чутливості тканин до інсуліну, а зменшення маси тіла супроводжується суттєвим зниженням концентрації ІЛ-6 у плазмі та жировій тканині.

Дискутується питання про первинність ІР та ожиріння. Останнє може бути першопричиною ІР, і навпаки, ІР може сприяти формуванню ожиріння. Важливу роль у розвитку ожиріння відіграють активність центральної нервової системи, нейрогуморальних систем гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, діяльність залоз внутрішньої секреції, гормони вісцеральної жирової

тканини.

Після встановлення ендокринологічної активності жирової тканини, основних позицій гіпоталамо-гіпофізарної теорії й ролі лептину ліпоцентрична теорія трансформувалась в адипокінову [11, 12], згідно з якою не зміни енергетичного субстрату перебудови адипоцитів, а вплив на організм сигнальних молекул, що виробляються ліпоцитами, є основою формування дисметаболічних порушень [13], компонентів МС, які є взаємообтяженими "порочними" ланками патологічного процесу.

Гіперсекреція адипокінів, що супроводжує АГ – головна патофізіологічна ознака порушень метаболізму в осіб з ожирінням [14, 15].

Накопичений теоретичний, експериментальний та клінічний матеріал щодо ролі адипокінів у патогенетичних механізмах формування сумарного кардіоваскулярного ризику у хворих на АГ, асоційовану з ожирінням, становить вагомий науковий інтерес із точки зору можливості впливу на ці патологічні процеси за допомогою консервативної терапії. А вивчення терапевтичного потенціалу антигіпертензивних препаратів на вуглеводний, ліпідний та адипокіновий профілі дозволить позитивно впливати на формування загального кардіоваскулярного ризику та впливати на кінцеві точки загальної серцево-судинної смертності та кардіоваскулярних ускладнень.

Сам термін "адипоцитокіни" (adipo – жир; cyto – клітина; kinos – рух) деякі вчені вважають не правомірним, адже цитокіном називається речовина, яка тим або іншим чином впливає на імунну систему і запалення. З цієї точки зору недоречно розглядати резистин, лептин і адипонектин як цитокіни, оскільки їх імуномодельюючий вплив не доведений. Тому колізія полягає в тому, що на сьогодні необхідні подальші дослідження в цій галузі для розмежування гормонів і цитокінів. У зв'язку з цим був запропонований ширший термін "adipose derived hormones" – адипопродуковані гормони, або адипокіни, яких на сьогодні налічується понад 100, і цей перелік зростає відповідно до наукових розробок.

За участю в модуляції активності інсуліну адипокіни умовно поділяють на дві групи. Першою є інсуліносенситайзери, які посилюють чутливість тканин до інсуліну і до яких відносять лептин, адипонектин, інсуліноподібний фактор росту-1, другу складають антагоністи інсуліну, до яких відносять ФНП-α, ІЛ-6 та резистин.

Поєднання АГ та ожиріння насамперед асоціюється з таким поняттям як метаболічний синдром (МС). Формування МС генетично детерміноване, кожен його компонент може бути первинною причиною в патогенезі, від генетичної схильності до порушень будь-якого обміну. Генетичні дослідження підтверджують високий рівень кореляції між ІР та поліморфізмом ІЛ-6. Деякі автори вважають, що ІЛ-6-індукована резистентність до інсуліну в скелетних м'язах зумовлена накопиченням у клітинах метаболітів

жирних кислот і дефектами в ланцюгу передачі сигналу від інсулінового рецептора до генетичного апарату клітин. Жирні кислоти блокують інгібуючий ефект інсуліну, сприяють збільшенню продукції глюкози печінкою, збільшення їх рівня сповільнює метаболізм інсуліну в печінці, обумовлюючи тим самим гіперглікемію та гіперінсулінемію.

Важливу роль у регуляції енергетичного гомеостазу та механізмів, відповідальних за збереження чутливості тканин до інсуліну, виконує адипонектин, синтез якого активно пов'язаний з інсуліном. За нормальних умов адипонектин стимулює окислення жирних кислот, знижує рівень тригліцеридів, поліпшує метаболізм глюкози завдяки покращенню чутливості тканин до інсуліну. Активно вивчається специфічність дії адипонектину відносно посилення чутливості тканин до інсуліну.

При застосуванні різних схем лікування у хворих з ожирінням слід враховувати препарати, що покращують ліпідно-гормональний баланс жирової тканини у хворих із МС. Антагоністи рецепторів ангіотензину-II (АРА-II) можуть підвищувати рівень адипонектину. Також за даними багатоцентрових досліджень LIFE, HOPE, RENAAL, VALUE тощо, саме АРА-II доцільно включати до схем антигіпертензивної терапії хворих на АГ із супутнім ЦД 2 типу. Використання АРА-II надасть можливість контролювати формування та подальший розвиток метаболічних порушень, попередити ризик фатальних і нефатальних серцево-судинних захворювань та ускладнень.

Метаболічний синдром – це кластер таких патологічних станів як АГ, абдомінальне ожиріння, порушення вуглеводного обміну (інсулінорезистентність, ЦД 2 типу, гіперглікемія, порушення толерантності до глюкози), дисліпідемія (гіпертригліцеридемія, гіпоальфахолестеринемія).

Артеріальна гіпертензія. Одним з основних пускових механізмів формування та прогресування АГ є інсулінорезистентність (ІР) та компенсаторна гіперінсулінемія в сполученні з метаболічними порушеннями. Часта асоціація АГ та ожиріння може бути пов'язана як із випадковим поєднанням цих поширених факторів ризику, так і зі спільними патогенетичними каскадами. Основними механізмами, що призводять до підвищення рівня АТ при МС, є активація симпатоадреналової системи (підвищується серцевий викид, відбувається спазм периферичних судин і підвищується загальний периферичний судинний опір) і гіперволемія, обумовлена підвищенням реабсорбції іонів натрію та рідини у ниркових канальцях. Довготривала та неадекватно скоригована АГ сприяє погіршенню периферичного кровообігу, що призводить до зниження чутливості тканин до інсуліну і як наслідок компенсаторній гіперінсулінемії та ІР.

Абдомінальне ожиріння як інша складова МС є загальновизнаним фактором ризику розвитку

АГ, причому основна, тригерна роль відводиться абдомінальному типу розподілу жирової тканини. Доведений факт, що у пацієнтів незалежно від ступеня ожиріння або наявності надмірної маси тіла менший кардіоваскулярний ризик при гіноїдному ожирінні (жіночий, стегново-сідничний), та максимальний при андроїдному (чоловічий, центральний або абдомінальний тип).

Дисліпідемія. Саме абдомінальне ожиріння (АО) пов'язано з високим рівнем тригліцеридів (ТГ) та низьким рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у плазмі крові. Дисліпідемія супроводжується зростанням концентрації атерогенних ліпопротеїдів із великою молекулярною масою, що призводить до підвищення в'язкості крові, збільшення загального периферичного судинного опору та підтримує високі рівні АТ. В умовах гіперінсулінемії і зниження чутливості до інсуліну в жировій тканині, особливо вісцеральній, відбувається посилення ліполізу і збільшення доставки вільних жирних кислот у печінку, що веде до збільшення продукції холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), гіпертригліцеридемії і зниження вмісту ХС ЛПВЩ. Часте поєднання АГ і дисліпідемії пояснюють також безпосереднім впливом гіперхолестеринемії і дисліпопротеїнемії на тонус периферичних судин і, отже, і на рівень АТ. Існують вагомі докази ролі ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ у розвитку ендотеліальної дисфункції. ХС ЛПНЩ, що окислюються, беруть участь в утворенні з моноцитів/макрофагів пінистих клітин, що формують разом із ліпідами включеннями ядро атеросклеротичної бляшки.

Інсулінорезистентність (ІР) формується в результаті дефектів рецепторів до інсуліну, порушення транспорту глюкози у клітину на пострецепторному рівні і змін внутрішньоклітинного метаболізму глюкози. ІР розвивається у скелетних м'язах, жировій тканині та печінці. Зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну викликає гіперглікемію, у відповідь на це збільшується секреція інсуліну β -клітинами підшлункової залози, формується компенсаторна гіперінсулінемія. По мірі прогресування ІР виникає відносний дефіцит інсуліну, що підсилює гіперглікемію. У подальшому формується порушення толерантності до вуглеводів та цукровий діабет 2 типу, які розглядають як незалежні фактори ризику прогресування кардіocereбральних ускладнень, поширеність яких серед населення України є значною, що негативно впливає на якість життя.

Таким чином, усі компоненти МС є взаємообтяжувальними, мають спільні ланки патогенезу, впливають на формування та прогресування метаболічних порушень, що в подальшому призводить до маніфестації кардіоваскулярних захворювань. На сьогодні відомі шляхи корекції проявів МС, тобто гіпотетично ми можемо запобігти виникненню та/або розвитку даних захворювань, які є лідерами серед причин смертності

та інвалідизації населення. Початкові метаболічні розлади "безсимтомні" і виникають задовго до кінцевих точок прогресування МС (атеросклероз, інфаркт міокарда та церебральний інсульт), і тому в більшості випадків ігноруються пацієнтами і деякими лікарями. Разом із тим, прогнози науковців невтішні: якщо залишити дану проблему поза увагою, то через 10–20 років після формування МС можливо виникнення атеросклерозу, а ще через 10–20 років – інфаркту міокарда та церебрального інсульту.

Слід зазначити, що незважаючи на велику кількість робіт щодо створення прийнятних діагностичних критеріїв МС, загальноновизнаних біохімічних та клінічних критеріїв дотепер не існує. Загальноновизнаних та рекомендованих до застосування методичних рекомендацій стосовно діагностики та лікування хворих із МС в Україні не існує. Провідні фахівці активно дискутують питання класифікаційних підходів за трьома наведеними вище класифікаціями (ВООЗ, АТР III, IDF). Більшість авторів вважає, що критерії NCEP АТР III, 2001 найбільше відповідають вимогам клінічної практики, вони прості у використанні, їх можна застосовувати як робочі на рівні первинної ланки (дільничні терапевти), а також на етапі стаціонарного лікування. Разом із тим науковці частіше звертаються до критеріїв IDF, 2005 у зв'язку з тим, що в даній класифікації в основу діагностики МС запропоновано використовувати такий критерій, як АО. Доведено, що саме АО є незалежним фактором ризику кардіальної патології та найбільш щільно корелює з іншими складовими МС (показниками вуглеводного та ліпідного обміну, рівнем АТ). Відзначено також, що АО може мати місце навіть при нормальній масі тіла пацієнтів ($IMT < 25 \text{ кг/м}^2$), і при цьому не втрачати свого прогностичного значення.

У хворих із МС клінічні прояви серцево-судинних захворювань виникають дещо пізніше, а первинною ланкою формування кардіоваскулярної патології є ранні метаболічні порушення, верифікація яких базується на даних лабораторних досліджень вуглеводного та ліпідного обміну. Разом із тим, застосування додаткових клініко-лабораторних досліджень крові, наприклад, повний ліпідний спектр, визначення рівня інсуліну, індекс у ІР – НОМА, не завжди можливе. Тому більш уваги слід приділяти виявленню таких скринінгових показників, як АО, нестійка АГ, анамнестичні дані стосовно розвитку ЦД, АГ, ожиріння, інфаркту та інсульту у пацієнтів та їх родичів. Такий скринінг дозволить провести відбір групи пацієнтів із високим ризиком розвитку МС. Рання корекція метаболічних розладів, а саме поліпшення стилю життя, виконання дієтичних рекомендацій щодо зменшення маси тіла, відмова від тютюнопаління тощо може попередити або привести до зниження ризику прогресування серцево-судинних захворювань та їх ускладнень.

Наведені вище діагностичні критерії МС, запропоновані різними організаціями, мають суттєві відмінності стосовно як кількості компонентів МС, так і їх кількісного еквіваленту. Кількість компонентів у структурі МС постійно змінюється та доповнюється новими складовими, що, безумовно, поглиблює наші уявлення про патогенез цього синдрому. Однак це може призвести до ускладнень у діагностиці МС, що негативно вплине на виявлення пацієнтів з високим кардіометаболічним ризиком.

Сучасні уявлення про патогенез МС можливо представити з позицій трьох основних теорій – глюкоцентричної, ліпоцентричної, адипокінової, які в різні історичні періоди були основними патогенетично обґрунтованими.

Згідно з глюкоцентричною теорією в основі розвитку ЦД 2 типу та МС лежить ІР периферичних тканин та компенсаторна гіперінсулінемія, яка є наслідком ІР. Саме ІР сприяє формуванню додіабетичної гіперінсулінемії, яка є причиною глікірування білків та відповідних дисрегуляторних змін судин. Захват та окислення глюкози м'язами знижується, гальмуються процеси глюконеогенезу в печінці. Інші органи та тканини можуть стати селективно чутливими до біологічних ефектів інсуліну. Гіперінсулінемія сприяє проліферації гладком'язових клітин, дисфункції ендотелію, гіперактивації іонообмінного транспорту кальцію та натрію, ожирінню, гіперлептинемії. Ці ефекти є пусковими механізмами формування та прогресування інших компонентів МС.

Згідно з ліпоцентричною теорією, ключову роль у розвитку МС відіграє абдомінально-вісцеральна жирова тканина. Автори розглядають АО як головний та обов'язковий компонент МС, тому що саме АО найбільш тісно корелює з іншими компонентами МС.

За науковими даними, у 88% хворих з АО зустрічається ІР, незалежно від ступеня ожиріння, у той час як при гіноїдному типі ІР виявляють у 32% хворих і частіше при ожирінні 2–3 ступеня. Абдомінальний жир володіє значною метаболічною активністю та є головним джерелом ВЖК, секретує велику кількість адипокінів, які безпосередньо надходять у портальну систему та печінку. Абдомінальні ліпоцити ліполітично більш чутливі, це пов'язано з надмірною кількістю на їх поверхні β -адренорецепторів, у той час як у ліпоцитах іншої локалізації переважають α -адренорецептори.

Ліпоцентрична теорія пов'язана з тим, що з ліпоцитів під впливом на них ліпопротеїнової ліпази вивільняється надмірна кількість ВЖК. Ефективно інгібувати ліполіз інсуліну не дозволяє ІР. Надлишок ВЖК знижує чутливість печінки та інших тканин до інсуліну вторинно, насамперед внаслідок порушень у пострецепторній передачі інсулінового сигналу, що обумовлює порочне коло в патогенезі МС. При надлишку ВЖК у гепатоцитах формується надлишок ацил-

КоА, активується N-кінцева кіназа, порушується робота протеїнкінази С та пострецепторне фосфорилування тирозину в субстратах інсулінового рецептора IRIS-I IRIS-II, це призводить до посилення ліпогенезу. Таким чином, ВЖК у печінці підвищують продукцію ХС.

Кількість інсулінових рецепторів на еритроцити становить близько 40, на гепатоцитах та адипоцитах їх налічується 150–200 тис. При ожирінні ліпоцити накопичують жир та гіпертрофуються, а щільність інсулінових рецепторів на поверхні ліпоцита знижується. За принципом зворотного зв'язку це є сигналом до збільшення продукції інсуліну β-клітинами підшлункової залози. Ці механізми пояснюють закономірність – чим більше гіпертрофічне ожиріння, тим вище гіперінсулінемія. Збільшення розміру вісцеральних ліпоцитів сприяє створенню цитокінової "агресії" на гепатоцити та запускає механізми стеатозу печінки та дисліпідемії. Формується гіперліпопротеїдемія 4-го типу, відбувається посилений обмін ефірами ХС між ЛПДНЩ та ЛПВЩ за допомогою білка-транспортера ефірів ХС. Це призводить до зниження рівня ЛПВЩ, інші ЛП збагачуються ТР, середній розмір ЛПНЩ зменшується і зростає атерогенний потенціал крові.

За даними численних досліджень скорочення фракцій ХС у складі ЛПВЩ та зміни субфракційного складу саме ЛПВЩ на користь менш щільних подфракцій є головним, прогностично несприятливим фактором ризику атеросклерозу та ІХС.

Атерогенна дисліпідемія, гіперглікемія та гіперінсулінемія формує атеросклеротичне ураження судин, сприяє формуванню і/або прогресуванню АГ. Після встановлення ендокринологічної активності жирової тканини, основних позицій гіпоталамо-гіпофізарної теорії і ролі лептину ліпоцентрична теорія трансформувалась в адипокінову, згідно з якою не зміни енергетичного субстрата перебудови адипоцитів, а вплив на організм сигнальних молекул, що виробляються ліпоцитами, є основою формування дисметаболических порушень компонентів МС, які є взаємообтяженими "порочними" ланками патологічного процесу.

Література

1. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К.: Віпол, 2008. – 83 с.
2. Libby P. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice / P. Libby, R. Ridker // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – V. 48. – P. 33-46.
3. Eynatten M. Van Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease / M. Van Eynatten, A. Hamann, D. Twardella [et al.] // Clin. Chem. – 2006. – V. 52. – P. 853-859.
4. Динаміка стану здоров'я України та регіональні особливості (аналітично-статистичний посібник) / Під ред. В.М.Коваленка, В.М.Корнацького. – К., 2012, С. 63-75.
5. Spiegelman B. M. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture / B. M. Spiegelman, J. S. Flier // Cell. – 1996. – V. 87. – P. 377-389.
6. Schaffler A. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases / A. Schaffler, U. Muller-Ladner, J. Scholmerich, C. Buchler // Endocr. Rev. – 2006. – V. 27. – P. 449-467.
7. Ahima R. S. Adipose tissue as an endocrine organ / R. S. Ahima // Obesity. – 2006. – V. 14. – P. 242-249.
8. Trujillo M. E. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease / M. E. Trujillo, P. E. Scherer // Endocr. Rev. – 2006. – V. 27. – P. 762-778.
9. Wajchenberg B. L. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome / B. L. Wajchenberg, D. Giannella-Neto, M. da Silva, R. F. Santos // Horm. Metab. Res. – 2002. – V. 34. – P. 616-621.
10. Weisberg S. P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // J. Clin. Invest. – 2003. – V. 112. – P. 1796-1808.
11. Matsuzawa Y. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases / Y. Matsuzawa, I. Shimomura, S. Kihara, T. Funahashi // Horm. Res. – 2003. – V. 60. – P. 56-59.
12. Mertens I. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system / I. Mertens, L. F. Van Gaal // Obes. Rev. – 2002. – V. 3. – P. 85-101.
13. Vendrell J. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity / J. Vendrell, M. Broch, N. Vilarrasa [et al.] // Obes. Res. – 2004. – V. 12. – P. 962-971.
14. Patel J. V. Adiponectin and hypertension: a putative link between adipocyte function and atherosclerotic risk? / J. V. Patel, H. S. Lim, E. A. Hughes, G. Y. H. Lip // J. Human Hypertens. – 2007. – V. 21. – P. 1-4.
15. Sinaiko A. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence / A. Sinaiko, J. Steinberger, A. Moran [et al.] // Circulation. – 2005. – V. 111. – P. 1985-1991.
16. Alberti K. G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation / K. G. Alberti, P. Z. Zimmet // Diabet. Med. – 1998. – V. 15. – P. 539-553.
17. Executive summary of the third report of the National cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – V. 285. – P. 2486-2497.
18. Alberti K. G. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – V. 366. – P. 1059-1062.

Реферат

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: АДИПОКИНОВАЯ ТЕОРИЯ ПАТОГЕНЕЗА

Амбросова Т.М.

Ключевые слова: метаболический синдром, адипокины, патогенез

В статье приведены основные теории развития метаболического синдрома - глюкоцентричная, липоцентричная и адипокиновая. Рассмотрены основные компоненты метаболического синдрома с позиций патогенетических механизмов. Освещены роль дисфункции адипокины в формировании артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, дислипидемии.

Summary

ADIPOKINES IN METABOLIC SYNDROME: THEORY OF PATHOGENESIS

Ambrosova T.

Key words: metabolic syndrome, adipokines, pathogenesis

The article presents the current issues on comorbidities of metabolic syndrome as hypertension and obesity and highlights the major mechanisms initiating metabolic disorders in persons with hypertrophic visceral obesity. The basic concept of the activation of gluconeogenesis and lipogenesis in obesity has been shown. Metabolic abnormalities, arterial hypertension, obesity, and insulin resistance are considered to be associated with adipokines, substances produced by visceral adipose tissue. We have studied theoretical, experi-

mental and clinical data on the role of adipokines in the pathogenetic mechanisms resulting in the development of total cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and obesity. Correction of carbohydrate, lipid profile and adipokine with the metabolic neutrality of different groups of drugs may produce positive impact on the formation of common cardiovascular risk and contribute to the final point of the overall cardiovascular mortality and cardiovascular events.

A cluster of metabolic disorders, including hypertension, abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia and glucometabolic disorders is a risk factor for adverse cardiovascular events, the risk in the development of type 2 diabetes and in particular in the development of such complications as myocardial infarction, stroke, micro- and macroangiopathy that increases the overall cardiovascular mortality. All major components of the metabolic syndrome are mutually aggravating as they have a common pathogenesis and metabolic disturbances in the system leads to the launch of the cascade of pathological changes that contribute to the progression and worsening of metabolic syndrome components. Initial metabolic disorders of carbohydrate, lipid and adipokines metabolism are asymptomatic and appear for a long period before the progression of metabolic syndrome become apparent. Atherosclerosis, myocardial infarction and cerebral stroke in most cases are diagnosed during of progression of disease and may result in complications. And the possibility of early detection of metabolic disorders is promising for early correction and prevention of such manifestations of cardiometabolic diseases as hypertension, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus. The article presents the major historical theories on pathogenesis and pathophysiology of the metabolic syndrome: glucococentral, lipococentral and adipokinococentral theory.

The study of the metabolism of carbohydrates, lipids, in relation with the activity of adipokines will expand our understanding of the complex molecular mechanisms in the development of obesity, insulin resistance, and hypertension. The study of therapeutic effects produced by antihypertensive, lipid-lowering and glucose-lowering drugs in the treatment of metabolic syndrome opens new perspectives for scientific research in designing combined drugs that can eliminate the phenomenon of polypharmacy in the correction of metabolic syndrome.

УДК: 616.831-005.1-07:616.133.33-018.74-07

Бойків Н.Д.

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІУ В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРИХ РОЗЛАДІВ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

У статті висвітлено основні функції ендотелію та роль їх порушень у патогенезі гострих розладів мозкового кровообігу. Відомо, що ендотелій судин у фізіологічних умовах протидіє вазоспазму і внутрішньосудинному зсіданню крові. При гострих розладах мозкового кровообігу спостерігається структурне та функціональне ушкодження судинної стінки з порушенням вазодилаторних, антиагрегантних, антикоагулянтних властивостей ендотелію. Порушення тонусу судинної стінки та реологічних властивостей крові погіршують мікроциркуляцію навколо вогнища ураження, посилюючи ішемію. З іншого боку, у відповідь на ушкодження, ішемію та гіпоксію ендотелій здатний синтезувати чинники, які беруть участь у його регенерації. Розуміння цих складних механізмів дозволить вдосконалити діагностику та лікування інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, ендотелій.

Наукове дослідження є частиною комплексної наукової роботи "Ураження нервової системи різного генезу" (№ державної реєстрації: 0105U007862; шифр теми: ІН.26.02.0001.05).

За сучасними уявленнями ендотелій – це одношаровий пласт спеціалізованих клітин, котрий вистилає зсередини кровоносні, лімфатичні судини та камери серця [13]. Особливістю ендотелію церебральних капілярів є ущільнення міжклітинних контактів, дрібні інтрацелюлярні пори, та активний транспорт молекул, який потребує значних енергетичних затрат, що у сумі забезпечує можливість вибіркової проникності через гематоенцефалічний бар'єр [4]. Крім бар'єрної, функції ендотелію полягають в підтримці судинного тонусу і структури; регуляції про-, антикоагулянтних, фібринолітичних властивостей крові; регуляції адгезії лейкоцитів та тромбоцитів на своїй поверхні; продукції чинників, які сприяють росту судин і їх інгібіторів [3,4,13,15].

У фізіологічних умовах ендотеліальний ба-

ланс зсунутий у бік підтримки вазодилатації. Розслаблення гладком'язових клітин судинної стінки викликають простагліцин, ендотеліальний фактор гіперполяризації, С-пептид, адреномедулін. Проте найбільше значення у вазодилатації, відповідно до сучасних уявлень, надається оксиду азоту (NO) [4, 17].

NO утворюється шляхом окиснення L-аргініну за участю фермента NO-синтази (NOS), котра існує у вигляді трьох ізоформ – нейрональної (nNOS), ендотеліальної (eNOS) та індукційної (iNOS). nNOS та eNOS, так звані конститутивні синтази оксиду азоту, є ферментами зі стабільною активністю, та регулюють багато фізіологічних процесів [19]. Синтезований ендотеліальними клітинами оксид азоту пригнічує утворення ендотеліну-1, зменшує надмірні ефекти таких

судинозвужувальних факторів, як тромбосан А2, ангіотензин, а також опосередковує судинорозширювальні ефекти ендотеліальних вазодилаторів [17, 31, 34, 39]. Він виявляє сильну протизапальну дію: блокує стимульовану цитокинами експресію адгезивних молекул ендотелію (VCAM-I, Е-селектин) та хемотаксичних пептидів моноцитів, зменшує адгезію нейтрофілів і моноцитів, перетворення останніх у макрофаги [37, 38]. Окрім того, NO запобігає тромбоутворенню шляхом гальмування агрегації та адгезії тромбоцитів, експресії активуючого тромбоцити фактора [13, 34].

При впливі різноманітних пошкоджуючих чинників (механічних, інфекційних, метаболічних, імунокомплексних) здатність ендотелію синтезувати оксид азоту зменшується, тоді як утворення судинозвужуючих чинників зберігається або ж навіть збільшується, тобто формується стан, котрий визначається як дисфункція ендотелію [4, 13]. Ендотеліальну дисфункцію внаслідок порушення синтезу NO вважають однією з причин виникнення ішемічного інсульту [3, 7]. Дослідження патогенетична роль порушення продукції NO у виникненні вазоспазму та вторинної ішемії при субарахноїдальних крововиливах [11, 12, 44].

На відміну від конститутивних синтаз, iNOS експресується переважно макрофагами, індукуються прозапальними цитокинами, ендотоксинами і при несприятливих умовах може призводити до цитотоксичної гіперпродукції оксиду азоту [4]. Несприятливий вплив підвищеної активності iNOS виявляється при формуванні вогнища інфаркту в мозку. Реперфузія після часткової або повної ішемії головного мозку індукуює утворення надлишкових кількостей активних форм кисню, зокрема супероксиданіону, котрий легко вступає в реакцію з оксидом азоту, утворюючи токсичний пероксинітрит (ONOO^\cdot), що потенціює подальше пошкодження тканин [4]. Пік утворення супероксиданіону реєструється відразу після відновлення кровотоку в ішемізованій ділянці і утримується впродовж 2 годин. Пошкоджуюча дія на ендотелій судин виявляється у порушенні ендотеліальної відповіді на вплив високих концентрацій вуглекислого газу, продукції ендотеліальних факторів релаксації судинної стінки, підвищенні адгезивності тромбоцитів, зростанні проникності ендотелію та гематоенцефалічного бар'єру, руйнуванні ендотеліоцитів. Фаза реперфузійного пошкодження співпадає в часі з максимумом продукції супероксиданіону. Гіперпродукція оксиду азоту, в основному за рахунок підвищеної активності iNOS, та утворення його сполуки з активними формами кисню призводить до накопичення вільних радикалів і смерті клітин шляхом некрозу та апоптозу в ішемізованих тканинах мозку в гострий період розвитку ішемічного інсульту [1]. Також показано, що пригнічення iNOS у мишей з інтрацеребральною гематомою зменшує набряк мозку навколо зони крововиливу [22].

Ендотелій тісно пов'язаний із системою гемо-

васкулярного гомеостазу та значною мірою регулює її стабільність і, в першу чергу, активацію внутрішньосудинного зсідання. Цілісність ендотеліального покриву, його реактивність по відношенню до тромбоцитів, факторів зсідання є важливою умовою для нормального функціонування головних підрозділів системи гемостазу. Ендотелій має три рівні антиадгезивного захисту:

1. Перший підтримує нуклеотидаза, нечутлива до ацетилсаліцилової кислоти, екто-АДФ-аза, CD39. Ці білки інгібують первинну адгезію, а також АДФ-, колаген-арахідон-індуковану агрегацію тромбоцитів.

2. Другий рівень – це система ейкозаноїдів – простагландинів E2 і E12, котрі здійснюють антитромбоцитарну функцію шляхом збільшення цАМФ і зниження концентрації вільного кальцію в цитоплазмі тромбоцитів.

3. Третій рівень – система оксиду азоту.

Антикоагулянтна функція ендотелію здійснюється шляхом експресії на його поверхні тромбомодуліну, котрий здатний зв'язувати тромбін. При цьому тромбін активує протеїн C, який разом із протеїном S розщеплює фактори Va і VIIIa, таким чином пригнічуючи зсідання крові. Синтез активаторів та інгібіторів плазміногену забезпечує фібринолітичну активність ендотелію. У відповідь на стимуляцію (прозапальними цитокинами, ендотоксинами, тромбіном, гістаміном, гіпоксією, вільними радикалами кисню) ендотеліоцити відповідають активацією та зміною скерованості впливу на гемостаз, появою прокоагулянтних властивостей за рахунок наступних механізмів: звільнюється фактор Віллебранда з тілець Вейбла-Паллада; на ендотеліальних клітинах знижується кількість тромбомодуліну; ендотеліоцити експресують на своїй поверхні тканинний фактор; ендотеліальні клітини секретують інгібітор активатора плазміногену; змінюється фосфоліпідний склад зовнішньої поверхні мембрани ендотеліальних клітин та з'являються рецептори для ферментних комплексів коагуляційного каскаду; ендотеліальні клітини синтезують ряд додаткових показників, що беруть участь у коагуляційному гемостазі, у тому числі індукований гіпоксією активатор фактора X [8].

На різних стадіях мікроциркуляторно-клітинного каскаду при інсультах спостерігаються зміни як функціональні стану ендотелію, так і його структурне ушкодження (розрив, коагуляційний некроз) зі збільшенням проникності базальної мембрани, трансендотеліальних контактів для лейкоцитів та рідини на фоні пригнічення абсорбції. Це призводить до дисфункції гематоенцефалічного бар'єру, формування цитотоксичного набряку глії, посилення тромботичних і оксидантних реакцій, загибелі життєво важливих нейронів та збільшення вогнища ураження [3, 10, 48]. Унаслідок набряку мозку та виникнення вогнища некрозу тканин при ішемічному і геморагічному інсультах спостерігається надходження в кров тканинного фактора та інших активних

субстанцій, що володіють прокоагулянтними властивостями.

За проведеними дослідженнями, у 57 % хворих на ішемічний інсульт спостерігається гіпер агрегація тромбоцитів, що призводить до реологічних порушень крові, підвищуючи її в'язкість, погіршення церебральної мікроциркуляції [6, 49]. Виявлено підвищення вмісту фактора Віллебранда при ішемічних інсультах, що вказує на патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції та зростання адгезивної активності тромбоцитів у розвитку цієї патології [26]. Ще одним чинником, який свідчить про структурне ушкодження ендотелію в гострому періоді інсультів, є збільшення вмісту тромбомодуліну в крові [28]. Досліджено, що при атеротромботичному та кардіоемболічному типах ішемічного інсульту різко збільшена концентрація тромбоксану А2, активований судинно-тромбоцитарний гемостаз, підвищений вміст комплексів тромбін-антитромбін III, D-димерів [9, 20, 49]. Зміни первинного та вторинного гемостазу спостерігаються й при лакунарному інсульті, хоча за рахунок компенсаторних можливостей фібринолітичної ланки ці порушення виникають локально й швидко нейтралізуються [2, 16]. Порушення в системі гемостазу з ознаками гіперкоагуляції та дисфункції фібринолітичної ланки виявлено при геморагічному інсульті [2, 6]. Підчас патологоанатомічного обстеження при ішемічному інсульті часто виявляються тромби в церебральних артеріях, при геморагічному інсульті – ознаки внутрішньосудинного зсідання крові (претромби, фібринові тромби, агрегація тромбоцитів, еритроцитів) [2, 6].

Однією з найважливіших функцій ендотелію є участь у реорганізації судинного русла шляхом синтезу активаторів та інгібіторів росту судин [15]. Ендотелій продукує такі вазоактивні молекули, як оксид азоту, фактор росту ендотелію судин (VEGF), фактор росту фібробластів (FGFb), котрі адаптують судини до рівня локальної гемоциркуляції [24, 32, 35].

У нормі в дорослих людей ендотелій і гладком'язові клітини судин є мітотично неактивними. Однак, під впливом патологічних умов, таких як ішемія, гіпоксія, запалення, чутливі до гіпоксії фактори підвищують транскрипцію генів еритропоетину, VEGF, FGF, ендотеліну-1, NO-синтази, що забезпечують адаптацію клітин до зниженого надходження кисню, стимулюючи ангіогенез [14, 25]. Зважаючи на патогенетичну роль гіпоксії при інсультах, проводяться дослідження механізмів ангіогенезу при даній патології. На думку деяких авторів, головні ефекти факторів росту судин у період розвитку ішемії та постішемічної реабілітації пов'язані з їх участю в компенсаторному ангіогенезі й відновленні колатеральної судинної мережі [15, 30].

За останні десятиліття отримано дані, згідно яких процес ангіогенезу в фізіологічних умовах проходить кілька основних етапів. Спочатку, під впливом ангіогенних факторів, послаблюються

міжклітинні контакти, активуються ендотеліальні клітини, які знаходяться в стані спокою [5, 14]. Після цього ендотеліоцити починають синтезувати ферменти, у тому числі матриксні металопротеази (MMP), катепсину та активатори плазміногену, котрі руйнують базальну мембрану. Зокрема, FGFb, VEGF посилюють експресію активаторів плазміногену урокіназного і тканинного типу, у такий спосіб активуючи фібринолітичну ланку та беручи участь у механізмах зсідання крові [21, 46]. Унаслідок розщеплення білків позаклітинного матриксу утворюються їх фрагменти, що мають як про- так і антиангіогенну активність. Лізис білків позаклітинного матриксу регулюється інгібіторами протеаз (інгібітори активатора плазміногену). Послаблення контактів між ендотеліальними клітинами і руйнування базальної мембрани сприяє наступній міграції ендотеліоцитів, що опосередковується молекулами адгезії та інтегрини. У подальшому ендотеліоцити активно проліферують, формуючи трубчасті структури, які в подальшому перетворюються в зрілі кровоносні судини. Мікросудини об'єднуються в загальну мережу, через котру кров та поживні речовини починають надходити до тканин, клітини яких секретували ангіогенні фактори [15, 18].

Після виникнення інсульту процеси неоваскуляризації найбільш інтенсивно реалізуються в зоні ішемічної "напівтіні". Виявлено, що кількість перицитів (клітини, які беруть участь у рості та регенерації судинної стінки), збільшується навколо вогнища інфаркту через кілька годин після початку інсульту. Через 30-48 годин виявляється проліферація ендотеліоцитів [2].

Серед багатьох факторів росту, які беруть участь у регуляції ангіогенезу, найбільш важливими стимуляторами цього процесу при інсультах є представники сімейства FGF, судинний ендотеліальний фактор росту, фактор росту гепатоцитів, трансформуючий фактор росту β , ангіопоетини 1 і 2. Експериментально виявлено зростання VEGF, FGFb, ангіопоетину-1 навколо зони інфаркту вже в перші години після початку захворювання [40]. Роль цих чинників в ангіогенезі доведена шляхом їх екзогенного введення в мозок щурів. Зокрема, при внутрішньовенному введенні VEGF, у зоні пенумбри цей цитокін збільшується прогресивно з другої по 14 добу. При цьому поява нових судин фіксується вже з сьомого дня після початку інсульту. Проліферація ендотелію доводиться виявленням підвищеного в чотири рази рівня антигену фактора Віллебранда, котрий є специфічним маркером ендотеліоцитів [47]. Щодо фактора росту фібробластів, досліджено його тісну взаємодію з VEGF. При цьому вважається, що якщо VEGF стимулює проліферацію ангіобластів, FGF забезпечує їх виживання [36].

При геморагічному інсульті виявлено високий вміст VEGF і FGF у субдуральній і субарахноїдальній гематомі та виражену активацію мРНК

ангіопетину 1 і 2 навколо неї [41]. Поява нових судин навколо гематоми у тварин відзначається на сьому добу [23].

Відкрито й інші цитопротекторні впливи факторів росту. VEGF може виступати в ролі фактора виживання клітин шляхом пригнічення апоптозу. Механізм такої дії полягає в його впливі на експресію фібронектину, активацію PI-3K/Akt/Bcl-2-залежного сигнального шляху [29]. Рядом авторів наводяться дані про стимуляцію факторами росту не тільки ангіогенезу, але й нейрогенезу, шляхом посилення міграції, розмноження та виживання нейронів [27]. Нейропротекторна дія VEGF підтверджується даними, згідно яких місцеве введення в головний мозок щурів сприяло зменшенню розміру інфаркту [43].

Проте, окрім позитивних ефектів ендотеліальних факторів, котрі беруть участь в ангіогенезі, в окремих наукових роботах виявлено й ряд негативних, котрі можуть ускладнити перебіг захворювання при гострих порушеннях мозкового кровообігу.

VEGF здатний підвищувати проникність судин. За результатами експериментальних досліджень виявлено, що рання активація VEGF (до години часу від перших проявів ішемії) суттєво збільшує проникність гематоенцефалічного бар'єру безпосередньо або шляхом стимуляції продукції оксиду азоту, сприяючи виникненню набряку мозку та збільшуючи розмір вогнища ураження. У контрлатеральній півкулі ніяких порушень не відзначається, що свідчить про те, що VEGF виявляє свій ефект тільки в зоні ішемії [45].

При субдуральній гематомі в щурів максимальний набряк мозку відзначають на другу добу, що на думку деяких дослідників пов'язано з фактором росту ендотелію судин та молекулами адгезії, котрі зростають в межах 72 годин від початку захворювання [42].

Дуже важливим фактором у механізмах ангіогенезу є руйнування базальної мембрани. Цей комплексний утвір, котрий підтримує нейроваскулярний гемостаз, складається з колагену IV типу, сульфату гепарину, протеоглікану, ламініну та фібронектину [8]. Перераховані компоненти деградації мембрани вивільняються під впливом таких протеаз, як активатор плазміногену, матриксні металопротеази. Дані останніх досліджень продемонстрували, що в період із другої по 24 годину після розвитку ішемії, під впливом VEGF у головному мозку активуються матриксні металопротеази MMP-2 та MMP-9, що призводить до первинних церебральних геморагій, порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру, постішемічних реперфузійних геморагій [21, 33].

Література

1. Близнюк Д. В. Сучасний погляд на проблему ішемічного інсульту / Д. В. Близнюк // Галицький лікарський вісник. – 2007. – № 3. – С. 108-110.

2. Верещагин Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гуслевская. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
3. Волошин П. В. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции / П. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Загородняя // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 15-20.
4. Головченко Ю. И. Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Украинский химиотерапевтический журнал. – 2008. – № 1-2. – С. 22-28.
5. Гривенников И. А. Эмбриональные стволовые клетки и проблема направленной дифференцировки / И. А. Гривенников // Успехи биологической химии. – 2008. – № 48. – С. 181-220.
6. Грицай Н. Н. Коагулопатии при острой цереброваскулярной патологии / Н. Н. Грицай // Здоров'я України. – 2008. – № 7/1. – С. 20-26.
7. Грицай Н. Н. Роль сосудистой стенки в регуляции перекисного окисления липидов, физиологической антиоксидантной системы и микроциркуляторного гемостаза у больных с ишемической болезнью мозга / Н. Н. Грицай, В. П. Мищенко, Е. В. Мищенко // Экспериментальная клиничная медицина. – 2003. – № 1. – С. 47-49.
8. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. – М.: "Трида", 2005. – 227 с.
9. Дубенко О. Е. Состояние системы гемостаза при кардиоэмболическом инсульте / О. Е. Дубенко // Украинский медицинский часопис. – 2000. – № 5. – С. 92-94.
10. Загородняя А. Н. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии / А. Н. Загородняя, В. А. Малахов // Украинский медицинский часопис. – 2006. – № 2. – С. 32-39.
11. Зозуля Ю. А. Динамика метаболитов оксида азота в цереброспинальной жидкости при субарахноидальном кровоизлиянии и вазоспазме / Ю. А. Зозуля, Л. Н. Сенько, О. А. Цимейко // Кровообіг та гемостаз – 2003. – № 2. – С. 65-72.
12. Карпюк В. Б. Лабораторный мониторинг состояния нитрооксидергической вазорелаксации при субарахноидальном кровоизлиянии / В. Б. Карпюк, Ю. С. Черняк, М. Г. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 5. – С. 16-18.
13. Корж А. Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия / А. Н. Корж // Международный медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 130-134.
14. Кругляков П. В. Стволовые клетки дифференцированных тканей взрослого организма / П. В. Кругляков, И. Б. Соколова, Д. Г. Попытцев // Цитология. – 2008. – № 7. – С. 557-567.
15. Куприянов В. В. Образование, рост и развитие кровеносных сосудов / В. В. Куприянов, В. А. Мионов. – М.: Медицина, 1993. – 218 с.
16. Максимова М. Ю. Гемореология и гемостаз в остром периоде лакунарного инсульта / М. Ю. Максимова, З. А. Суслина, В. Г. Ионова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – № 12. – С. 4-7.
17. Марков Х. М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система / Х. М. Марков // Успехи физиологических наук. – 2001. – № 32. – С. 49-65.
18. Рубина К. А. Резидентные клетки-предшественники в сердце и регенерация миокарда / К. А. Рубина, В. С. Мелихова, Е. В. Парфенова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – № 1. – С. 29-35.
19. Титов В. Н. Оксид азота в реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Основы единения эндотелия и гладкомышечных клеток в паракринной регуляции метаболизма / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 2. – С. 23-39.
20. Stehling F. Acute changes of coagulation and fibrinolysis parameters after experimental thromboembolic stroke and thrombolytic therapy / F. Stehling, R. Weber, A. Ozelik [et al.] // Neuroscience Letters. – 2008. – V. 441, №1. – P. 39-43.
21. Adibhatla R. M. Tissue plasminogen activator (tPA) and matrix metalloproteinases in the pathogenesis of stroke: therapeutic strategies / R. M. Adibhatla, J. F. Hatcher // CSN & Neurological Disorders. – 2008. – V. 7, № 3. – P. 243-253.
22. Kim D. W. Decreased brain edema after collagenase-induced intracerebral hemorrhage in mice lacking the inducible nitric oxide synthase gene / D. W. Kim, S. H. Im, J. Y. Kim [et al.] // Journal Neurosurgery. – 2009. – V. 111, № 5. – P. 995-1000.
23. Zhang Z. Q. Effect of qi-tonifying and stasis-eliminating therapy on expression of vascular endothelial growth factor and its receptors Flt-1, Flk-1 in the brain of intracerebral hemorrhagic rats / Z. Q. Zhang, T. Tang, J. K. Luo [et al.] // Chinese journal of integrative medicine. – 2007. – V. 13, № 4. – P. 285-290.
24. Lennmyr F. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (Flt-1 and Flk-1) following permanent and transient occlusion of the middle cerebral artery in the rat / F. Lennmyr, K. A. Ata, K. Funa [et al.] // Journal Neuropathology and Experimental Neurology. – 1998. – V. 57, № 9. – P. 874-882.

25. Eyries M. Modulation of growth factor gene expression in vascular cells by oxidative stress / M. Eyries, T. Collins, L. M. Khachigian // *Endothelium*. – 2004. – V. 11, № 2. – P. 133-139.
26. Iskra T. Hemostatic markers of endothelial injury in ischaemic stroke caused by large or small vessel disease / T. Iskra, W. Turaj, A. Slowik [et al.] // *Polski merkuriusz lekarski*. – 2006. – V. 21, № 125. – P. 429-433.
27. Jin K. Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat / K. Jin // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2001. – V. 98, № 8. – P. 4710-4715.
28. Johansson L. Prospective study on soluble thrombomodulin and von Willebrand factor and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke / L. Johansson, J. H. Jansson, K. Nilsson // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2002. – V. 87, № 2. – P. 211-217.
29. Kumar P. MARK mediates gamma-irradiation-induced endothelial cell apoptosis, and vascular endothelial growth factor protects endothelial cell through the phosphoinositide 3-kinase-Akt-Bcl-2 pathway / P. Kumar, A. I. Miller, P. J. Polverini // *Journal Biology Chemistry*. – 2004. – V. 279. – P. 43352-43360.
30. Cao R. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF / R. Cao, E. Brakenhielm, C. Wahlestedt [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2001. – V. 98, № 11. – P. 6390-6395.
31. Marin J. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions / J. Marin, M. A. Rodrigues-Martinez // *Pharmacology & Therapeutics*. – 1997. – V. 75, № 2. – P. 111-134.
32. Marti H. H. Angiogenesis-a self-adapting principle in hypoxia / H. H. Marti // *EXS*. – 2005. – V. 94. – P. 163-180.
33. Lee C. Z. Matrix metalloproteinase-9 inhibition attenuates vascular endothelial growth factor-induced intracerebral hemorrhage / C. Z. Lee, Z. Xue, Y. Zhu [et al.] // *Stroke*. – 2007. – V. 38, № 9. – P. 2563-2568.
34. Moncada S. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide / S. Moncada, E.A. Higgs // *The FASEB Journal*. – 1995. – V. 9, № 13. – P. 1319-1330.
35. Mosnier L. O. The cytoprotective protein C pathway / L. O. Mosnier, B. V. Zlokovic, J. H. Griffin // *Blood*. – 2007. – V. 109, № 8. – P. 3161-3172.
36. Murakami M. Fibroblast growth factor regulation of neovascularization / M. Murakami, M. Simons // *Current Opinion in Hematology*. – 2008. – V. 15, № 3. – P. 215-220.
37. Dulak J. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular smooth muscle cells / J. Dulak, A. Dembinska-Kiec, I. Guevara [et al.] // *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2000. – V. 20, № 3. – P. 659-666.
38. Tsao P. S. Nitric oxide modulates monocyte chemotactic protein 1 / P. S. Tsao, B. Wang, R. Buitrago [et al.] // *Circulation*. – 1997. – № 96. – P. 934-940.
39. Palmer T. D. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis / T. D. Palmer, A. R. Willhoite, F. H. Gage // *Journal of Comparative Neurology*. – 2000. – V. 425, № 4. – P. 479-494.
40. Rosenstein J. M. Patterns of brain angiogenesis after vascular endothelial growth factor administration in vitro and in vivo / J. M. Rosenstein, N. Mani, W. F. Silverman [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 1998. – V. 95, № 12. – P. 7086-7091.
41. Hong H. J. Role of angiogenic growth factors and inflammatory cytokine on recurrence of chronic subdural hematoma / H. J. Hong, Y. J. Kim, H. J. Yi [et al.] // *Journal Neurosurgery*. – 2009. – V. 71, № 2. – P. 161-165.
42. Miller C. A. Role of vascular mitogens in subarachnoid hemorrhage-associated cerebral vasculopathy / C. A. Miller, F. W. Lombard, C. T. Wu [et al.] // *Neurocrit Care*. – 2006. – V. 5, № 3. – P. 215-221.
43. Svensson B. Vascular endothelial growth factor protects cultured rat hippocampal neurons against hypoxic injury via an antiapoptotic, caspase-independent mechanism / B. Svensson // *Journal Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2002. – V. 22, № 11. – P. 1170-1175.
44. Berra L. V. The role of constitutive and inducible nitric oxide synthase in the human brain after subarachnoid hemorrhage / L. V. Berra, De Prati A. Carcereri, H. Suzuki [et al.] // *Journal Neurosurgery Sciences*. – 2007. – V. 51, № 1. – P. 1-9.
45. Zhang Z. G. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain / Z. G. Zhang, L. Zhang, Q. Jiang [et al.] // *Journal Clinical Investigation*. – 2000. – V. 106, № 7. – P. 829-838.
46. Ratel D. VEGF increases the fibrinolytic activity of endothelial cells within fibrin matrices: involvement of VEGFR-2, tissue type plasminogen activator and matrix metalloproteinases / D. Ratel, S. Mithouli, E. Beaulieu [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2007. – V. 121, № 2. – P. 203-212.
47. Yunjuan S. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia / S. Yunjuan, J. Kunlin, X. Lin [et al.] // *Journal Clinical Investigation*. – 2003. – V. 111, № 12. – P. 1843-1851.
48. Xi G. Pathophysiology of brain edema formation / G. Xi, R. F. Keep, J. T. Hoff // *Neurosurgery Clinics of North America*. – 2002. – V. 13, № 3. – P. 371-383.
49. Zeller J. A. Circulating platelets show increased activation in patients with acute cerebral ischemia / J. A. Zeller, D. Tschoepe, C. Kessler // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 1999. – V. 81, № 3. – P. 373-377.

Реферат

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ РАССТРОЙСТВ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Бойків Н.Д.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, эндотелий.

В статье отражены основные функции эндотелия и роль их нарушений в патогенезе острых расстройств мозгового кровообращения. Известно, что эндотелий сосудов в физиологических условиях противодействует вазоспазму и внутрисосудистому свертыванию крови. При острых расстройствах мозгового кровообращения наблюдается структурное и функциональное повреждение сосудистой стенки с нарушением вазодилататорных, антиагрегантных, антикоагулянтных свойств эндотелия. Нарушения тонуса сосудистой стенки и реологических свойств крови ухудшают микроциркуляцию вокруг очага поражения, усиливая ишемию. С другой стороны, в ответ на повреждение, ишемию и гипоксию эндотелий способен синтезировать факторы, которые принимают участие в его регенерации. Понимание этих сложных механизмов позволит усовершенствовать диагностику и лечение инсульта.

Summary

THE ROLE OF ENDOTHELIUM IN PATHOGENESIS OF ACUTE CEREBRAL CIRCULATION

Boykiv N.D.

Keywords: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, endothelium.

This article focuses on the basic functions of the endothelium and the role of their abnormalities in the pathogenesis of the acute cerebral circulation disorders.

Endothelial functions are to maintain vascular tone and structure; regulate pro- and anticoagulant, fibrinolytic properties of blood; regulate the adhesion of leukocytes and platelets on its surface; generate the factors promoting the growth of blood vessels and their inhibitors.

According to the modern views the most important role in vasodilatation is taken by the nitric oxide (NO). When exposed to various damaging factors the ability of endothelium to synthesize the nitric oxide is reduced, while the formation of vasoconstrictive factors persists or even increases that is the state which is defined as endothelial dysfunction is being formed. Endothelial dysfunction due to abnormality of NO synthesis is considered one of the causes of ischemic stroke; the pathogenetic role of abnormality of NO production in the occurrence of vasospasm and secondary ischemia in subarachnoid hemorrhages has been investigated.

On the other hand, the hyperproduction of nitric oxide due to increased activity of iNOS and formation of its compounds with active oxygen forms leads to the accumulation of free radicals and cell death through necrosis and apoptosis in ischemic brain tissue in the acute phase of ischemic stroke development, contributes to brain edema in mice with intracerebral hematoma.

An important function of endothelium is the regulation of pro- and anticoagulant, and fibrinolytic properties of blood. With the damaged endothelium and bare subendothelial structures the permeability of its basal membrane increases, the vascular-platelet hemostasis is activated and the stimulated endothelial cells develop the procoagulant potential. All this entails the changes in the rheological properties of blood, impaired microcirculation and enhanced effects of ischemia and hypoxia in the tissues. It has been found out that hemorheological and hemostatic alterations take place in all pathogenic subtypes of ischemic stroke, as well as in patients with hemorrhagic stroke.

One of the most important functions of the endothelium is its involvement in the reorganization of the bloodstream through the synthesis of activators and inhibitors of the growth of blood vessels. Naturally endothelium and smooth muscular cells of vessels are mitotically inactive in adults. However, under the influence of pathological conditions such as ischemia, hypoxia, inflammation the transcription of erythropoietin genes, vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), endothelin-1, NO synthase, ensuring the adaptation of cells to low oxygen by stimulating angiogenesis is increased. Taken into account the pathogenic role of hypoxia in strokes, the mechanisms of angiogenesis under this pathological condition are being studied.

According to some authors, the positive effects of vessel growth factors during ischemia development and postischemic rehabilitation are associated with their participation in compensatory angiogenesis and recovery of collateral vasculature. A number of authors provides data that growth factors stimulate not only angiogenesis but also neurogenesis by means of increasing migration, reproduction and survival of neurons.

However, besides the positive effects of angiogenic endothelial factors, some scientific papers point to a series of adverse effects that may complicate the course of disease in acute cerebrovascular accidents. In particular, under certain conditions, activation of VEGF synthesis may contribute to inadequate permeability of the hematoencephalic barrier, development of cerebral edema, primary cerebral hemorrhages, postischemic reperfusion hemorrhage.

УДК 616.24-002+615

Вахненко А.В.

ПЕРСПЕКТИВА ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ОКСИДУ АЗОТУ У ВИДИХУВАНОМУ ПОВІТРІ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У статті відображені сучасні уявлення про біологічну роль оксиду азоту, клінічної значущості визначення його рівня у видихуваному повітрі для діагностики та моніторингу алергічного запалення дихальних шляхів. Дослідження останніх років свідчать про найважливішу біологічну роль молекул оксиду азоту, які виступають в організмі тварин і людини в якості медіатора. У даний час визначення вмісту оксиду азоту у видихуваному повітрі вважають найбільш раннім і достовірним маркером запалення дихальних шляхів. До того ж сама процедура вимірювання рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі є неінвазивною, безпечною, легко відтворюється у пацієнтів будь-якого віку і не вимагає великих матеріальних витрат. Все це змушує з іще більшою увагою поставитися до з'ясування клінічної значущості визначення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі в пульмонології.

Ключові слова: оксид азоту, захворювання бронхолегеневої системи, комплаєнс, бронхорозширюючий нейротрансмітер.

У статті відображені сучасні уявлення про біологічну роль оксиду азоту, клінічної значущості визначення його рівня у видихуваному повітрі для діагностики та моніторингу алергічного запалення дихальних шляхів. Особливе місце відводиться визначенню рівня видихуваного оксиду азоту в якості неінвазивного, простого і надійного способу контролю активності бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень, оцінці ефективності різних способів терапії цих захворювань. Висвітлюються питання вдосконалення та стандартизації самого методу дослідження, трактування одержуваних даних в зіставленні з клінічними проявами. Дослідження останніх років свідчать про найважливішу біоло-

гічну роль молекул оксиду азоту (NO), виступаючих в організмі тварин і людини в якості медіатора. Оксид азоту – летючий газ, з'єднання азоту з киснем, яке виявляється у повітрі в концентрації від 1 до 600 ppb (1 ppb – одна частинка газу на мільярд частинок повітря). Хоча емпірично донаторами оксиду азоту користуються в медицині вже понад століття (з 1879 р. використовувався нітрогліцерин для лікування стенокардії), тільки в останнє десятиліття стали яснішими механізми участі цього з'єднання у багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесах в більшості систем організму: серцево-судинній (регуляція тонуусу і структури судин, антитромботична дія), дихальній (бронхорозширююча дія), нервовій

(участь у регуляції тонуусу гладких м'язів судин, бронхів, травної та сечостатевої систем, можливий медіатор функції пам'яті і больовій рецепції), імунній (регуляція запалення та імунного захисту) [1, 2, 3]. Сучасна історія дослідження оксиду азоту в медицині починається з відкриття ендотеліального розслаблюючого фактора, який продукується інтактним ендотелієм для розслаблення судинної стінки у відповідь на дію ацетилхоліну [4]. Подальші дослідження виявили, що ферменти – NO-синтетази – присутні у багатьох клітинах організму: ендотелії, нейронах, міоцитах судин, в скелетних м'язах, міокарді, тромбоцитах, фібробластах, імунних клітинах, нейтрофілах, тучних клітинах, гепатоцитах. У 1998 р. група вчених (F. Robert, R. Furchgott, L. Ignarro, F. Murad) була удостоєна Нобелівської премії в області медицини і фізіології за відкриття основних властивостей оксиду азоту. У легеневій системі оксид азоту утворюється в клітинах ендотелію артерій і вен, нейронах неадренергічної нехолінергічної інгібуючої нервової системи, епітеліоцитах, макрофагах, нейтрофілах [2]. У 1991 р. оксид азоту був виявлений у видихуваному повітрі у тварин і здорових людей [3, 4]. Потім за допомогою хемілюмінесценції було виявлено підвищений вміст цього з'єднання у видихуваному повітрі у пацієнтів з бронхіальною астмою [5] і бронхоектатичною хворобою [6], причому джерелом оксиду азоту були нижні відділи респіраторного тракту [7], а його рівень знижувався при використанні кортикостероїдів і не змінювався при використанні b2-агоністів [8]. Що наштовхнуло на думку використовувати неінвазивний спосіб визначення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі для діагностики та моніторингу активності зазначених захворювань респіраторного тракту, оцінки протизапального ефекту інгаляційних лікарських препаратів [9]. Ендогенний оксид азоту утворюється з амінокислоти аргініну за допомогою NO-синтетази, яка існує в трьох ізоформах. Дві конститутивні ізоформи синтетази знаходяться в ендотеліальних клітинах і в нейронах, вони активуються при збільшенні концентрації внутрішньоклітинного кальцію (зазвичай у відповідь на фізіологічні стимули). Третя ізоформа є індукційною, вона починає синтезуватися в деяких типах клітин у відповідь на присутність прозапальних цитокінів та ендотоксину, причому ця індукція блокується кортикостероїдами. Всі три ізоформи були виявлені в респіраторному тракті людини [2, 3, 4]. Є відомості про генетичну гетерогенність рівня NO-синтетаз, що, ймовірно, необхідно враховувати при інтерпретації результатів вимірювання видихуваного оксиду азоту [10, 11]. Оксид азоту виконує певну функцію у фізіологічних і патофізіологічних реакціях. Його високий вміст в навколоносових пазухах має захисне значення для слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, оскільки оксид азоту токсичний для бактерій, вірусів і паразитів. У нижніх відділах респіратор-

ного тракту оксид азоту може грати подібну роль, так як швидка експресія індукційної синтетази в епітеліоцитах може забезпечувати відповідь, механізм неспецифічного захисту респіраторного тракту. Так, в експерименті миші, які позбавлені гену цього виду синтетази, мали значимо велику сприйнятливість до інфекцій [3]. Хоча вважається, що ендогенний оксид азоту у людини є важливим бронхорозширюючим нейротрансмітером і потужним вазодилататором, його роль в регуляції бронхіальної прохідності і вентиляційно-перфузійних відносин потребує уточнення. Відомо, що після інгаляції причинно-значущого алергену виділення оксиду азоту під час ранньої фази відповіді у хворих на бронхіальну астму не змінюється, але прогресивно підвищується під час пізньої фази імунної відповіді. За відсутності реакції пізньої фази у пацієнтів не змінювався синтез оксиду азоту, що пояснюється необхідністю попередньої продукції NO-синтетази під впливом прозапальних цитокінів [12]. Особливий інтерес до оксиду азоту в даний час обумовлений тим, що він є одним з маркерів запалення дихальних шляхів. Рівень оксиду азоту у видихуваному повітрі високо корелює зі ступенем запальних змін, що дає можливість як диференціювати характер уражень, так і контролювати ефект проведеної терапії, прогнозувати і попереджати розвиток загострень. До того ж сама процедура вимірювання рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі є неінвазивною, безпечною, легко відтворюється у пацієнтів будь-якого віку і не вимагає великих матеріальних витрат. Крім цього методика не вимагає тривалого часу для аналізу отриманих результатів, що робить її особливо цінною в клінічній практиці [13, 14, 15]. Для дорослих використовується метод on-line (безпосереднє вимірювання рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі), що вимагає певної кооперації в діях пацієнта і лікаря для виконання дихальних маневрів [16]. Неоціненну допомогу може надати визначення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі при діагностиці бронхіальної астми. Численними дослідниками було доведено, що рівень оксиду азоту у видихуваному повітрі у пацієнтів з цим захворюванням значно перевищує такий у здорових людей, а також у пацієнтів з іншими захворюваннями респіраторного тракту [17]. Підвищена концентрація оксиду азоту у видихуваному повітрі може бути наслідком еозинофільної активації нижніх дихальних шляхів на тлі хронічного запалення, що доведено морфологічними дослідженнями [18]. Показано, що внаслідок протизапальної дії інгаляційної кортикостероїдної терапії відзначається значний регрес рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі [19]. У даний час визначення вмісту оксиду азоту у видихуваному повітрі вважають найбільш раннім і достовірним маркером запалення дихальних шляхів, що відкриває можливість використання його для підбору і моніторингу терапії, а також оцінки комплаєнсу [20, 21]. Оксид

азоту присутній у видихуваному повітрі у здорових досліджуваних, але його кількість зростає у безліч разів при розвитку запальних захворювань дихальних шляхів. У більшості випадків видихуваний оксид азоту вимірюється газоаналізаторами на основі методу хемілюмінесценції. При цьому у результаті реакції оксиду азоту з озonom, генеруємим аналізатором, утворюється молекула діоксиду азоту (NO_2) з високоенергетичним електроном, згодом що випускає фотон, реєстрований датчиком. Сучасні газові аналізатори здатні визначати концентрацію оксиду азоту менш 1 ppb, що достатньо для дослідження повітря, що видихається. У нормі найвища концентрація оксиду азоту виявляється у верхніх відділах респіраторного тракту (до 1000 ppb в носоглотці і навколоносових пазухах), найменша (близько 7 ppb) – в нижніх відділах дихальних шляхів (підтверджено при обстеженні пацієнтів з трахеостомою). У середньому, рівень оксиду азоту у видихуваному повітрі у здорових осіб коливається від 10 до 20 ppb при дотриманні стандартів вимірювань, рекомендованих американським торакальним суспільством (ATS) [9]. На величину видихуваного оксиду азоту впливає ряд факторів. Відзначено збільшення вмісту цього з'єднання у видихуваному повітрі при інфекціях верхніх дихальних шляхів, що може бути відображенням індукції NO-синтезу вірусом [2]. У здорових осіб прийом аргініну (субстрату для синтезу оксиду азоту) призводив до збільшення рівня видихуваного оксиду азоту. Але коливання вмісту аргініну у діті хворого не впливають на рівень оксиду азоту [3]. Фізичне навантаження впливає на рівень оксиду азоту комплексно: із збільшенням навантаження прогресуючи знижується рівень оксиду азоту, однак з урахуванням поправки на гіпервентиляцію навпаки відбувається зростання синтезу оксиду азоту [22, 23]. Гіпервентиляція в спокої також викликає збільшення вмісту видихається оксиду азоту, хоча і менше, ніж фізичне навантаження. Рівень оксиду азоту у видихуваному повітрі у жінок залежить від фази менструального циклу, досягаючи найбільшого значення в його середині [3]. У курців визначений більш низький рівень видихуваного оксиду азоту у порівнянні з некурцями, причому існує тісний зв'язок з кількістю випалених цигарок (гальмується синтез цього з'єднання за типом зворотного зв'язку, так як при палінні виділяється величезна кількість екзогенного оксиду азоту). Так як оксид азоту відіграє важливу роль у механізмах биття війок, гальмування його ендогенного утворення в респіраторному тракті може сприяти порушенню мукоциліарного кліренсу і підвищенню сприйнятливості до інфекції нижніх дихальних шляхів [4]. Багатьма дослідниками були виявлені загальні закономірності при різних патологічних станах дихальних шляхів, що впливають на вміст оксиду азоту у видихуваному повітрі. Так, його рівень знижується при легеневої гіпертензії, первинної циліарної дискіне-

зії, муковісцидозі, пневмонії, активному і пасивному палінні, бронхоспазмі, ВІЛ-інфекції, серповидно-клітинної анемії, після спірометричних маневрів, при вживанні кофеїну, алкоголю, при системній склеродермії з легеневою гіпертензією, прийомі кортикостероїдів [3, 4]. У той же час зростання рівня видихуваного оксиду азоту може відзначатися при бронхіальній астмі, фізичному навантаженні, затримці дихання, ГРВІ, загостренні бронхоектатичної хвороби, алергічному риніті, фіброзуючий альвеоліт, легеневого туберкульозу, реакції відторгнення легеневого трансплантату, саркоїдозі, системному червоному вовчаку з ураженням легень, хронічному бронхіті, в період перед овуляцією у дівчат, при цирозі печінки, синдромі обструктивного апное уві сні, при вживанні висококонцентрованої їжі [3, 4]. Відповідно до сучасних уявлень, у патогенезі бронхіальної астми основну роль відводять хронічному алергічному запаленню, яке обумовлює розвиток бронхоспазму внаслідок підвищення чутливості епітелію бронхів до алергенів і неспецифічних подразників [24]. При запаленні дихальних шляхів збільшується кількість активованих еозинофілів, тучних клітин і Т-лімфоцитів в тканинах дихальних шляхів, внаслідок чого розвиваються ушкодження епітелію, його набряк, підвищена секреція слизу і спазм гладкої мускулатури, що веде до клінічних проявів бронхіальної астми. Доведено, що хронічне алергічне запалення дихальних шляхів відіграє найважливішу роль у ремоделюванні слизової оболонки бронхів [25, 26]. Відомо, що у формуванні різних фаз імунної відповіді беруть участь різні типи клітин. Так, в ранню фазу запалення збільшується кількість нейтрофілів в дихальних шляхах, в пізню – Т-лімфоцитів і еозинофілів, що супроводжується збільшенням рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі. Передбачається, що антигеніндукована гіперчутливість дихальних шляхів пов'язана із збільшенням продукції оксиду азоту, можливо, в результаті активації індукцйбельної NO-синтази в клітинах епітелію і запального інфільтрату. Вважають, що оксид азоту підтримує бронхоконстрикцію при бронхоспазмі, прововану фізичним навантаженням [23]. Хоча підвищення рівня видихуваного оксиду азоту пов'язують з еозинофільною активністю [27], точна роль цього з'єднання у розвитку симптомів бронхіальної астми до кінця не визначена. Існують переконливі дані про пряму кореляцію рівня видихуваного оксиду азоту з іншими відомими маркерами запальних змін дихальних шляхів, отриманими при оцінці рівня еозинофілії периферичної крові, при вивченні еозинофілів харкотиння, при проведенні бронхоскопічної біопсії та аналізі бронхоальвеолярного лаважу, а також в результаті використання тестів на виявлення гіперреактивності дихальних шляхів після інгаляції бронхоконстрикторами (гістаміну, метахоліну) [28,29,30,31,32,33,34,35,36]. У порівнянні з більшістю з цих методів визначення рівня видихува-

ного оксиду азоту є значно безпечнішою, неінвазивною і добре переносимою процедурою [37]. До того ж доведено, що при бронхіальній астмі збільшення рівня видихуваного оксиду азоту є дуже раннім, чутливим і специфічним маркером запалення. За допомогою визначення рівня видихуваного оксиду азоту вдалося підтвердити високу протизапальну активність кортикостероїдів і відсутність такої у будь-яких β_2 -агоністів [31, 38]. Кортикостероїди інгібують індукцію NO-синтетази, приводячи до зменшення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі, що корелює зі зниженням бронхіальної гіперреактивності (тест PC20 з гістаміном) і кількості еозинофілів у мокротинні, наростанням бронхіальної прохідності (збільшення об'єму форсованого видиху за 1 с – ОФВ1) і клінічним поліпшенням. Протизапальна відповідь у вигляді зниження рівня видихуваного оксиду азоту є швидкою і дозозалежною [39, 40]. Широко обговорюються переваги терапії захворювань бронхолегеневої системи з вираженою бронхообструкцією комбінованими лікарськими засобами. Відомо, що додавання препаратів з групи пролонгованих β_2 -агоністів дозволяє знизити потребу в інгаляційних кортикостероїдах. Проте рівень видихуваного оксиду азоту, що відображає протизапальний ефект терапії, стає більш низьким при використанні інгаляційних кортикостероїдів, ніж при лікуванні комбінованими препаратами [41]. Ефективність іншої групи лікарських засобів антилейкотрієнів як протизапальних агентів для контролю перебігу захворювань бронхолегеневої системи з вираженою бронхообструкцією з пролонгованим ефектом (у порівнянні з кортикостероїдами) також була підтверджена зниженням рівня видихуваного оксиду азоту. При поєднанні застосування антилейкотрієнів з кортикостероїдними препаратами вдавалося домогтися більш значущого зниження рівня видихуваного оксиду азоту, ніж при використанні гормональної монотерапії [42, 43]. У початковій стадії знаходяться дослідження по застосуванню інгібіторів NO-синтетази з протизапальною метою у пацієнтів з бронхіальною астмою та обструктивним захворюванням легень [44]. Не вдалося виявити тісного зв'язку між тяжкістю перебігу бронхіальної астми і рівнем видихуваного оксиду азоту. Його зміст корелював з клінічними маркерами тяжкості захворювання (частота епізодів, необхідність використання β_2 -агоністів), але не з об'ємно-швидкісними показниками функції зовнішнього дихання. У той же час доведено, що якість життя пацієнтів із захворюваннями бронхолегеневої системи, у яких відзначалася виражена бронхообструкція, значно знижується в міру збільшення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі [33, 45, 46]. Вимірювання рівня видихуваного оксиду азоту може виявитися корисним для проведення диференційного діагнозу бронхіальної астми та інших захворювань бронхолегеневої системи. З високою ймовірністю (з чутливістю близько 80% і такою ж

специфічністю) підвищення рівня видихуваного оксиду азоту у поєднанні з позитивними тестами на бронхіальну гіперчутливість і зниженням ОФВ1 свідчить про наявність бронхіальної астми, що підтверджено в групах пацієнтів як з різними обструктивними захворюваннями легень, так і при станах, що супроводжуються хронічним кашлем [47, 48]. Хворі з хронічним кашлем потребують особливо ретельного обстеження, так як найбільш часті причини для хронічного кашлю – бронхіальна астма, хронічний бронхіт, палія, запальні захворювання носоглотки, гастроєзофагеальний рефлюкс – вимагають різної терапевтичної тактики. Серед цих пацієнтів хворі з високим рівнем видихуваного оксиду азоту, вірогідно, можуть бути віднесені до групи ризику за бронхіальною астмою і потребують поглибленого обстеження. При призначенні базисної терапії бронхіальної астми надзвичайно важливий комплаєнс. Відомо, що понад 90% пацієнтів на словах перебільшують реально використовувану дозу інгаляційних кортикостероїдів, що часто є причиною загострень бронхіальної астми. Виявлений тісний зв'язок між змістом видихуваного оксиду азоту у пацієнтів, які отримують інгаляційні кортикостероїди, і комплаєнсом [20]. За допомогою вимірювання рівня видихуваного оксиду азоту можливо реально оцінювати дотримання призначеної терапії і попереджати загострення бронхіальної астми. Профілактика загострень захворювань бронхолегеневої системи з вираженою бронхообструкцією – одна з основних цілей терапії цього захворювання. Найбільш важливо виявити початкові, попередні клінічні ознаки прийдешнього загострення і вчасно запобігти його. Доведено, що одним з найбільш ранніх маркерів є підвищення рівня видихуваного оксиду азоту [21, 49]. Вважають, що аналіз змісту даного з'єднання у видихуваному повітрі в якості показника ефективності протизапальної терапії може служити орієнтиром для підбору індивідуальних схем лікування. Деякі автори вказують, що рівень видихуваного оксиду азоту може підвищуватися задовго до появи симптомів, наприклад бронхіальної астми, що свідчить про субклінічний перебіг алергічного запалення дихальних шляхів. Крім того, у тій частині дорослих, які в дитинстві мали симптоми бронхіальної астми, підвищений рівень оксиду азоту у видихуваному повітрі в період клінічної ремісії є фактором ризику відновлення цього захворювання в інші періоди життя [50]. Підвищений рівень видихуваного оксиду азоту також був виявлений у пацієнтів з бронхоектатичною хворобою, причому його зміст було пов'язано з виразністю захворювання, що оцінюється за даними комп'ютерної томографії. Вважають, що підвищений рівень оксиду азоту при цьому стані може відображати поточне запалення в нижніх дихальних шляхах і використовуватися для моніторингу активності запального процесу [6]. Рівень видихуваного оксиду азоту значно знижується (до 56% норми) при му-

ковісцидозі, імовірно, в результаті зниженої продукції або підвищеного розпаду сполуки. На сьогоднішній день ці дані навіть запропоновано використовувати як маркер для тестування немовлят з підозрою на муковісцидоз [51, 52]. Вимірювання рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі допомагає діагностувати первинну циліарну дискінезію [13, 53, 54]. У пацієнтів із зазначеним станом у багато разів знижений рівень видихуваного оксиду азоту. Ці показники є високоспецифічними і можуть служити ідеальним скринінговим тестом для виявлення хворих з підозрою на первинну циліарну дискінезію. Причиною екстремально низького вироблення оксиду азоту може служити вроджений дефект індукційної NO-синтетази в епітеліальних клітинах. На закінчення слід підкреслити, що в даний час вимірювання рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі вважається одним з простих, надійних, неінвазивних і недорогих способів контролю за перебігом запалення дихальних шляхів. Дане дослідження дозволяє часто не тільки верифікувати діагноз, а й здійснювати індивідуальний підбір необхідної терапії, контролювати виконання лікарських рекомендацій і прогнозувати загострення. Це відкриває нові можливості в боротьбі з такими важкими недугами, як бронхіальна астма, первинна циліарна дискінезія, муковісцидоз та інші захворювання бронхолегеневої системи. Слід підкреслити, що, незважаючи на всі переваги, визначення оксиду азоту у видихуваному повітрі поки не зайняло міцного місця в ряді інших методик, що використовуються в пульмонології, так як залишається ще безліч нез'ясованих питань, що стосуються як вдосконалення та стандартизації самого методу дослідження, так і трактування одержуваних даних в зіставленні з клінічними проявами. Більше того, в літературі більшість публікацій містять інформацію про визначення оксиду азоту у видихуваному повітрі у дорослих пацієнтів [1, 2, 3, 4], і лише поодинокі роботи стосуються дітей [55]. Все це змушує з іще більшою увагою поставитися до з'ясування клінічної значущості визначення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі в пульмонології.

Література

1. Kharitonov S.A. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations / S.A. Kharitonov, K. Alving, P.J. Barnes // *Eur Respir J.* – 1997. – №10. – P. 1683-1693.
2. Kharitonov S.A. Exhaled nitric oxide: a marker of airway inflammation? / S.A. Kharitonov, P.J. Barnes // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 1996. – №9. – P. 542-548.
3. Харитонов С.А. Окись азота (NO) в выдыхаемом воздухе: новый тест в пульмонологии / С.А. Харитонов, П.Дж. Барнс, А.Г. Чучалин // *Пульмонология.* – 1997. – №7. – С. 7-13.
4. Вознесенский Н.А. Окись азота и легкие / Н.А. Вознесенский, А.Г. Чучалин, Н.С. Антонов // *Пульмонология.* – 1998. – №8(2). – С. 7-10.
5. Alving K. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics / K. Alving, E. Weitzberg, T. Higenbottam // *Eur Respir J.* – 1993. – №8. – P. 1368-1370.
6. Kharitonov S.A. Elevated levels of nitric oxide in bronchiectasis / S.A. Kharitonov, A.U. Wells, B.J. O'Connor // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1995. – №51. – P. 1889-1893.
7. Kharitonov S.A. Increased exhaled nitric oxide in asthma is mainly derived from the lower respiratory tract / S.A. Kharitonov, D.J. Evans, P.J. Barnes // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1996. – №53. – P. 1773-1780.
8. Yates D.H. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide / D.H. Yates, S.A. Kharitonov, R.A. Robbins // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1995. – №152. – P. 892-896.
9. American Thoracic Society Official Statement. Recommendations for standardized procedure for the on-line and off-line measurements of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children / *Am J Respir Crit Care Med.* – 1999. – №160. – P. 2104-2117.
10. Guo F.H. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-translational regulation of NO synthesis / F.H. Guo, S.A. Comhair, S. Zheng // *J Immunol.* – 2000. – №164. – P. 5970-5980.
11. Огородова Л.М. Полиморфизмы генов NO-синтазы и их ассоциация с бронхиальной астмой и патогенетическими признаками болезни у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский, И.В. Петрова; Под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. – М., 2004. – С. 144-147.
12. Kharitonov S.A. Allergen-induced late asthmatic are associated with elevation of exhaled nitric oxide / S.A. Kharitonov, D.J. Evans, P.J. Barnes // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1995. – №151(6). – P. 1894-1899.
13. Alving K. NO in clinical practice (NO monitoring in children) / K. Alving, E. Baraldi, P.J. Barnes [et al.] // *Aerocrine.* – 2003. – №1. – P. 80.
14. Baraldi E. Measurements of exhaled nitric oxide in children / E. Baraldi, de Jongste J.C. // *Eur Resp J.* – 2001. – №20. – P. 223-237.
15. Buchvald F. Feasibility and normal values of exhaled nitric oxide in healthy children and adolescents between 4-17 y. Measured with NIOX / F. Buchvald, E. Baraldi, B. Gaston // *World Asthma Meeting, Bangkok.* – 2004. – P. 1-23.
16. Franklin P.J. Measuring exhaled NO in infants during tidal breathing: methodological issues / P.J. Franklin, S.W. Turner, R.C. Mutch // *Pediatr Pulmol.* – 2004. – №37. – P. 24-30.
17. Franc T.L. Relation between exhaled nitric oxide and childhood asthma / T.L. Franc, A. Adisesh, A.C. Pickering // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998. – №158. – P. 1032-1036.
18. Strunk R.S. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children / R.S. Strunk, S.J. Szeffler, B.R. Phillips // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – №112. – P. 883-892.
19. Beck-Ripp J. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma / J. Beck-Ripp, M. Griesse, S. Arenz // *Eur Resp J.* – 2000. – №19. – P. 1015-1019.
20. Milgrom H. Noncompliance and treatment failure in children with asthma / H. Milgrom, B. Bender // *J Allergy Clin Immunol.* – 1996. – №98. – P. 1051-1057.
21. Jones S.L. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control / S.L. Jones, J. Kittelson, J.O. Cowan // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – №164. – P. 738-743.
22. Persson M.G. Endogenous nitric oxide in single exhalation, and the change during exercise / M.G. Persson, L.E. Gustafsson // *Am Rev Respir Dis.* – 1993. – №148. – P. 1210-1214.
23. Kanazawa H. Role of endogenous nitric oxide in exercise-induced airway narrowing in patients with bronchial asthma / H. Kanazawa, K. Hirata // *J Allergy Clin Immunol.* – 2000. – №106. – P. 1081-1087.
24. Научно-практическая программа: Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение, профилактика. – М., 2004. – С. 6-14.
25. Gabazza E.C. Role of nitric oxide in airway remodeling / E.C. Gabazza, O. Taguchi // *Clin Sci (Colch.)*. – 2002. – №98. – P. 291-294.
26. Mahut B. Both inflammation and remodeling influence nitric oxide output in children with refractory asthma / B. Mahut, C. Delclaux, I. Tillie-Loblong // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. – №113. – P. 252-256.
27. Warke T.J. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma / T.J. Warke, P.S. Fitch // *Thorax.* – 2002. – №57. – P. 383-387.
28. Franklin P.J. Exhaled NO and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and sputum in a community population of children / P.J. Franklin, S.W. Turner, P.N. Le Souef // *Thorax.* – 2003. – №58. – P. 1048-1052.
29. Olin A.C. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms / A.C. Olin, K. Alving, K. Toren // *Clin Exp Allergy.* – 2004. – №34. – P. 221-226.
30. Gronke L. The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease / L. Gronke, J. Robinson // *Clin Exp Allergy.* – 2002. – №32. – P. 57-63.
31. Payne D.N. Relationship between Exhaled Nitric Oxide and Mucosal Eosinophilic Inflammation in Children with Difficult Asthma after Treatment with Oral Prednisolone / D.N. Payne, J.M. Adcock // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – №164. – P. 376-381.

32. Leuppi J.D. Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitization, AHR, and respiratory symptoms / J.D. Leuppi, S.H. Downs, S.R. Downie // *Thorax*. – 2002. – №57. – P. 518-523.
33. Gronke L. A longitudinal study: correlation between patients with severe asthma and NO levels, sputum eosinophils, lung function and quality of life / L. Gronke, von Froreich K., K. Paasch // *Am J Resp Crit Care Med*. – 2002. – №165. – P. 813-821.
34. Malmberg L.P. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma / L.P. Malmberg, A.S. Pelconen, T. Haahtela // *Thorax*. – 2003. – №58. – P. 494-499.
35. Smith A.D. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide and conventional tests / A.D. Smith, J.O. Cowan, S. Filsell // *Am J Resp Crit Care Med*. – 2004. – №169. – P. 473-478.
36. Langley S.J. Relationship among pulmonary function, bronchial reactivity and exhaled nitric oxide in a large group of asthmatic patients / S.J. Langley, S. Goldthorpe, A. Custovic // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2003. – №91. P. 398-404.
37. Avital A. Exhaled nitric oxide and asthma in young children / A. Avital, N. Berkman, S. Godfrey // *Pediat Pulm*. – 2001. – №32. – P. 308-313.
38. Shin H.W. Airway diffusing capacity of NO and steroid therapy in asthma / H.W. Shin, C.M. Rose-Gottson, D.M. Cooper // *J Appl Physiol*. – 2004. – №96. – P. 65-75.
39. Kharitonov S.A. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma / S.A. Kharitonov, L.E. Donnelly, P. Montuschi // *Thorax*. – 2002. – №57. – P. 889-896.
40. Buchvald F. Heterogeneity of FeNo response in inhaled steroid in asthmatic children / F. Buchvald, H. Eiberg, H. Bisgaard // *Clin Exp Allergy*. – 2003. – №33. – P. 1735-1740.
41. Currie G.P. Effects of fluticasone plus salmeterol versus twice the dose of fluticasone in asthmatic patients / G.P. Currie, C.E. Bates, D.K. Lee // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2003. – №59. – P. 11-15.
42. Chiro L. Effect of montelukast added to inhaled corticosteroids on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children / L. Chiro, S. Zancanato, O. Rampon // *Eur Respir J*. – 2002. – №20. – P. 630-634.
43. Sandrini A. Effect of montelukast on exhaled nitric oxide and nonvolatile markers of inflammation in mild asthma / A. Sandrini, I.M. Ferreira, C. Gutierrez // *Chest*. – 2003. – №124. – P. 1334-1340.
44. Hansel T.T. A selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase inhibits exhaled breath nitric oxide in healthy volunteers and asthmatics / T.T. Hansel, S.A. Kharitonov, L.E. Donnelly // *FASEB J*. – 2003. – №17. – P. 1298-1300.
45. Sippel J.M. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma / J.M. Sippel, W.E. Holden, S.A. Tilles // *J Allergy Clin Immunol*. – 2000. – №106. – P. 645-650.
46. Covar R.A. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma / R.A. Covar, S.J. Szefer, R.J. Martin // *J Pediat*. – 2003. – №142. – P. 469-475.
47. Chatkin I.M. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough / I.M. Chatkin, K. Ansarin, P.E. Silkoff // *Am J Resp Crit Care Med*. – 1999. – №159. – P. 1810-1813.
48. Nogami H. Exhaled nitric oxide as a simple assessment of airway hyperresponsiveness in bronchial asthma and chronic cough patients / H. Nogami, S. Shoji, S. Nishima // *J Asthma*. – 2003. – №40. – P. 653-659.
49. Green R.H. Asthma exacerbation and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial / R.H. Green, C.E. Brightling, S. McKenna // *Lancet*. – 2002. – №360. – P. 1715-1721.
50. van der Toorn L.M. Airway inflammation in present during clinical remission of atopic asthma / L.M. van der Toorn, J.B. Prins, S.E. Overbeek // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2001. – №164. – P. 2107-2113.
51. Elphick H.E. Exhaled NO is reduced in infants with cystic fibrosis / H.E. Elphick, E.A. Demonceaux, S. Ritson // *Thorax*. – 2001. – №56. – P. 151-152.
52. Wooldridge J.L. NO pathway in CF and non-CF children / J.L. Wooldridge, G.H. Deutsch, M.K. Sontag // *Pediat Pulmonol*. – 2004. – №37. – P. 338-350.
53. Karadag B. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with ciliary dyskinesia / B. Karadag, A.J. James, E. Gultekin // *Eur Resp J*. – 1999. – №13. – P. 1402-1405.
54. Ляпунов А.В. Биологические маркеры аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей / А.В. Ляпунов, И.И. Балаболкин, И.Е. Смирнов // *Рос. аллергол. журн*. – 2004. – №1. – С. 10-16.
55. Noone P.G. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features / P.G. Noone, M.W. Leigh, A. Sannuti // *Am J Resp Crit Care Med*. – 2004. – №169. – P. 459-467.

Реферат

ПЕРСПЕКТИВА ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ
Вахненко А.В.

Ключевые слова: оксид азота, заболевания бронхолегочной системы, комплаенс, бронхорасширяющий нейротрансмиттер.

В статье отражены современные представления о биологической роли оксида азота, клинической значимости определения его уровня в выдыхаемом воздухе для диагностики и мониторинга аллергического воспаления дыхательных путей. Исследования последних лет свидетельствуют о важной биологической роли молекул оксида азота, выступающих в организме животных и человека в качестве медиатора. В настоящее время определение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе считают наиболее ранним и достоверным маркером воспаления дыхательных путей. К тому же сама процедура измерения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе является неинвазивной, безопасной, легко воспроизводимой у пациентов любого возраста и не требующей больших материальных затрат. Все это заставляет с еще большим вниманием отнестись к выяснению клинической значимости определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе в пульмонологии.

Summary

PERSPECTIVES OF NITRIC OXIDE DETERMINATION IN EXHALED AIR FOR LUNG DISEASES

Vakhnenko A.V.

Keywords: nitric oxide, bronchopulmonary disease, compliance, bronhodilator neurotransmitter.

The article reflects the current understanding of the biological role of nitric oxide, the clinical significance of determining its level in exhaled breath for the diagnosis and monitoring of allergic airway inflammation. Recent studies suggest an important biological role of nitric oxide molecules that act in the body of animals and humans as a mediator. Nitric oxide performs important functions in physiological and pathophysiological reactions. Its high content in paranasal sinuses is important for the protective mucous membranes and upper respiratory tract, as nitric oxide is toxic for bacteria, viruses and parasites. In the lower regions of the respiratory tract nitric oxide provides a mechanism for the protection of non-specific respiratory tract. It is believed that endogenous nitric oxide in humans is an important neurotransmitter and bronhodilator powerful vasodilator, its role in the regulation of bronchial obstruction and ventilation-perfusion relationships is not entirely clear. The particular interest to the nitrogen oxide being chosen because of it is one of the markers of airway inflammation. It is proved that the level of nitric oxide in exhaled breath of patients with diseases of the bronchopulmonary system greatly exceeds in comparison with healthy people. Increased concentration of nitric oxide in exhaled air may be caused by eosinophil activation in lower respiratory tract with chronic inflamma-

tion that was demonstrated during morphological investigations. An increase in the content of the compound of the exhaled air at the upper respiratory tract infections, which may be a reflection of NO-synthetase induction by viruses. Moreover physical load affects nitric oxide complex: increases progressively reduced levels of nitric oxide, however, adjusted for growth are contrary hyperventilation nitric oxide synthesis. Nitric oxide plays an important role in the mechanisms of cilia, the inhibition of its endogenous production in the respiratory tract may contribute to disruption of mucociliary clearance and increased susceptibility to infections of the lower respiratory tract. Due to the anti-inflammatory action of inhaled corticosteroid therapy has been substantial regression of the level of nitric oxide in exhaled air. Currently, determination of nitric oxide in exhaled air is considered the most early and reliable marker of airway inflammation, which opens up the possibility of using it for the selection and monitoring of therapy and assessment of compliance determination. Invaluable assistance in clinical practice have to determine the level of nitric oxide in exhaled air in the diagnosis of bronchial asthma. Identified common patterns in various pathological conditions of the airways, affecting the content of nitric oxide in exhaled air. The level of nitrous oxide in exhaled air is highly correlated with the degree of inflammatory changes which enables a differentiated lesions and monitoring the effect of therapy, to predict and prevent the development of relapse. In addition, the procedure of measuring the level of nitric oxide in exhaled breath is non-invasive, safe, easily reproducible in patients of any age and does not require high material costs. This method requires a long time for the analysis of the results, which makes it particularly valuable in clinical practice. It should be emphasized that, despite all the advantages, the determination of nitric oxide in exhaled air is not well positioned in a number of other techniques used in pulmonology, as there are still many unresolved questions relating to both the improvement and standardization of the method of investigation and treatment of the data in relation to the clinical manifestations. All of this leads to even pay more attention to the elucidation of the clinical significance of determining the level of nitric oxide in exhaled air in pulmonology.

УДК: 616.1:616.16:616-072

Житова В. А., Чернуха С. Н.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАПИЛЛЯРОСКОПИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ГУ «Крымский государственный медицинский университет, им. С. И. Георгиевского», г. Симферополь, Украина

Актуальным вопросом современной медицины является поиск новых методов диагностики, позволяющих выявить мельчайшие изменения еще на доклиническом этапе. Поэтому целью статьи был обзор современной литературы в поисках данных об использовании капилляроскопии в клинической практике как информативного и доступного метода оценки состояния периферического кровообращения. Применение капилляроскопии позволяет диагностировать патологию уже на ранних стадиях ее развития, но в то же время недостаточное количество исследований в данной области и малая распространенность метода в практике не позволяют устанавливать четкие количественные критерии патологии для различных заболеваний.

Ключевые слова: кровообращение, микроциркуляция, капилляроскопия, диагностика.

Капилляры играют ключевую роль в поддержании гомеостаза в организме, обеспечивая обмен кислорода, питательных веществ и продуктов обмена между тканями и кровяным руслом. Во то же время они первыми реагируют на воздействие факторов внешней среды, обеспечивая приспособление местной гемодинамики к потребностям организма.

Изменения в капиллярном звене тесно коррелируют со сдвигами в центральной гемодинамике, что позволяет использовать параметры микроциркуляции в качестве прогностических и диагностических критериев для оценки общего физического состояния и здоровья обследуемых лиц. Кроме того, на морфологию и функцию сосудов микроциркуляции влияет органоспецифичность: являясь неотъемлемой частью сердечно-сосудистой системы, капилляры одновременно являются частью того органа, с которым проходят весь путь фило- и онтогенетического развития в рамках единой гистоструктуры

[19].

В связи этим изучение параметров капилляров позволяет судить не только о функционировании центральной гемодинамики, так и определять диагностические и прогностические критерии при патологии различных органов.

После того, как в 1628 г. William Harvey первым описал движение крови в организме человека по замкнутому кругу, тем самым опровергнув утверждения Галена, ученые пытались визуализировать мельчайшие сосуды, диаметром равным размеру эритроцита. В 1912 г. W.R. Lombard впервые описал методику прижизненного наблюдения кровеносных капилляров кожи человека с помощью микроскопа, с предварительным нанесением на исследуемый участок прозрачного масла или глицерина.

Но основателем клинической капилляроскопии является O.Muller, которому принадлежит идея применения монокулярного и бинокулярного микроскопов для оценки состояния капилля-

ров. Результаты исследований по разработке методики капилляроскопии и введении ее в число клинических методов исследования он опубликовал в 1922 году.

В течение следующего десятилетия были произведены описание морфологии капилляров, оценка их размеров, приведены ориентировочные показатели плотности функционирующих капилляров (количества капилляров на единицу площади поверхности кожи), составлена схема развития в онтогенезе капилляров кожи.

А.И.Нестеров в 1929 году впервые измерил просвет артериального и венозного отделов капилляров и обнаружил, что диаметр капилляров ногтевого валика в артериальном отделе меньше, чем в венозном, а самым широким отделом капилляра является переходный, диаметр которого на 1-2 мкм больше венозного.

Во второй половине XX века, кроме непосредственного изучения микроциркуляции – капилляроскопии, разрабатывались клинкометрические методы для косвенной оценки кровотока (термо-, хромометрия, радиоизотопный метод, флюоресцентная микроангиография, окклюзионная плетизмография, введение меченых микросфер и т.д.) [12].

В настоящее время возможно проведение как двухмерной, так и трехмерной компьютерной капилляроскопии; выведение полученного изображения на монитор и сохранение результатов на цифровых носителях. Большую клиническую значимость методу придает изучение размеров наблюдаемых объектов, их четкая морфометрическая интерпретация, что также стало возможным благодаря внедрению цифровых технологий [24].

Изучение микроциркуляции позволяет выявить структурную взаимосвязь между сосудами микроциркуляторного русла, плотность и характер распределения капилляров, их ориентацию и размеры, наличие аваскулярных зон. Также возможно проследить пассаж крови по микрососудам, наличие отека и микрогеморрагий и внутрисосудистые феномены, связанные с агрегацией форменных элементов крови [26].

Несмотря на достаточно длительную практику ее использования для прижизненного тестирования капиллярного кровотока и состояния микроциркуляции крови, точные анатомические параметры микроциркуляторного русла в разных топографоанатомических областях тела в норме и при патологии до сих пор остаются недостаточно изученными.

В последнее время расширилась практика применения капилляроскопии кожи, как для оценки функционального состояния организма, так и для выявления локальных расстройств микроциркуляции при различных заболеваниях [15, 28].

Известно, что капилляры вовлекаются в патологический процесс при ряде заболеваний.

Поэтому биомикроскопия кожи является объективной, доступной, нетравматичной методикой, позволяющей обследовать большое количество людей в короткие сроки для определения начальных морфоструктурных и функциональных изменений при развитии тех или иных заболеваний, а также для контроля качества лечения.

Все расстройства микроциркуляции по классификации Maggio (1965) делят на внутрисосудистые изменения, нарушения, связанные с самими сосудами, и внесосудистые изменения. К первой группе относятся нарушение реологических свойств крови, нарушение коагуляции и тромбоэмболизм, а также нарушение скорости кровотока.

Нарушения самих капилляров включают изменение проницаемости стенки сосуда, повреждение эндотелиальных клеток и изменение их местонахождения, адгезия лейкоцитов, тромбоцитов и чужеродных частиц к эндотелию, диapedез форменных элементов крови и микрогеморрагии.

К внесосудистым изменениям относят влияние повреждений окружающей соединительной ткани и паренхиматозных клеток, активация тучных клеток в ответ на действие патологических стимулов, нейродистрофические процессы, нарушение оттока лимфы.

Патология микроциркуляторного русла может наблюдаться как при местных, так и при генерализованных процессах. Примером местного поражения капилляров может являться острый воспалительный процесс. По мнению ряда авторов иммунобиохимические изменения с высвобождением клеточных медиаторов воспаления (гистамина, вазодилатирующих простагландинов и лейкотриенов, липопероксидазы, оксида азота, аденозиннуклеотидазы, ацетилхолина). Это приводит к артериальной вазодилатации и увеличению капиллярного кровотока. Возросшее внутрикапиллярное давление способствует выходу богатой белком жидкости в интерстициальное пространство, что в дальнейшем формирует отек ткани и нарушает венозный отток. Краевое стояние лейкоцитов, связанное с адгезией, также сменяется их проникновением через сосудистую стенку в интерстиций. Появляются микрокровотечения в связи с разрывом стенок микрососудов.

Примерами генерализованной патологии капилляров могут служить заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной систем, патологии соединительной ткани и т.д. В отличие от классической местной воспалительной реакции, описанной выше, изменения при этих заболеваниях имеют характерные, но не до конца изученные изменения на микроциркуляторном уровне. Углубленное исследование данного вопроса позволит улучшить диагностику, а также контроль терапии ряда заболеваний [27, 36].

Среди системных заболеваний соединительной ткани наибольшая чувствительность и спе-

цифичность капилляроскопических изменений наблюдается при системной склеродермии (ССД): характерно увеличение диаметра капилляров, снижение их числа с формированием бессосудистых полей, экстравазаты, часто ассоциированные с мегакапиллярами. Изменения могут носить генерализованный характер или локализоваться в отдельных участках. В зависимости от преобладания тех или иных капилляроскопических признаков выделяют два варианта склеродермического типа изменений – активный и неактивный [1, 14].

Активный склеродермический тип изменений характеризуется значительным снижением числа капилляров с формированием бессосудистых полей и кустовидных капилляров, расширение капилляров выражено умеренно. Такая картина чаще встречается у больных с диффузным поражением кожи и быстро прогрессирующим течением болезни.

Неактивный (медленный), склеродермический тип изменений характеризуется большим количеством значительно расширенных капилляров, аваскулярные участки отсутствуют или минимально выражены. Часто выявляются точечные экстравазаты. Описанные изменения характерны для хронического течения болезни [2, 9, 10].

В последние годы наблюдается тенденция к пересмотру взглядов на клиническую интерпретацию капилляроскопических изменений при ССД. Капилляроскопические исследования в динамике показывают, что капилляры при ССД претерпевают ряд последовательных изменений [17, 21]. В ранней стадии болезни наблюдается расширение диаметра капилляров, которое по мере прогрессирования болезни и вследствие их микротромбоза, сменяется редукцией капилляров с последующим формированием бессосудистых полей [22]. Эти процессы не являются взаимоисключающими и могут наблюдаться одновременно, т.е. разные капилляры могут находиться на разных этапах патологического процесса. Такое разделение позволяет выделить раннюю и позднюю стадии ССД на основании преобладающих капилляроскопических признаков [23, 33].

Информативна капилляроскопия и при синдроме Рейно (в т. ч. ассоциированным с заболеваниями соединительной ткани) [3, 4, 8]. При первичном синдроме Рейно структурные изменения капилляров отсутствуют, но выявляются функциональные нарушения в виде выраженного снижения скорости кровотока и внутрикапиллярного стаза [16]. Для вторичного синдрома Рейно характерны редукция капиллярной сети, дилатация и изменения формы капиллярных петель [7, 29, 37].

Капилляроскопическая картина у больных гипертонической болезнью позволяет выявить спазм приносящих артериол и замедление скорости кровотока, наличие сладж-феномена и

увеличение размеров периваскулярной области, свидетельствующей о наличии отека [13]. Также характерно расширение и извитость венозных отделов капилляров и венул, неравномерность калибра микрососудов, микрогеморрагии [5, 11]. Редукция описанных изменений возможна при эффективной коррекции показателей артериального давления. Поэтому капилляроскопия является прекрасным методом для изучения показателей микроциркуляции в динамике [25, 30].

Медленное многолетнее развитие облитерирующего атеросклероза приводит к выраженным изменениям капилляроскопической картины: изменяется форма капилляров (древовидные, клубочковые, гигантские), появляются новообразованные капилляры различного диаметра и с хаотичным расположением. В то же время, начальные стадии атеросклеротического процесса не сопровождаются видимыми изменениями микроциркуляторного русла [20].

Травма периферических нервов и парезы конечностей приводят характерным стойким изменениям кровотока на микроуровне: запускание капилляров, неравномерность кровотока, наличие стазов, которое может смениться венозным застоем и склерозом. Некоторые авторы объединяют эти изменения в спастико-атонический синдром: спазм капиллярных петель, чередующийся с выраженной дилатацией [18].

При сахарном диабете исследование капиллярного кровотока позволяет установить наличие или риск развития диабетической микроангиопатии [31]. Параллельно с изменениями на глазном дне, меняются и параметры периферической микроциркуляции: перифокальный отек, извитость капилляров вплоть до образования клубочков, удлинение и укорочение капиллярных петель, замедленный и ретроградный кровоток, сладж-феномен [6]. Прогрессирование заболевания, неудовлетворительный гликемический контроль приводят к резкому снижению плотности капиллярной сети, укорочению капиллярных петель (они приобретают вид запятых), появлению бессосудистых полей. В среднем от повышенной скорости капиллярного кровотока, наблюдаемого на доклинической стадии диабетической микроангиопатии, до значительного уменьшения капиллярной перфузии проходит 10-12 лет [32, 34, 35].

Выводы

Капилляры, являясь наименьшими сосудами в организме, первыми реагируют на патологический процесс путем изменения функционального состояния и морфологической перестройки, что ведет к нарушениям метаболизма соответствующих органов и тканей. Поэтому изучение микроциркуляции с помощью капилляроскопии позволяет выявить начальные морфологические и функциональные изменения при развитии ряда заболеваний, а также контролировать эф-

фективность лечения. Преимуществами капилляроскопии являются ее уникальность (другие методы исследования не визуализируют капилляры), безболезненность, неинвазивность, наблюдение микроциркуляции в «естественной среде», что увеличивает точность диагностики.

Выявление с помощью капилляроскопии доклинических стадий различных заболеваний открывает совершенно новые возможности их профилактики, а контроль назначенной терапии дает возможность проводить оптимальное лечение индивидуально для каждого пациента.

Литература

1. Алекперов Р.Т. Морфологическая характеристика склеродермической ангиопатии / Р.Т. Алекперов, С.Г. Раденска-Лоповок, Н.Г. Гусева // Архив патологии. – 2004. – № 6. С. 20-25.
2. Алекперов Р.Т. Корреляция морфологических и функциональных изменений микроциркуляторной системы при системной склеродермии / Р.Т. Алекперов, Э.С. Мач // Микроциркуляция и гемореология. Материалы международной конф. – Ярославль, 2003. – С. 122.
3. Бестаев Д.В. Состояние микроциркуляции у больных ревматоидным артритом / Д.В. Бестаев, Л.Н. Габараева, Е.А. Улубиева // Научно-практ.ревматол. – 2005. – № 3. – С. 20.
4. Бобков В.А. Микроциркуляторные изменения эритроцитов у больных ревматоидным артритом с системными проявлениями / В.А. Бобков, С.Б. Назаров, О.А. Назарова [и др.] // Научно-практ.ревматол. – 2001. – № 3. – С. 16.
5. Бузиашвили Ю.И. Ангиогенез как антиишемический механизм / Ю.И. Бузиашвили, Е. Рісано, Мацкеплишвили С.Т. // Кардиология. – 2000. – № 12. – С. 82-86.
6. Буров Ю.А. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в оценке необратимости ишемии нижних конечностей у больных облитерирующими заболеваниями сосудов / Ю.А. Буров, Е.Г. Микельский, А.Н. Москаленко // Ангиология и сосуд. хирургия. – 2000. – № 4. – С. 42-44.
7. Елисеева Л.Н. Нарушения реактивности микрососудов у больных системной склеродермией с синдромом Рейно / Л.Н. Елисеева, И.В. Семизарова, А.Ф. Давыдова [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 1, №4. – С. 62-64.
8. Заболотникова О.Д. Оценка состояния и изменение реактивности дистального кровотока верхних конечностей у больных вибрационной болезнью / О.Д. Заболотникова, С.Г. Наугольных, Н.С. Косоротова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 1, №4. – С. 68-69.
9. Замышляев А.В. Реологические свойства крови у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией : автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.39 «Ревматология» / А.В.Замышляев. – Ярославль, 2002. – 22 с.
10. Запрягаева М.Е. Функциональное состояние эндотелия и его роль в патогенезе некоторых ревматических заболеваний / М.Е. Запрягаева, Э.С. Мач // Научно-практ. ревматол. – 2003. – № 3. – С. 60-62.
11. Ибатуллин И.А. Гомеостаз и артериальная гипертензия. Сегментарное строение лимфатической системы и его клиническое значение / Ибатуллин И.А. – Казань : Магариф, 2000. – 308 с.
12. Иванов К.П. Успехи и спорные вопросы в изучении микроциркуляции / К.П. Иванов // Физиол журн им. И.М. Сеченова. – 1995. – Т. 81, № 6. – С. 48-53.
13. Иванова О.В. Состояние эндотелия при артериальной гипертензии и других факторах риска развития атеросклероза / О.В. Иванова, Г.Н. Соболева, Ю.И. Карпов // Кардиология. – 1997. – № 9. – С. 80-83.
14. Иванова Ю.М. Системная микроциркуляция у пациентов со склеродермией / Ю.М. Иванова, И.В. Меньшикова, Н.В. Петухова [и др.] // Научно-практ.ревматол. – 2005. – № 3. – С. 49.
15. Ивлиев С.В. Изменения микроциркуляции и гемостаза при болезни Бехтерева / С.В. Ивлиев, Ю.И. Гриштейн, Л.С. Герасимова [и др.] // Научно-практ.ревматол. – 2001. – № 3. – С. 45.

Реферат

ВИКОРИСТАННЯ КАПІЛЯРОСКОПІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ

Житова В. А., Чернуха С. Н.

Ключові слова: кровообіг, мікроциркуляція, капіляроскопія, діагностика.

Актуальним питанням сучасної медицини є пошук нових методів діагностики, що дозволяють виявити найдрібніші зміни ще на доклінічному етапі. Тому метою статті був огляд сучасної літератури в пошуках даних про використання капіляроскопії в клінічній практиці як інформативного та доступного

16. Каратеев Д.Е. Ангиогенез при ревматоидном артрите / Д.Е. Каратеев // Вестн. РАМН. – 2003. – № 7. – С. 47-51.
17. Кароли Н.А. Эндотелиальная дисфункция у больных системной склеродермией / Н.А. Кароли, А.П. Ребров, Е.Е. Орлова // Научно-практич.ревматол. – 2005. – № 3. – С. 57.
18. Качарян А.Ж. Локальный кожный кровоток в условиях гипоксии / А.Ж. Качарян // Клин.мед. – 2002. – № 1. – С. 46-48.
19. Козлов В.И. Индивидуально-типологические особенности микроциркуляции у человека / В.И. Козлов, Г.А. Азизов, Р.Х. Брагим [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 77-78.
20. Лисин С.В. Состояние микроциркуляции при атеросклеротической деструкции стопы / С.В. Лисин, А.И. Крупаткин, А.В. Марков [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 97-99.
21. Мач Э.С. Нарушения микроциркуляции при системной склеродермии / Э.С. Мач, Р.Т. Алекперов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, № 3. – С. 4.
22. Молодкина О.А. Функциональное состояние микроциркуляторного русла при системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани : автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.39 «Ревматология» / Молодкина О.А. – Ярославль, 2005. – 20 с.
23. Раденска-Лоповок С.Г. Клинико-морфологическая характеристика микроциркуляторного русла при некоторых ревматических заболеваниях : автореф. дис. на соискание научн. степени докт. мед. наук : спец. 14.00.39 «Ревматология» / Раденска-Лоповок С.Г. – М., 2001. – 21 с.
24. Приезжев А.В. Современные оптические методы исследования гемодинамики / А.В. Приезжев // Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике. – 2000. – С. 40-43.
25. Шабанов В.А. Изменения реологических свойств крови у больных гипертонической болезнью / В.А. Шабанов, Е.В. Терехина, В.А. Кострова // Тер.архив. – 2001. – Т. 73, № 10. – С. 70-73.
26. Abbink E. Reproducibility of skin microcirculatory measurements in humans, with special emphasis on capillaroscopy / E. Abbink, H. Wollersheim, P. Netten [et al.] // Vasc. Med. – 2001. – № 6. – P. 203-210.
27. Chen K.R. Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis / K.R.Chen, A.Toyohara, A.Suzuki, S.Miyakawa // Br. J. Dermatol. – 2002. – V. 147, № 5. – P. 905-913.
28. Cicco G. Hemorheology and microcirculation in some pathologies of internal medicine / G. Cicco, S. Cicco // Minerva Med. – 2007. – № 98. – P. 625-631.
29. Cutolo M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy / M. Cutolo, W. Grassi, Matucci [et al.] // Arthritis Rheum. – 2003. – № 48. – P. 3023-3030.
30. Duprez D. Impaired microcirculation in mild-to-moderate essential arterial hypertension / D. Duprez, M. De Buyzere, T. De Backer [et al.] // Hypertension. – 1992. – № 10. – P. 251-254.
31. Kurylszyn-Moskal A. A study on microvascular abnormalities in capillaroscopy in patients with type 1 diabetes mellitus / A. Kurylszyn-Moskal, W. Zarzycki, A. Dubicki [et al.] // Diabetol. Dośw. Klin. – 2006. – № 6. – P. 98-103.
32. Kurylszyn-Moskal A. Microvascular abnormalities in capillaroscopy correlate with higher serum IL-18 and sE-selectin levels in patients with type 1 diabetes complicated by microangiopathy / A. Kurylszyn-Moskal, A. Dubicki, W. Zarzycki [et al.] // Folia histochem. et cytobiolog. – 2011. – V. 49, № 1. – P. 104-110.
33. Lamah M. Quantitative study of capillary density in the skin of the foot in peripheral vascular disease / M. Lamah, P.S. Mortimer, J.A. Dormandy [et al.] // 1999. – № 86. – P. 342-348.
34. Meyer M.F. Impaired flow-mediated vasodilation in type 2 diabetes: lack of relation to microvascular dysfunction / M.F. Meyer, D. Lieps, H. Schatz [et al.] // Microvasc. Res. – 2008. – № 76. – P. 61-65.
35. Scardina G.A.P. In vivo evaluation of labial microcirculation in diabetics: a comparison with healthy subjects / G.A. Scardina, A. Cacioppo, T. Pisano [et al.] // Panminerva. Med. – 2011. – № 53. – P. 81-85.
36. Vaudo G. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity / G. Vaudo // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2004. – № 63. – P. 31-35.
37. Wierzbicki A.S. Lipids, cardiovascular disease and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus / A.S. Wierzbicki // Lupus. – 2000. – V. 9, № 3. – P. 194-201.

методу оцінки стану периферичного кровообігу. Застосування капіляроскопії дозволяє діагностувати патологію вже на ранніх стадіях її розвитку, але одночасно недостатня кількість досліджень в даній області і мала поширеність методу в практиці не дозволяють встановлювати чіткі кількісні критерії патології для різних захворювань.

Summary

CAPILLAROSCOPY IN DIAGNOSIS OF PERIPHERAL CIRCULATORY DISORDERS

Zhytova V.A., Chernukha S.N.

Key words: blood circulation, microcirculation, microangiography, diagnostics.

Introduction. Among the urgent issues of modern medicine is the searching for new methods of diagnostics of any pathology even if its smallest changes in the preclinical stage.

Objective of the article is the review of the current literature to search of data on the use of capillaroscopy in clinical practice as an informative and available method for diagnostic of peripheral circulation condition.

Microangiography is used to diagnose disorders of the microcirculation in many diseases and for the assessment of cardiovascular system condition. We can determine the stage and degree of microcirculatory disorders, the activity of the accompany disease in rheumatology, cardiovascular, endocrine, neurological pathologies and metabolic disorders. The study of microcirculation reveals a structural relationship between capillaries density and spread, their orientation and size, the presence of avascular fields. It is also possible to trace the passage of blood through the microvessels and the presence of edema and intravascular microhemorrhage and blood cells aggregation.

Now possible to conduct a two-dimensional and three-dimensional computer Capillaroscopy; broadcasting of the image on screen and save the results on digital media. Most of the clinical significance of the study method gives the size of the observed objects, their precise morphometric interpretation, which is also made possible thanks to the introduction of digital technology.

Among the systemic connective tissue diseases the greatest sensitivity and specificity Capillaroscopic changes observed in systemic sclerosis (SSc). SSc is characterized by an increase in the diameter of capillaries, reducing their number to the formation of avascular fields extravasates often associated with megacapillaries.

Capillaroscopic picture in case of hypertension reveals bringing arterioles spasm and blood flow slowing, sludge phenomenon and increase the size of the perivascular region, indicating the presence of edema. It is also characterized by the expansion and tortuosity of the venous capillaries and venules departments, irregularity caliber microvessels, microhemorrhages.

In diabetes research capillary blood flow enables to associate the presence or risk of diabetic microangiopathy. In parallel with the changes in the eye fundus, and change the parameters of the peripheral microcirculation: perifocal edema, capillary tortuosity up to the formation of glomeruli, the lengthening or shortening of the capillary loops, slow and retrograde flow, sludge phenomenon.

Conclusions. Capillaroscopy can be used for diagnostics of pathology in the early stages of its development, but at the same time, the lack of research in this area and the rarity of the method in practice, do not allow us to set clear quantitative criteria for the pathology of various diseases.

УДК 616.1/4-085.356

Казаков Ю.М., Чекаліна Н.І., Петров Є.Є.

МІСЦЕ ЕВЕЛОРУ (РЕСВЕРАТРОЛУ) У АНТИОКСИДАНТНІЙ ТЕРАПІЇ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У огляді представлено основні ефекти флавоноїду, фітоалексину ресвератролу (Евелору) при різних захворюваннях, у розвитку яких бере участь вільнорадикальне окислення. Наведені основні етапи утворення активних форм кисню, реактивних молекул, первинних та вторинних радикалів, висвітлені механізми перекисного окислення ліпідів, що є основним фактором ураження біологічних мембран. Надано класифікацію природних антиоксидантів й антиоксидантних препаратів та спектр їхньої біологічної дії. Зазначено місце флавоноїдів та, безпосередньо, ресвератролу (Евелору) у системі антиоксидантного захисту. За даними численних наукових досліджень, продемонстровано доцільність широкого клінічного застосування ресвератролу (Евелору) при різних патологічних процесах.

Ключові слова: ресвератрол, Евелор, вільнорадикальне окислення, антиоксиданти.

Дана робота являється фрагментом НДР «Комплексне дослідження генетично обумовлених особливостей NF- κ B опосередкованої сигнальної трансдукції, що визначає розвиток хронічного системного запалення у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет II типу», 2011-2013 рр., номер державної реєстрації 0111U001774.

Розвиток будь-яких патологічних процесів у організмі супроводжується порушеннями на різних рівнях — від молекулярного до органного та системного. Але, незважаючи на різноманітність захворювань, деякі механізми їх формування мають універсальний характер.

Одним з таких феноменів є порушення структури і функції клітинних мембран, від стану яких залежать трансмембранний транспорт речовин, енергетичний баланс, рецепторна функція, тривалість життя клітин [3].

Найбільш вагомим фактором, що ушкоджує мембрани, є активація вільнорадикального окислення (ВРО), яке залежить від трьох складових: утворення активних форм кисню (АФК), інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та стану системи антиоксидантного захисту (АОЗ) [1,2].

До АФК належать вільні радикали ($O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , RO_2^{\cdot}), пероксид водню (H_2O_2), синглетний кисень (O_2^1), озон (O_3), гіпохлорит ($ClO^{\cdot-}$), пероксинітрит ($NOOH$) та ін. [1]. АФК утворюються при окисно-му фосфорилуванні у мітохондріях під час синтезу аденозинтрифосфату (АТФ), коли замість чотирьохелектронного перетворення 1 молекули кисню (O_2) у 2 молекули води (H_2O), ($O_2 + 4H^+ + 4e^- \rightarrow 2H_2O$), дуже незначна частина O_2 піддається одноелектронному відновленню, результатом якого є супероксид аніон-радикал ($O_2^{\cdot-}$). З $O_2^{\cdot-}$ в організмі утворюються H_2O_2 , $ClO^{\cdot-}$ та гідроперекиси ліпідів. У присутності металів зі змінною валентністю (Fe^{2+} , Cu^{2+}) з них утворюються вторинні вільні радикали (ВР) — OH^{\cdot} , $NOOH$, тощо (схема 1) [2,12,25].

АФК відіграють важливу роль у багатьох фізіологічних і біохімічних процесах: регуляції тону-су судин, клітинній проліферації й сигналінгу, синтезі гормонів, простагландинів, жовчних та жирних кислот, фагоцитозі, апоптозі, окисненні гемоглобіну, тощо. Проте в умовах впливу на організм хімічного забруднення, іонізуючого ви-

промінювання, гіпоксії, гіпероксигенації, токсичних речовин, при імунних розладах, запальних процесах швидкість утворення АФК значно підвищується [2,6,25].

ВР мають високу реактивну здатність за рахунок наявності на зовнішній оболонці молекули одного неспареного електрону. Мішенню ВРО є ліпіди, білки, нуклеїнові кислоти, вуглеводи. Найбільш реактивним ВР є OH^{\cdot} , який, віднімає водень у органічних сполук, утворюючи також високореактивний органічний вільний радикал (R^{\cdot}). За даними численних сучасних наукових досліджень, ВРО, а саме перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), є головною причиною ураження біологічних мембран з порушенням їхньої структури та функції, що може приводити до загибелі клітин, глибоких ушкоджень тканин та органів [1,3,6,10].

ПОЛ являє собою каскад реакцій ВРО неетерифікованих жирних кислот (ЖК) з утворенням R^{\cdot} ЖК, які реагують з киснем, утворюючи пероксид-радикал, здатний віднімати водень у ЖК. Тож реакція має ланцюговий характер і може продовжуватися, не потребуючи подальшої дії ініціюючих факторів [1,3,17,20].

У фізіологічних межах, ПОЛ, що призводить до утворення нестійких гідроперексидів ЖК, сприяє їхньому вимиванню й оновленню мембран. Посилення ПОЛ веде до масивної деградації гідроперексидів з утворенням альдегідів, які є стійкими сполуками з цитотоксичними властивостями. Альдегіди модифікують макромолекули, що порушує структуру та функції біологічних мембран. На внутрішньоклітинному рівні ВРО призводить до ушкодження органел, ДНК, переважно мітохондріальної, оскільки ВР утворюються переважно в мітохондріях [10].

Ураження мембран є найважливішим маркером тяжкості патологічного процесу в тканинах, тому необхідним компонентом лікування більшості захворювань є засоби, які попереджають

такі, часто необоротні, зміни [1,6].

Активізація процесів ПОЛ сприяє формуванню різноманітної патології органів і систем людини. При цьому ПОЛ є патогенетичним компонентом як патологічних станів, що маніфестують як в напрямку розвитку запальних процесів організму (пневмонії, хронічні обструктивні захворювання легень, нефрити, гепатити, васкуліти, артрити та ін.), так і в напрямку формування дисметаболических (дістрофічно-дегенеративних) та фібозно-склеротичних процесів (метаболический синдром, атеросклероз, ІХС, ураження опорно-рухового апарату та ін.). Виявлено зв'язок між розвитком онкологічних захворювань і активізацією процесів пероксидації при зниженні АОЗ [2,5,6,12].

Інтенсифікації ВРО протистоїть система АОЗ (схема 2) [17]. Вона має майже універсальний характер у більшості біологічних систем — від рослин до людини. Система АОЗ складається з речовин, які діють на різні ланки ланцюга ВРО. У АОЗ беруть участь як ферменти-каталізатори захисних реакцій, так і деякі вітаміни і мікроелементи.

У складі системи природного АОЗ можна виділити наступні складові:

1) ендogenous антиоксиданти

– ферменти (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, ферменти тіоредоксину, ферменти системи глутатіону).

СОД нейтралізує $O_2^{\cdot -}$, каталаза — H_2O_2 , аналогічно діють ферменти тіоредоксину. SH-групи білків, що забезпечує їхню функціональну активність. Система глутатіону забезпечує біотрансформацію ксенобіотиків, стабілізацію SH-груп білків, знешкодження токсичних продуктів ПОЛ, відновлення гідроперекисів ліпідів.

– неферментні — (білірубін, тіоли (глутатіон, α -ліпоєва кислота, N-ацетілцистеїн, убихінон (кофермент Q10), тіоредоксин, НАДФ та НАДН).

2) метал-зв'язуючі білки (альбумін, церулоплазмін, ферритин, міоглобін);

3) харчові антиоксиданти (аскорбінова кислота, α -токоферол, β -каротин, лікопін, лютеїн, поліфеноли — флавоноїди, та ін.) [1,5].

На сьогодні розроблено значну кількість як природних, так і синтетичних препаратів, котрі обмежують активність ВРО. Антиоксиданти (АО) активно вивчаються та застосовуються у комплексній терапії при різних захворюваннях.

Класифікація АО (за Оковитим С.В., 2009).

1. Антирадикальні засоби.

1.1. Ендogenous сполуки: α -Токоферол (вітамін Е), β -Каротин (провітамін А), ретинол (вітамін А), кислота аскорбінова (вітамін С), глутатіон відновлений (татіоніл), кислота α -ліпоєва (тіоктаcid), карнозин, убихінон (кудесан).

1.2. Синтетичні препарати: інонол (дибунол), тиофан, ацетилцистеїн (АЦЦ), пробукол (фенбутол), сукцинобукол (AGI-1067), диметилсульфоксид (димексид), тирилад мезилат (фридокс), емоксипін, оліфен (гіпоксен), ехінохром-А

(гістохром), церовів (NXY-059).

2. Антиоксидантні ферменти та їхні активатори.

2.1. Препарати супероксиддисмутази (ерисод, орготеїн (пероксинорм)).

2.2. Препарати фероксидози церулоплазміну (церулоплазмін).

2.3. Активатори антиоксидантних ферментів (натрію селеніт (селеназа)).

3. Блокатори утворення вільних радикалів (алопуринол (мілуриг), оксипуринол, антигіпоксанти) [5].

Окрему групу складають нові перспективні АО поліфеноли. Їх отримують з природних джерел, а також шляхом хімічного синтезу. За хімічною будовою усі поліфеноли об'єднуються наявністю бензольного ядра, бокові гідроксильні та інші групи зумовлюють різноманітність властивостей фенольних сполук [4,5].

Поліфеноли є компонентами рослин, де відіграють численні регулюючі й захисні функції. Практично усі поліфеноли мають високу хімічну активність та широкий спектр біологічних ефектів. Найбільш широким представництвом у рослинах та спектром біологічної дії володіють представники поліфенолів — флавоноїди. Флавоноїди — природні барвники, харчові антиоксиданти, дубильні речовини. Діючи на різні біологічні мішені — від білків до низькомолекулярних сполук та іонів, флавоноїди гальмують ВРО або шляхом знищення ВР, або попереджаючи їхнє утворення, що зумовлює їхню високу АО активність (табл.1) [5,16]. Більшість флавоноїдів виявляє антибактеріальну (протимікробну) дію. Найбільш відомими представниками цієї групи є рутин, силімарин, куркумін, кверцетин, ресвератрол [4,7,15].

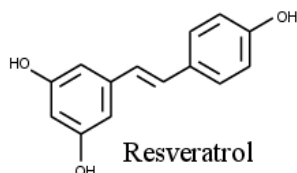
Володіючи знаннями про біохімізм ПОЛ і АОЗ, були винайдені й продовжують активно вивчатися та впроваджуватися численні препарати та біологічно активні речовини антиоксидантної дії.

Доказова база глибоких наукових досліджень ефективності АО при різноманітних захворюваннях, які, у синергізмі з базисною терапією, здатні уповільнити розвиток патологічного процесу, сприяти швидшому відновленню ушкоджених структур організму та зменшити медикаментозне навантаження на хворого, не залишає сумнівів у важливості широкого застосування АО у клінічній медицині, попри їхню відсутність у стандартних лікувальних протоколах. Процес впровадження АО як обов'язкового компоненту медикаментозної терапії триває, доказом чого може бути застосування розчинної форми кверцетину (корвітину) при гострих коронарних синдромах, аскорбінової кислоти при лікуванні препаратами заліза, пробуколу у лікуванні атеросклерозу, тощо [5,7].

Серед інших АО, що на сьогодні застосовуються у медицині, особливої уваги заслуговує ресвератрол.

Ресвератрол (3,5,4'-тригідроксі-транс-стільбен), вид натурального фенолу, фітоалексин, що продукують деякі рослини у відповідь на вплив патогенів — бактерій або грибів. Він міститься у шкірці винограду, деяких фруктів, у какао, арахісі, різних рослинах, особливо у корінні Фаллопії Японської (Горця Гострокінцевого). Червоне вино містить від 0,1-до 14,3 мг/л [8]. Ресвератрол також отримано шляхом хімічного синтезу та за допомогою біотехнологічного синтезу [11].

Вперше про ресвератрол зазначено у статті японського науковця Michio Takaoka у 1939 році, який виділив його з Чемериці Білої [19]. Назва речовини походить з трьох частин: «рес» — від «резорцінол», назви класу молекул, до яких належить ресвератрол; «вератр» — скорочення латинської назви Чемериці (*Veratrum*), «ол» — застосовується для зазначення гідрофільних груп, яких ресвератрол містить три (рис 1).



C₁₄H₁₂O₃

Рис. 1. Хімічна формула ресвератролу.

В Україні єдиною ліцензованою формою ресвератролу є Евелор, представлений компанією «Medochemie Ltd».

Найновіші дослідження ресвератролу (Евелору), що активно проводяться у різних країнах світу, демонструють його високу активність як антиоксиданта та геропротектора. Виявлена здатність ресвератролу збільшувати тривалість життя плодових мушок, нематод, деяких риб [22]. Проте на сьогодні недостатньо часу та досліджень для оцінки можливості продовження життя у людини за допомогою ресвератролу, хоча безліч позитивних ефектів, якими він володіє, продовжує з'являтися на шпальтах наукових видань.

Ресвератрол (Евелор) блокує ПОЛ, підвищує активність ферментів циклооксигенази і ліпоксигенази, факторів транскрипції, таких як NF-κB або AP1, що беруть участь у процесі запалення [17,18,23,24].

Ресвератрол (Евелор) володіє антиатерогенною дією, що обумовлено його здатністю знижувати рівень холестерину в крові, та протизапальною дією [7,8]. Це сприяє зниженню кількості інфарктів, інсультів та інших серцево-судинних захворювань. Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що введення ресве-

ратролу (Евелору) викликало істотне зменшення обсягу некротизованого міокарду у тварин, обумовленого перев'язкою коронарних судин [16]. Дані клінічних та експериментальних досліджень демонструють також здатність ресвератрола (Евелора) запобігати рестенозуванню коронарних судин після коронарного шунтування та ендovasкулярного стентування [22].

Ресвератрол (Евелор) посилює репаративні процеси, що відновлює структурну і функціональну цілісність ендотелію судин, зменшує інсулінорезистентність, окислювальний стрес та активує шлях Akt у хворих на цукровий діабет (ЦД) [9,13]. Здатність ресвератролу істотно сповільнювати розвиток дисфункції серцево-судинної системи в умовах ЦД пов'язують також з активацією синтезу оксиду азоту та АМФ-кінази [22,24]. Ресвератрол (Евелор) покращує гостроту зору, ефективний при ретинопатії у хворих на діабет і гіпертонію [7,9,13].

Відмічені ендотеліопротекторні властивості ресвератролу (Евелору) у пацієнтів з метаболічним синдромом. Після завершення лікування, ефект спостерігається близько 3-х місяців [13].

Ресвератрол (Евелор) володіє гепатопротекторними властивостями, що проявляється у нормалізації біохімічних показників, які характеризують білковосинтетичну функцію печінки, що надто чутлива до ушкоджуючих впливів. Гістологічна картина також підтверджує відсутність морфологічних змін клітин печінки в умовах прийому ресвератрола [14].

В останні роки доведено, що під впливом ресвератролу (Евелору) відбувається перебудова нейрогуморальної регуляції — змінюється концентрація у крові гормонів щитоподібної, підшлункової залози, кори наднирків [22].

Важливим ефектом ресвератролу (Евелору) є посилення синтезу оксиду азоту, який відіграє важливу роль у регуляції кровотоку в органах і тканинах. Крім того, під впливом ресвератролу відзначалося збільшення надходження глюкози у м'язи з посиленням її метаболізму та зниження її рівня у крові [7,9,22].

Можна вважати також, що дія ресвератролу (Евелору) пов'язана з перебудовою механізмів нейрогуморальної регуляції та активацією ключових механізмів запобігання пошкодження і руйнування клітинної структури [10].

Так, нещодавно група фахівців лабораторії Девіда Сінклера з Гарвардського університету дійшла висновку, що під впливом ресвератролу підвищується швидкість утворення мітохондрій та посилюються їхні функції, а також збільшується вміст коферменту нікотинаміду - деніндінуклеотиду в м'язовій тканині [8]. Одним з важливих наслідків таких змін є збільшення синтезу макроергічних сполук, необхідних для більшості фізіологічних процесів.

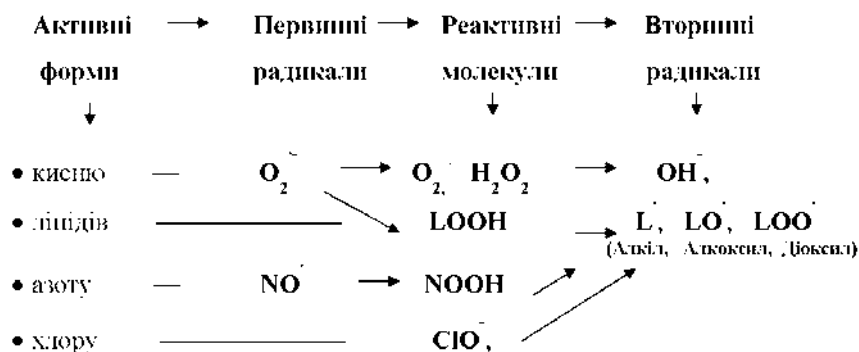


Схема 1. Основні активні форми кисню, азоту, хлору [1].

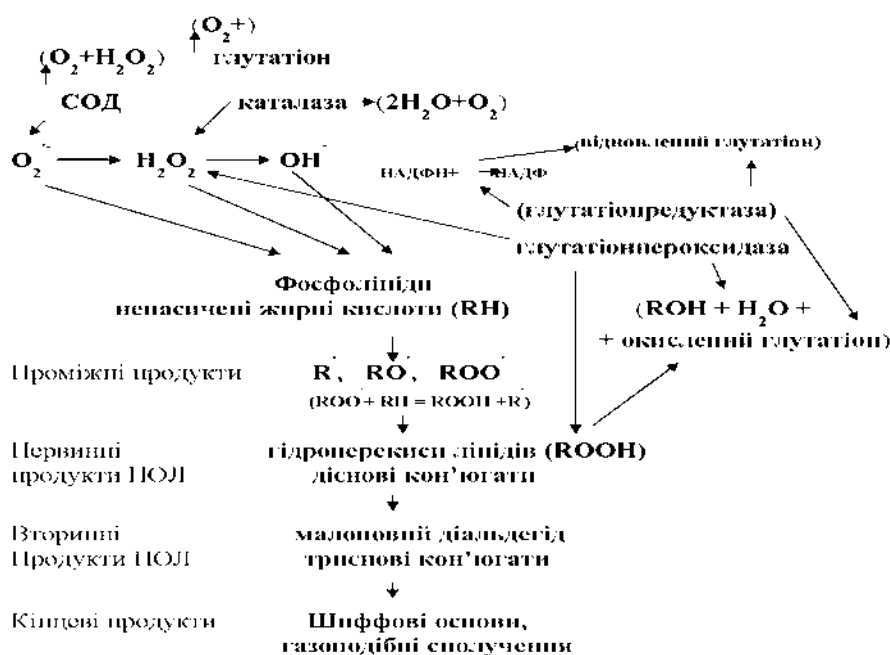


Схема 2. Основні етапи ПОЛ та АОЗ (за Proctor P.H., 1984, з модифікацією).

Ресвератрол (Евелор) сприяє збільшенню утворення тестостерону у чоловіків та проявляє естрогенну активність у жінок, зв'язуючись з тими ж самими рецепторами, що і естрадіол. Як усі фітоестрогени, ресвератрол зменшує ризик остеопорозу у жінок у період менопаузи [22].

Було доведено в експерименті, що ресвератрол (Евелор) проявляє хіміопрофілактичну активність щодо різних видів раку. Ресвератрол накопичується, переважно, в епітеліальних клітинах вздовж травного тракту. Є дані, що у пацієнтів з колоректальним раком після лікування ресвератролом у метастатично уражених тканинах печінки маркери апоптозу зросли на 39%, у порівнянні з тканинами пацієнтів, які отримували плацебо [14,19].

Ресвератрол (Евелор) стимулює утворення колагену, що є перспективним у дерматології та косметології, поліпшує клінічні симптоми ХОЗЛ за рахунок АО дії, має протівірусну, протимікробну та імуномодулюючу активність, тощо [15,22,24].

На науковій базі НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, що є підрозділом ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», проводяться наукові дослідження ефективності Евелору при ішемічній хворобі серця (стенокардії) та аутоімунному тиреоїдиті. Вивчаються його протизапальні, ендотеліопротекторні властивості, вплив на ліпідний спектр сироватки крові, гемокоагуляцію, тиреоїдну функцію, рівень утворення антитіл, функціональні показники стану центральної гемодинаміки, кровопостачання міокарду, васкуляризацію щитоподібної залози, тощо. Поряд з відомими маркерами оцінки зазначених параметрів, досліджується вплив Евелору на фактори транскрипції та їхні блокатори, дисбаланс у системі яких лежить в основі формування системного запалення, інсулінорезистентності, атерогенезу, тощо.

Пацієнти груп дослідження приймали 100 мг Евелору 1 раз на день на протязі двох місяців. Вибір дози був зумовлений даними багатьох клінічних досліджень, що демонструють оптималь-

не вживання ресвератролу (Евелору) здоровою людиною у дозі не менш, ніж 30 мг, ефективну дозу, за якою слід очікувати реалізацію клінічних ефектів Евелору у хворих — 75–150 мг та враховуючи, що доза 300–600 мг рекомендована у онкологічній практиці з метою активації апоптозу ракових клітин [14,15,18,19,22].

Отримано проміжні результати, які демонструють зменшення судинного опору з уповільненням швидкості кровотоку у артеріях щитоподібної залози під впливом Евелору, що корелює зі зниженням активності імунного запалення та

свідчить про зменшення щільності тиреоїдної тканини. Відмічена тенденція до зростання вільного тироксину у крові у межах фізіологічних норм, що актуально в умовах сучасної тенденції до збільшення питомої ваги клінічного та субклінічного гіпотиреозу в суспільстві внаслідок екологічних впливів. Також при застосуванні Евелору відмічено зниження рівню холестерину у сироватці крові та зменшення атерогенного індексу. Ці та наступні результати досліджень будуть опубліковані у наукових медичних виданнях.

Таблиця 1.

Деякі високоактивні форми та сполучення кисню й природні антиоксиданти, що їх нейтралізують (За Percival M., 1998, з доповненнями Оковитого С.В., 2009).

Антиоксидант	ОН ⁻	O ₂ ⁻	O ₂ ⁻	H ₂ O ₂	Перекиси ліпідів
Аскобінова кислота (вітамін С)	+	+	-	+	-
β-каротин (провітамін А)	-	-	+	+	+
α-токоферол (вітамін Е)	-	-	-	+	+
α-ліпоева кислота	+	-	+	+	-
СОД	-	+	-	-	-
Каталаза	-	-	-	+	-
Глутатіон	+	+	-	+	-
Глутатіонпероксидаза	-	-	-	-	+
Глутатіонтрансфераза	-	-	-	-	+
Убіхінон (кофермент Q ₁₀)	-	-	-	+	+
Церулоплазмін	-	+	-	-	-
Флавоноїди (рослинного походження) (Евелор)	+	+	-	+	+

Механізми дії цього унікального флавоноїду важко класифікувати через багаторівневий регуляторний вплив на організм та широкий спектр біологічної активності, але не можна недооцінити.

Враховуючи вищенаведене, ресвератрол (Евелор) слід активно застосовувати, поряд з базисною терапією, у кардіології, пульмонології, гастроентерології, нефрології, ендокринології, неврології, офтальмології, онкології, гінекології, андрології, імунології, у практиці лікування інфекційних хвороб, тощо. Усі стани, при яких підвищується ПОЛ, відбувається дисфункція ендотелію, активується імунне запалення, підвищується інсулінорезистентність, знижується імунний захист, відбуваються процеси дегенерації тканин з втратою функціональних властивостей, пухлинна проліферація, є прямими показаннями для його застосування. Ресвератрол (Евелор) перевершує багато відомих антиоксидантів за обсягом позитивних відновлюючих та захисних ефектів, що робить його унікальним мембранопротектором широкого спектру дії.

Універсальні коригуючі властивості цього АО щодо різних органів та систем при різноманітних патологічних процесах, цілий спектр позитивних впливів на організм, здатність гальмувати процеси старіння, відсутність побічних реакцій, безпечність, широкий діапазон лікувальних доз, дозозалежні ефекти, як, наприклад, апоптоз ракових клітин, легкість отримання з природної речовини, можливості хімічного синтезу, економічна доступність, і, що важливо, швидкий розвиток загальнотонізуючого ефекту при його застосуванні робить ресвератрол (Евелор) безперечним

лідером серед АО засобів у лікуванні і профілактиці будь яких патологічних станів.

Література

1. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Сорос. обр. журн. – 2000. – № 12. – С. 13-19.
2. Гунина Л.М. Оксидативный стресс и його роль в канцерогенезі / Л.М. Гунина, С.А. Олійник // Фізіол. журн. – 2006. – Т. 52, № 4. – С. 78-89.
3. Климов А.Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: Питер Пресс, 1995. – 304 с.
4. Макарова М. Н. Молекулярная биология флавоноидов. Руководство для врачей / М.Н. Макарова, В.Г. Макаров. – СПб., 2010. – 428 с.
5. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов / Оковитый С.В. – Клиническая фармакология. Избранные лекции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 602 с.
6. Шаповал Г. С. Механизмы антиоксидантной защиты организма при действии активных форм кислорода / Г. С. Шаповал, В. Ф. Громова // Укр. біохім. журн. – 2003. – Т. 75, № 2. – С. 5-13.
7. Andriantsitohaina R. Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols / R. Andriantsitohaina, C. Auger, T. Chataigneau // Br. J. Nutr. – 2012. – V. 108, № 9. – P. 1532-1549.
8. Baur J.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence / J.A. Baur, D.A. Sinclair // Nat. Rev. Drug Discov. – 2006. – V. 5, №6. – P. 493-506.
9. Brasnyo P. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients / P. Brasnyo, G.A. Molnár, L. Markó // Br J Nutr. – 2011. – V.106, № 3. – P. 383-389.
10. Demple B. Repair of oxidative damage to DNA: enzymology and biology / B. Demple, L. Harrison // Annu Rev. Biochem. – 1994. – V. 63, № 3. – P. 915-948.
11. Farina A. An improved synthesis of resveratrol / A. Farina, C. Ferranti, C. Marra // Nat. Prod. Res. – V. 20, № 3. – P. 247-252.
12. Fruehauf J. P. Reactive oxygen species: a breath of life or death? / P.J. Fruehauf, L. F. Meyskens // Clin. Cancer Res. – 2007. – V. 13, № 1. – P. 789-794.
13. Fujitakaa K. Modified resveratrol Longevinex improves endothelial function in adults with metabolic syndrome receiving standard treatment / K. Fujitakaa, H. Otania, F. Joa // Nutrition Research. – V. 31, № 11. – P. 842-847.
14. Howells L.M. Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases — safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics / L.M. Howells, D.P. Berry, P.J. Elliott // Cancer Prev. Res. – 2011. – V. 4, № 9. – P. 1419-1425.

15. Iacopinia P. Catechin, epicatechin, quercetin, rutin and resveratrol in red grape: content, in vitro antioxidant activity and interactions / P. Iacopinia, M. Baldib, P. Storchic // *Journ. of Food Comp. and Anal.* – 2008. – V. 21, № 8. – P. 589-598.
16. Percival M. Antioxidants / M. Percival // *Clinical Nutrition Insights.* – 1998. – V. 10. – В Інтернеті: <http://www.acudoc.com/Antioxidants.PDF>.
17. Proctor P. H. Free radicals and disease in man / P. H. Proctor, E. S. Reynolds // *Physiological Chemistry and Physics Medical NMR.* – 1984. – V. 16. – P. 175-195.
18. Robich M.P. Resveratrol improves myocardial perfusion in a swine model of hypercholesterolemia and chronic myocardial ischemia / M.P. Robich, R.M. Osipov, R. Nezafat // *Circulation.* – 2010. – V. 122, № 11. – P.142-149.
19. Singh N.P. Resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) suppresses EL4 tumor growth by induction of apoptosis involving reciprocal regulation of SIRT1 and NF- κ B / N.P. Singh, U.P. Singh, V.L. Hegde // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2011. – V. 55, № 8. – P. 1207-1218.
20. Schreck R. Nuclear factor kappa B: an oxidative stress-responsive transcription factor of eukaryotic cells (a review) / R. Schreck, K. Albermann, P. A. Baeuerle // *Free Radic. Res. Commun.* – 1992. – V. 17, № 4. – P. 221-237.
21. Takaoka M. Resveratrol, a new phenolic compound, from *Veratrum grandiflorum* / M. Takaoka // *Nippon Kagaku Kaishi (Journal of the Chemical Society of Japan).* – № 60. – P. 1090-1100.
22. Tomé-Carneiro J. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence / J. Tomé-Carneiro, M. Larrosa, A. González-Sarrias // [Electronic resource] // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23448440/>
23. Ungvari Z. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2 / Z. Ungvari, Z. Bagi, A. Feher // *American Journal of Physiology.* – 2010. – V. 299, № 1. – P. 18-24.
24. Vernon W. Resveratrol prevents the prohypertrophic effects of oxidative stress on LKB1 / W. Vernon, Ph.D. Dolinsky, Y.M. Anita // *Circulation.* – 2009. – V. 119, № 12. – P. 1643-1652.
25. Wentworth P. Antibody design by man and nature / P. Wentworth // *Science.* – 2002. – V. 296. – P. 2247-2249.

Реферат

МЕСТО ЭВЕЛОРА (РЕСВЕРАТРОЛА) В АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Казakov Ю.М., Чекалина Н.И., Петров Е.Е.

Ключевые слова: ресвератрол, Эвелор, свободнорадикальное окисление, антиоксиданты.

В обзоре представлены основные эффекты флавоноида, фитоалексина ресвератрола (Евелору) при различных заболеваниях, в развитии которых участвует свободнорадикальное окисление. Приведены основные этапы образования активных форм кислорода, реактивных молекул, первичных и вторичных радикалов, освещены механизмы перекисного окисления липидов, которое является основным фактором поражения биологических мембран. Представлена классификация природных антиоксидантов и антиоксидантных препаратов, спектр их биологического действия. Указано место флавоноидов и, непосредственно, ресвератрола (Эвелора) в системе антиоксидантной защиты. По данным многочисленных научных исследований продемонстрирована целесообразность широкого клинического применения ресвератрола (Эвелора) при различных патологических процессах.

Summary

THE PLACE OF EVELOR (RESVERATROL) IN ANTIOXIDANT THERAPY

Kazakov I.M., Chekalina N.I., Petrov E.E.

Keywords: resveratrol, Evelor, free radical oxidation, antioxidants.

This review presents the main effects of flavonoid phytoalexin resveratrol (Evelor) in various diseases, the development of which involves free-radical oxidation. The main target of free radical oxidation is a biological membrane. Non-esterified fatty acids in the phospholipids of the biological membranes are exposed to the primary and secondary free radicals and reactive molecules. As a result, excess lipid hydroperoxides formed capable act independently on the other fatty acids. The formation of new free radicals is due to reactive fatty acids, and the process becomes cyclical progressive nature. This leads to leaching of the active lipid hydroperoxides of biological membranes, which leads to their structural and functional abnormalities. These and other free radicals and lipid peroxidation products - can damage proteins, organelles, DNA. Reactive hydroxyl anion-radical, hydrogen consuming in organic compounds and forming a highly reactive organic free radical is especially reactive. Lipid peroxidation opposed antioxidant defense system, wherein the enzymes involved - catalysts protective reactions (superoxide dismutase, catalase, glutathione system enzymes, etc.), as well as certain proteins, vitamins and minerals. The activation of free radical oxidation deficiency of antioxidant protection is one of the leading pathogenetic mechanisms of many diseases, as well as a consequence of pathological processes, and damage of various structures, tissues and organs. In this regard, the development and application of drugs with antioxidant activity is an important area of medical science and practice. Currently up preparations antiradical properties - on the basis of synthetic and endogenous compounds, preparations and their antioxidant enzyme activators, blockers of formation of free radicals. A separate group consists of representatives of the new and promising antioxidant polyphenols - flavonoids, which are components of plants, where they perform a lot of regulatory and safety functions. The most well-known representatives of this group are silymarin, curcumin, quercetin. Special attention should resveratrol - phytoalexin produced by some plants in response to pathogens. This substance is also obtained synthetically. In Ukraine, a licensed form of resveratrol is Evelor. Acting on the main elements of the free-radical oxidation, and also thanks to many divergent biological effects of resveratrol (Evelor) has a broad spectrum of therapeutic action. In the experiment, resveratrol helps to significantly extend the life of fruit flies, nematodes, fish, significantly reduces the amount of necrotic myocardium in coronary ligation animals. Data from clinical and experimental studies have demonstrated the ability of resveratrol to prevent restenosis of stented vessels, enhance reparative processes, restore the structural and functional integrity of the, reduce insulin resistance, activate the synthesis of nitric oxide. Marked properties of protection of endothelium by resveratrol (Evelor) are observed in patients with metabolic syndrome. Resveratrol improves visual acuity, has hepatoprotective

properties, has a positive effect on the function of the endocrine glands, including normalizes the content of androgens and estrogen stimulates the production of collagen. Resveratrol has chemopreventive effects on various forms of cancer, particularly colorectal. Marked antimicrobial and antiviral activity of resveratrol have also been detected. Resveratrol increases the production of energy compounds, increases the rate of formation of mitochondria and their function, activates cellular respiration. We are studying the effectiveness of Evelor with ischemic heart disease, stable angina, and autoimmune thyroiditis. The results obtained demonstrate lowering of the level of blood cholesterol, lower atherogenic index, anti-inflammatory action. Evelor has regulatory effects on thyroid hormone levels. It was revealed decrease in the rate of blood flow in the thyroid arteries under the influence of Evelor in patients with autoimmune thyroiditis, that indicative of reducing resistance in the arteries of the thyroid gland, reducing the density of the thyroid parenchyma. This is an additional marker of decreased activity of the inflammatory process in the thyroid tissue. Given the above, resveratrol (Evelor) should be actively used, along with basic therapy in cardiology, pulmonology, gastroenterology, nephrology, endocrinology, neurology, ophthalmology, oncology, gynecology, andrology, immunology, in the treatment of infectious diseases, and so on. The foregoing demonstrates the advisability of further study as an effective antioxidant and geroprotector and the need of the active implementation of its in clinical practice.

УДК: 616.831. – 001-092:612.822.56

Новак А.С.

СУЧАСНИЙ СТАН ВИВЧЕНОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ АСПЕКТІВ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

У статті приведений аналіз сучасних літературних джерел з проблеми патогенетичних аспектів черепно-мозкової травми. Встановлено, що черепно-мозковій травмі присвячено незліченно багато робіт, однак у проблемі ще лишається цілий ряд невирішених питань. Незважаючи на достатню вивченість, ЧМТ та її віддалені наслідки не втрачають своїх лідуючих позицій серед причин втрати працездатності та інвалідизації осіб молодого віку. ЧМТ та її наслідки призводять до широкого спектру неврологічних, нейрофізіологічних та нейропсихологічних порушень. Покладені в основі цих порушень механізми та мозкові кореляти лишаються до кінця не вивченими. Аналіз обтяжується ще й специфікою ЧМТ, при якій, як правило, спостерігається поєднання первинних та вторинних пошкоджень.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, забій головного мозку, апоптоз, струс головного мозку.

Робота виконувалася відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри неврології Харківського національного медичного університету "Створити систему раннього виявлення, корекції та профілактики когнітивних розладів у осіб працездатного віку з органічними та симптоматичними психічними захворюваннями", Державний номер реєстрації – 0107U01392.

Протягом останніх років в Україні, як і в цілому світі, спостерігається збільшення кількості випадків побутового травматизму, стрімке зростання кількості авто- та мототранспорту, що супроводжується зростанням кількості хворих із ЧМТ та її наслідками, 10-20% якої становить тяжка ЧМТ. Все це ускладнюється тим, що порушення, які виникають внаслідок перенесених черепно-мозкових травм, набувають затяжного, прогресивного плинного з тривалою втратою працездатності серед осіб найбільш молодого та працездатного віку [3, 6].

За даними американських експертів, витрати, пов'язані з лікуванням ЧМТ та її наслідків, сягають 50 млрд. доларів на рік [10, 14]. Доля легкої черепно-мозкової травми становить 3,9 млрд. доларів на рік. Після отриманих травм до 50% потерпілих зобов'язані змінити сферу діяльності або перейти на інвалідність. [6, 15].

Уся ця статистика свідчить про те, що проблема черепно-мозкової травми та її наслідків вже давно є не тільки медичною, але й соціально-економічною, оскільки потребує значних витрат як на лікування, так і на соціальну реабілітацію.

Пошкодження головного мозку при ЧМТ поділяється на первинні (вогнищеві та дифузні) та вторинні. До первинних належать пошкодження, що виникають у момент дії механічної енергії (забої, розмозження мозкової тканини, дифузні аксональні пошкодження, первинні внутрішньочерепні гематоми, забої стовбуру головного мозку та ін.). Вторинні пошкодження виникають у результаті неблагосприятливої дії на мозок ряду додаткових внутрішньо- та зовнішньочерепних факторів, які провокують ланцюг складних реактивних процесів, що посилюють важкість первинних пошкоджень [4, 7].

Механізми пошкодження мозку в момент травми добре висвітлені у сучасній літературі [1, 3, 8]. Дія кінетичної енергії на череп призводить до прискорення-гальмування, зсуву та ротації мозку, дифузного аксонального пошкодження. До факторів вторинного ураження мозку належать: гематоми, набряк мозку, гідроцефалія, а також системні ускладнення (гіпоксія-гіперкапія, анемія, електролітні порушення, інфекції, тощо).

Все це призводить до того, що перенесена ЧМТ, навіть при легкому її ступені, далеко не завжди минає безслідно і ті чи інші наслідки тра-

вми можуть проявлятися як під час гострого періоду, так і вперше через багато років після перенесеної ЧМТ [2, 11].

Наслідки черепно-мозкової травми надзвичайно різноманітні, виникають у 30-96% випадків ЧМТ та залежать як від важкості первинного пошкодження, так і від вторинних пошкоджень, а також від плинності відновлення [2, 13].

До них належить неврологічна патологія, що виявляється через 3-12 місяців та більше після травми та ті клінічні прояви, що зберігаються або видозмінюються у вигляді окремих залишкових явищ перенесеної травми. Необхідно відмітити, що наслідки ЧМТ відрізняються клінічним поліморфізмом, в основі яких лежать багатоскладні патогенетичні механізми, які з часом розповсюджуються та призводять до пошкодження віддалених від осередка ураження структур. Процес може тривати від декількох місяців до декількох років та супроводжуватися появою нових неврологічних та нейропсихологічних симптомів [4,9].

Відомо, що патогенез структурно-функціональних змін у головному мозку внаслідок черепно-мозкової травми пов'язаний з механічним фактором. Під впливом травми гідродинамічні сили та лікворна хвиля здійснюють вплив на лімбіко-гіпоталамо-ретикулярну область, що призводить до різних нейрогуморальних обмінно-ендокринних, вегето-судинних розладів. Тому хворі після травми протягом тривалого часу відмічають різного ступеня виразності загально-мозкові симптоми, симптоми мозкової дисфункції, інтелектуально-мнестичні порушення, зміни у психоемоційній сфері, що містять широкий спектр вольових та емоційних розладів у межах неврастенічного та психопатоподібного синдромів [10].

Пусковим механізмом травматичного процесу при ЧМТ є порушення регулюючої функції ЦНС і діяльності дienceфально-мезенцефальних структур головного мозку. Зміни гомеостазу, антиокисного захисту, гемоглобіну, посилення активності кінноїної системи свідчать про генералізовані судинні порушення. Зміни гіперсекреції антідіуретичного гормону, гіпопротейнемія, порушення мінерального складу крові та активності адренергічних систем організму змінюють водно-сольовий обмін організму і створюють умови для підвищення інтракраніального тиску, розвитку гіпертензійного синдрому [9].

Безпосередньо після травми відмічається значна інтенсифікація обмінних процесів. Цей початковий період травми, який називають періодом „пожару обміну”, спричинює патологічні зміни метаболізму організму в цілому, порушення узгодженості окремих ланок метаболізму. Безпосередньо після травми порушується інтегративна діяльність мозку, в основі чого полягає масовий викид нейромедіаторів. Різноманітні порушення регуляторних нейромедіаторних систем призводять до значних змін в активності

регуляторних систем мозку, а саме – супрахізмальних ядер, епіфізу, ретикулярної формації. Розвивається незбалансоване надходження пластичних речовин в результаті змін в ендотелії капілярів, перерозподіл рідини між внутрішньоклітинним і позаклітинним простором, деструкція мембранних структур. Як закономірний наслідок неконтрольованої інтенсифікації метаболізму при незбалансованому поступленні пластичних і енергетичних речовин настає виснаження внутрішніх ресурсів нервової тканини, розвиток „енергетичного дефіциту”. Роз'єднання окисного фосфорилування, закислення внутрішньоклітинного середовища та накопичення супероксидних радикалів сприяють розвитку процесів клітинної інтоксикації і вторинно зумовлених структурних змін. В подальшому після ЧМТ відмічається часткове відновлення збалансованості обмінних процесів в півкулях великого мозку і ліквідація порушень в діенцефально-стовбурових відділах головного мозку, порушується центральна регуляція вісцеральних функцій, зокрема, відмічаються розлади загальної гемодинаміки, метаболізму, функції травлення, сечовидільної та ендокринної систем [19].

Ряд авторів вказують [4, 6, 9], що для діагностики ЧМТ потрібно довести факт пошкодження головного мозку, тобто віддиференціювати ЧМТ від простої травми голови, що не супроводжується пошкодженням головного мозку, а також віддиференціювати за ступенем тяжкості, що має менш сприятливий прогноз. Тому при обстеженні хворих, що перенесли ЧМТ, основну увагу потрібно спрямовувати на виявлення симптомів, які вказують на дисфункцію головного мозку [18]. Цих симптомів багато, але, в першу, чергу більше авторів звертають увагу на короткочасну втрату свідомості, запаморочення, головний біль, нудоту, блювання та ін. [3, 15].

Багатьма авторами, зокрема: Alexander M. P (2005); Rizzo N. et al. (2006) доведено, що пошкодження головного мозку при ЧМТ не обов'язково супроводжується втратою свідомості, а проявляється її порушенням. На протязі якого часу, глибина втрати свідомості залежить від тяжкості травматичного ураження головного мозку, суттєву роль в цьому відіграють механізми одержання травми та вік хворого [15, 27].

Особливу увагу приділяють скаргам хворого. За даними сучасних дослідників, найбільш частими скаргами хворих, що перенесли ЧМТ, є головний біль, запаморочення, шум у голові та вухах, загальна слабкість, підвищена втомлюваність, дратівливість, спалахливість, порушення сну, біль при рухах очними яблуками, блювання, порушення пам'яті та уваги [19]. Важливе значення має констатація травматичної амнезії, сплутаності свідомості. Амнезія частіше всього буває антероградною та ретроградною. Для виявлення амнезії вирішальне значення має збір анамнезу у хворого [2, 10].

Виключно важливими в діагностиці ЧМТ є ре-

зультати початкового неврологічного та інструментального обстеження. Неврологічна симптоматика в гострий період ЧМТ максимально виражена одразу ж після травми, а пізніше вона швидко регресує [3, 7]. Тому чим раніше після ЧМТ розпочато неврологічний огляд хворого, тим більше у лікаря шансів виявити неврологічні симптоми.

При ЧМТ найчастіше виявляються наступні симптоми з боку соматичної нервової системи: ністагм, парези очорухових нервів, легкі сегментарні зміни чутливості на обличчі, легкі центральні парези нерву обличчя та під'язичного нерву, поживлення або торпідність сухожильних та періостальних рефлексів, в'ялість шкірних рефлексів, легка анізорефлексія та дисоціація рефлексів за оссю тіла.

Важливим в діагностиці ЧМТ є встановлення вегетативних розладів. Змінюється колір та ступінь гідратації шкіри (особливо дистальних відділів кінцівок), з'являється озноб, неясний вісцеральний біль, порушення сну, апетиту, терморегуляції (субфібрилітет), змінюється менструальний цикл. На 1 – 3 добу після ЧМТ відмічається тахікардія. Ці зміни найбільш чіткі та торпідні в зрілому віці [7, 8]. У хворих більш молодого віку артеріальний тиск (особливо систолічний) більш різко коливається, однак він швидко нормалізується, ніж у хворих більш старших вікових груп. Пульсовий тиск також більш високий у осіб молодого віку (в середньому він збільшується на 15%). Асиметрія артеріального тиску може збільшуватись до 2,6 – 3,9 кПа. Діастолічний ретіональний тиск після ЧМТ має тенденцію до збільшення у осіб молодого віку (особливо на 3 – 5 добу після травми), в зрілому віці він суттєво не змінюється, хоча й простежується тенденція до гіпотензії [8].

Після травми найбільш типовими є скарги на головний біль, запаморочення, нудоту, блювоту (частіше однократну), слабкість, шум у вухах, світлобоязнь.

За даними сучасних дослідників, клінічну картину віддалених наслідків характеризують скарги на головний біль (до 72,3%), запаморочення (до 47,9%), шум у вухах і голові (до 38%), підвищену втомлюваність, дратівливість, порушення пам'яті, уваги. При об'єктивному обстеженні у 74,6% хворих виявлено мікроорганічні симптоми ураження ЦНС: парез конвергенції, ністагм, легка асиметрія обличчя, анізорефлексія та т.ін. При поглибленому вегетологічному обстеженні у 37,8% хворих мало місце підвищення реактивності ВНС, у 19% – зниження її, у 31,3% хворих – недостатність вегетативного забезпечення діяльності і у 8,2% – надлишок [4, 8].

Переконавшись даних про те, що у віддалений період травматичної хвороби головного мозку переважали симпатикотонічні або ваготонічні реакції, не було виявлено. Відмічено їх підвищену лабільність. Взагалі вегетативні зрушення виявлені у 84,5% потерпілих [2, 4].

Емоційні та поведінкові порушення у віддаленому періоді ЧМТ важко розмежувати, оскільки вони тісно пов'язані між собою. Травматична церебрастенія характеризується переважанням у клінічній картині вираженої стомлюваності та дратівливості, що інколи досягає афективної вибуховості; на цьому фоні нерідко виникають істеричні, неврастенічні, іпохондричні або депресивні симптоми. При потрапленні у складні життєві обставини залишкові явища після травматичних уражень головного мозку є сприяючим фактором до виникнення психогенних або невротичних розладів, є благосприятливою основою для патологічного формування особистості. Емоційні та поведінкові порушення у віддаленому періоді ЧМТ ускладнюють соціальну адаптацію [7].

Післятравматична епілепсія являє собою один з найбільш серйозних наслідків ЧМТ. У 50% випадків внаслідок ЧМТ розвивається післятравматична епілепсія, при цьому в 70–80% випадків вже перші епілептичні напади супроводжуються судомними генералізованими характеру. Серед них у 2/3 хворих початок епілепсії спостерігається протягом першого року після ЧМТ, у 90% — протягом 5 років після травми, ще у 7% пацієнтів епілепсія розвивається через 10–15 років після ЧМТ [13].

За останні десятиріччя накопичилися багаточисельні роботи з вивчення клінічних, структурно-морфологічних, нейрофізіологічних та гемодинамічних змін у хворих із наслідками ЧМТ [15, 19].

Незважаючи на значну увагу, що приділяється використанню МРТ досліджень при різних формах травми головного мозку, лише в небагатьох публікаціях висвітлюється питання МРТ-діагностики легкої ЧМТ [14]. В більшості випадків при легкій ЧМТ МРТ-картина не відрізняється від норми. Лише в поодиноких спостереженнях виявляються регіонарні розширення субарахноїдальних просторів, розширення базальних цистерн головного мозку, латеральної ямки або міжпівкулевої щілини, причому практично неможливо з точністю вияснити, чи не мали ці зміни преморбідний характер [14].

За даними сучасних дослідників при МРТ дослідженні пацієнтів з віддаленими наслідками ЧМТ внутрішня гідроцефалія мала місце у 20% хворих, зовнішня – у 18% та змішана – у 19% обстежених осіб. Атрофія речовини мозку спостерігалася у 7% пацієнтів. Легка гідроцефалія спостерігалася у 70% обстежених та середнього ступеня – у 20% хворих [12].

Велика кількість робіт присвячена реєстрації електричної активності головного мозку [3, 7]. Доцільно відмітити, що ЕЕГ головного мозку в гострому періоді ЧМТ дає визначену інформацію якраз при нетяжких ушкодженнях головного мозку, коли переважають функціональні порушення, а структурні зміни незначні. Відмічаються загально-мозкові зміни активності головного мозку, дизритмія, виявляються легкі неспецифічні зміни

у вигляді подразнення діенцефально-стовбурових відділів головного мозку, пригнічення альфа-ритму, переважання швидких асинхронних коливань, дуже рідко – елементів епілептиформності [13]. Рідше спостерігаються помірні загально мозкові порушення електричної активності головного мозку, які проявляються більш виразною дезорганізацією основного ритму, які чергуються з повільними хвилями.

При електроенцефалографічному обстеженні у хворих з віддаленими наслідками закритої черепно-мозкової травми зареєстровані різні ЕЕГ-діагностичні ознаки: дифузні порушення біоелектричної активності мозку у 48% обстежених, зниження загального рівня біопотенціалів головного мозку – у 28%, пароксизмальна активність – у 20%, ірритативні зміни – у 16%, зони подразнення – у 10%, ознаки дисфункції серединних структур мозку – у 12% та дезорганізація основного ритму – у 5% хворих [3].

За результатами дослідників, які проводили дослідження зорових викликаних потенціалів, було зареєстровано збільшення періоду латентності P100, в середньому 126мс, та зменшення амплітуди P100 до 4,6мкВ, що вказує на ознаки аксонально-демієлінізуючого ураження волокон зорового нерва. При цьому демієлінізуюче ураження спостерігалось у 38,9% (7 осіб) випадків, аксональне – у 16,6% (3 особи), поєднане – у 44,5% (8 осіб) випадків. Однобічні пошкодження зорового нерву спостерігалися у 13 обстежених (52%), двобічний характер ураження був діагностований у 5 (20%) пацієнтів [8].

Цюрюпоу В.Н. та співавторами (2006р.) було проведено дослідження даних клінічного та нейрофізіологічного обстеження 15 хворих у віці від 30 до 40 років, що перенесли ЧМТ. У дослідження були включені пацієнти, що перенесли ЧМТ легкого та середнього ступеня важкості (відповідно 13-15 балів та 8-12 балів за шкалою ком Глазго), у віддалені строки ЧМТ. Аналізували клінічні дані, параметри слухових, пов'язаних із подією, викликаних потенціалів. У групі пацієнтів із наслідками ЧМТ середнього ступеню важкості спостерігалися найбільші відмінності за латентним періодом N200 та P300. У групі пацієнтів, що перенесли ЧМТ легкого ступеню, уповільнення латентного періоду N200 майже не виявлялося, однак була встановлена тенденція до збільшення латентного періоду P300 [9].

При обстеженні отоневролога може виявлятися нестійка вестибулярна симптоматика задньочерепного та діенцефального рівнів. За Д. Р. Штульманом, вестибулярні порушення, зміни показників при проведенні електроністагмографії та калоричних проб відмічаються майже у всіх потерпілих від ЧМТ. В гострому періоді ЧМТ виявляється спонтанний горизонтальний ністагм, який з'являється або одразу після травми, або на 3 – 4 день після ЧМТ та найчастіше зникає на 7 – добу після ЧМТ. Для виявлення зв'язку цих змін з перенесеною раніше ЧМТ потрібно спо-

стерігати хворих із ЧМТ в динаміці.

Офтальмологічне обстеження в більшості випадків не виявляє патологічних змін на очному дні, лише в незначному відсотку хворих простежується ангіодистонія сітківки по гіпертонічному типу, венозний застій, тощо [8]. Зміни полів зору в гострому періоді ЧМТ не характерні.

В ранньому періоді ЧМТ вирішальне значення може мати оцінка нейропсихологічних функцій: уваги, мислення, пам'яті, мови, швидкості та правильності реакцій. До цього часу немає ясної відповіді на питання: протягом якого терміну відбувається відновлення всіх функцій після ЧМТ? В літературі існують повідомлення, що через 1 – 3 місяці після травми не менш, ніж у 50% хворих, що пересели ЧМТ, реєструються ті, чи інші відхилення від норми, котрі зберігаються роками, та призводять до обмеження працездатності та соціальної адаптації хворих [13].

Після перенесеної ЧМТ захворювання може набути прогресивного перебігу з наступною нормалізацією неврологічного статусу або стійкою його стабілізацією, ремітуючим прогресивним перебігом [6, 13].

Тривалість існування неврологічних розладів і швидкість відновлення втрачених функцій після перенесеної ЧМТ залежить від віку, психологічного статусу і загального фізичного здоров'я потерпілого [2].

Аналізуючи катamnестичні дані у осіб, що перенесли ЧМТ, Макаров А.Ю. виявив, що найбільш тривалий час утримуються вегетативні порушення і астено-невротичні прояви. 25% хворих лікувалися амбулаторно протягом 1 року, у 12% хворих післятравматична хвороба прогресувала. Основними проявами в них були: астено – вегетативний синдром, лікворна гіпертензія, пірамідна недостатність, епілептиформні напади, вегетативно – судинна дистонія.

При здавалось би повному благополуччі, у деяких потерпілих у віддаленому періоді після ЛЧМТ виявлялась лабільність основних нейродинамічних процесів, а при дії несприятливих зовнішніх факторів (метеофактори, повторна ЧМТ, стресові ситуації, важка фізична праця та ін.) можуть проявитися вегетосудинні, вестибулярні, психоемоційні розлади, порушення діяльності інших органів і систем. В цей період хворі скаржаться на загальну слабкість, запаморочення, підвищену емоційну лабільність, тупий головний біль, пітливість, серцебиття, нерідко розвиваються іпохондричні та депресивні стани [10].

Таким чином, проведений нами аналіз літературних джерел показав, що черепно-мозковій травмі присвячено незліченно багато робіт, однак у проблемі ще лишається цілий ряд невирішених питань. Незважаючи на достатню вивченість, ЧМТ та її віддалені наслідки не втрачають своїх лідуючих позицій серед причин втрати працездатності та інвалідизації осіб молодого віку. ЧМТ та її наслідки призводять до широкого спектру неврологічних, нейрофізіологіч-

них та нейропсихологічних порушень. Покладені в основі цих порушень механізми та мозкові кореляти лишаються до кінця не вивченими. Аналіз обтяжується ще й специфікою ЧМТ, при якій, як правило, спостерігається поєднання первинних та вторинних пошкоджень.

Література

1. Багненко С. Ф. Возможности коррекции гипоксических и реперфузионных повреждений у пострадавших с сочетанной шоковой травмой в остром периоде травматической болезни / С. Ф. Багненко, Б. Н. Шах, В. М. Теплов // Тезисы докладов Всероссийской конференции «Реаниматология – наука о критических состояниях». – М., 2006. – С. 11-12.
2. Базарная Н. А. Хроническая посттравматическая головная боль. Автореф. дис. канд. мед. наук. / Н. А. Базарная – М., 2004. – 19 с.
3. Болюх А. С. Церебральный вазоспазм в остром периоде травматического внутримозгового кровоизлияния: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.05 – нейрохірургія / Болюх А. С. – К., 2004. – 23 с.
4. Волошин П. В. Посттравматические стрессовые расстройства: проблемы лечения и профилактики / П. В. Волошин, В. С. Шестопалова, В. С. Подкорытов // Междунар. мед. журн. – 2004. – №1. – С. 33-37.
5. Гузилова Л. С. Последствия закрытой черепно-мозговой травмы и оценка эффективности их лечения ноотропными препаратами у подростков. Автореф. дис. канд. мед. наук. / Л. С. Гузилова. – М., 2008. – 20 с.
6. Дзяк Л. А. Современные представления о патофизиологии тяжелой черепно-мозговой травмы и роли прогнозирования ее исходов на этапах лечения / Л. А. Дзяк, О. А. Зозуля // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты. – 2005. – Т.1, №1. – С.24-35.
7. Егунян М. А. Изменения мозговой ликвородинамики у больных с закрытой ЧМТ / М. А. Егунян, Г. Г. Мхоян, А. М. Мирзоян [и др.] // Матеріали III з'їзду нейрохірургів України / Під ред. акад. Ю. П. Зозулі. – К.: Вид. Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України, 2003. – С. 46.
8. Живолупов С. А. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции / С. А. Живолупов, И. Н. Самарцев, С. В. Коломенцев // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – №10. – С.42-46.
9. Карпов С. М. Состояние церебральной гемодинамики в остром и отдаленном периодах черепно-мозговой травмы / С. М. Карпов, М. М. Герасимова, Н. А. Решетняк [и др.] // Невролог. вестн. – 2004. – №1-2. – С.8-12.
10. Касумова С. Ю. Патологическая анатомия черепно-мозговой травмы / Черепно-мозговая травма. Клиническое руководство, ч. 2. / Под ред. А. Н. Коновалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. – М.: «Антидор», 2002. – 320 с.
11. Климовицкий В. Г. Травматическая болезнь с позиций современных представлений о системном ответе на травму / В. Г.

- Климовицкий, О. Г. Калинин // Травма. – 2003. – Т. 4, №2. – С.123-130.
12. Мироненко Т.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике легкой черепно-мозговой травмы / Т. В. Мироненко // Вісник проблем біології і медицини. – 2008. – №13. – С. 49-53.
13. Цюрюпа В. Н. Исследование когнитивных вызванных потенциалов у больных с отдаленными последствиями черепно-мозговой травмы / В. Н. Цюрюпа, Т. Л. Визило, И. В. Власова // Медицинская практика. – №6. – 2007. – С.34-36.
14. Шевага В. Н. Ранние и отдаленные последствия черепно-мозговой травмы: медико-социальные аспекты и возможности нейропротекции / В. Н. Шевага // Здоровье Украины. – 2009. – №5. – С.45.
15. Alexaner M. P. Mild traumatic brain injury / M. P. Alexaner // Neurology. – 2005. – V. 45. – P.1253-1260.
16. Alves W. Postconcussive symptoms after uncomplicated mild head injury / W. Alves, S. Macciocchi, J. Barth // J. Head Trauma Rehabil. – 2003. – V. 8. – P.48-59.
17. Banas A. SPECT in diagnostic services and medical certification a case report of depression in head injury / A. Banas // Psychiatr. Pol. – 2003. – V. 37, №5. – P.851-856.
18. Basso D. Planning times during salesman's problem differences between closed head injury and normal subjects / D. Basso, P. Bisiacchi, M. Cottelli, C. Farinello // Brain Cogn. – 2004. – V.46, № 1-2. – P.38-42.
19. Biberthaler P. Serum S-100B Concentration Provides additional Information for the Indication of Computed Tomography in Patients after Minor Head Injury: a Prospective Multicenter Study / P. Biberthaler, U. Linsenmeier, K.-J. Pfeife [et al.] // Shock. – 2006. – №25. – P. 446-453.
20. Cima M. The connection between trauma and dissociation: a critical evaluation / M. Cima, H. Merckelbach, S. Hollnack, E. Knaurer // Fortschr. Neurol. Psychiatr. – 2003. – V. 71, №11. – P.600-608.
21. Donders J. Criterion validity of new Wais-III subtest scores after traumatic brain injury / J. Donders, D. Tulsky // Journal of the International Neuropsychological Society. – 2001. – V. 7. – P. 892-898.
22. Fisher M. The ischemic penumbra: Identification, evolution and treatment concepts / M. Fisher // Cerebrovasc. Dis. – 2004. – V. 17. – P.1-6.
23. Gentleman S. Long-term intracerebral inflammatory response after traumatic brain injury / S. Gentleman, P. Leclercq, L. Moyes [et al.] // Forensic Sci Int. – 2004. – V. 146. – P. 97-104.
24. Kim E. Agitation, aggression and disinhibition syndromes after traumatic brain injury / E. Kim // Neurorehabilitation. – 2002. – V. 17, №4. – P.297-310.
25. Langlois J. Traumatic brain injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths / J. Langlois, W. Rutland-Brown, K. Thomas. – Atlanta Ga, 2006. – 55 p.
26. Head Injury, pathophysiology and management / P. Reilly, R. Bullock [et al.]. – 2nd ed., 2005. – 501 p.
27. Rizzo M. Overview of head injury and postconcussive syndrome / M. Rizzo, D. Tranel // J. Head Injury. – Edinburg, 2006. – P.1-18.
28. Tateno A. Clinical correlates of aggressive behavior after traumatic brain injury / A. Tateno, R. Jorge, R. Robinson // J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci. – 2003. – V. 65. – P.49-59.

Реферат

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИЗУЧЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Новак А.С.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга, апоптоз, сотрясение головного мозга.

В статье приведен анализ современных литературных источников по проблеме патогенетических аспектов черепно-мозговой травмы. Установлено, что черепно-мозговой травме посвящено большое количество работ, однако в проблеме еще остается целый ряд нерешенных вопросов. Несмотря на достаточную изученность, ЧМТ и ее отдаленные последствия не теряют своих лидирующих позиций среди причин потери трудоспособности и инвалидизации лиц молодого возраста. ЧМТ и ее последствия приводят к широкому спектру неврологических, нейрофизиологических и нейропсихологических нарушений. Положенные в основе этих нарушений механизмы и мозговые корреляты остаются до конца не изученными. Анализ отягощается еще и спецификой ЧМТ, при которой, как правило, наблюдается сочетание первичных и вторичных повреждений.

Summary

CURRENT STATE OF INVESTIGATIONS ON PATHOGENETIC ASPECTS OF CRANIOCEREBRAL TRAUMA

Novak A.S.

Key words: traumatic brain injury, brain contusion, apoptosis, brain concussion.

Introduction. Traumatic brain injury (TBI) and its consequences nowadays is of great medical and social importance, due to their significant role in the structure of morbidity, mortality and disability of the population.

The extraordinary number of scientific papers is devoted to traumatic brain injury, but this issue is still remaining unclear. Neurological manifestations of the individual effects of TBI, despite the considerable knowledge of this problem, do not lose their positions healing frequency and prevalence among other

neurological diseases.

Despite the diversity of current research and literature data, search pathogenic mechanisms that lead to neuropsychological impairment in TBI and its consequences, has not yet led to any definitive conclusions.

Objective. To analyze contemporary literature for more detailed pathogenesis of traumatic brain injury studying.

Results. It is known that the pathogenesis of structural and functional changes in the brain due to traumatic brain injury associated with mechanical factors. Under the influence of hydrodynamic force trauma and cerebrospinal fluid wave influence limbic-hypothalamic-reticular region, that leads to different neurohormonal metabolic- endocrine, vegetative- vascular disorders. Therefore, patients after injury for a long time noted varying degrees of severity general brain symptoms, symptoms of brain dysfunction, intellectual mnestical disturbances, changes in mental and emotional sphere containing a wide range of volitional and emotional disorders within the neurotic and psychopathic syndromes.

Trigger traumatic process for TBI is a violation of the regulatory function of the central nervous system and mezencephalo - diencephalic brain structures. Changes homeostasis of antioxidant protection, hemoglobin, increased activity of kynin's indicate generalized vascular disorders. Changes hypersecretion of antidiuretic hormone, hypoproteinemia , impaired blood mineral composition and activity of adrenergic systems alter water-salt metabolism of the body and create conditions for increasing intracranial pressure of hypertensive syndrome.

Immediately after the injury we may observe a significant intensification of metabolic processes. This initial period of injury, which is called the period of "burning metabolism" causes abnormal metabolism of the whole organism , impaired coordination of individual units metabolism. Immediately after injury disrupted integrative activity of the brain, based on what is a massive release of neurotransmitters. Discordant regulatory violations neurotransmitter systems lead to significant changes in the activity of the regulatory systems of the brain - namely suprahypothalamic nuclei, pineal gland, reticular formation. The development of unbalanced flow of plastic materials as a result of changes in the endothelium of the capillaries, the redistribution of fluid between the intracellular and extracellular space as well as destruction of membrane structures are observed. As a natural consequence of uncontrolled intensification of metabolism unbalanced admission plastic materials and energy depletion following internal resources of nervous tissue, the development of "energy shortage ". Separation of oxidative phosphorylation, intracellular acidification of the medium and the accumulation of superoxide radicals contribute to the development process of cell toxicity and secondarily due to structural changes. Later after TBI observed partial restoration of the balance of metabolic processes in the cerebral hemispheres and the elimination of violations stem - diencephalic regions of the brain is disturbed central regulation of visceral functions, including common disorders marked hemodynamic, metabolic functions of the digestive system, urinary and endocrine systems.

Conclusions. TBI and its consequences lead to a wide range of neurological, neurophysiological and neuropsychological disorders. Formed the basis of the mechanisms of these disorders and brain correlates are not yet fully understood. The analysis also burdened by specific head injury, in which, as a rule, there is a combination of primary and secondary lesions.

УДК 616.716.1/.4 – 002.4 – 07 – 056.83

Рибалов О.В., Аветіков Д.С., Іваницька О.С.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ ТОКСИЧНОГО НЕКРОЗУ ЩЕЛЕПНИХ КІСТОК У НАРКОЗАЛЕЖНИХ ПАЦІЄНТІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

У статті проаналізовані наукові публікації, присвячені діагностиці токсичного некрозу щелепних кісток. Інтерес до цієї проблеми викликаний стрімким зростанням останнім часом випадків дифузних уражень щелеп, викликаних вживанням саморобної наркотичної речовини – первитину. Авторами розглядаються різні концептуальні підходи до з'ясування основних механізмів патогенезу цього захворювання, узагальнюються виявлені дослідниками особливості його клінічної картини та результати клінічних і лабораторних обстежень пацієнтів.

Ключові слова: наркоманія, первитин, токсичний некроз щелеп.

Робота є фрагментом комплексної теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї «Вроджені та набуті морфо-функціональні порушення зубо-щелепної системи, органів і тканин голови та шиї, їх діагностика, хірургічне та консервативне лікування» (№ державної реєстрації 0111U006301).

Необхідність активного дослідження проблем діагностики та лікування захворювань, пов'язаних із вживанням наркотичних засобів, стає все більш очевидною. Адже наркоманія перетворилась на одну із найсерйозніших глобальних проблем сучасної цивілізації, що породжена кризою моралі і культури, втратою справжніх ціннісних орієнтирів та сенсу життя.

Сьогодні у світі налічується понад 250 млн. наркозалежних. Україні, на жаль, належить сумна «пальма першості» в Європі за кількістю осіб, що вживають наркотики. До того ж ця цифра невпинно зростає, досягаючи критичної точки. Згідно з офіційною статистикою МОЗ України, у 2012 році на обліку перебували 79 тис. наркозалежних. Однак офіційні дані явно не відображають реальної ситуації із розповсюдженням цього соціального лиха. За розрахунками міжнародних та українських дослідників в Україні споживачами лише ін'єкційних наркотиків є близько 310 тис. осіб [14].

Наркоманія наносить непоправну шкоду здоров'ю та життю тих, хто потрапляє у залежність від психотропних речовин. Найгірше, що наркоманія уражає переважно молодих людей. Середній вік сучасних наркоманів становить 20-25 років. У зв'язку з цим виникає справжня загроза генофонду як України, так й інших країн [1,12,23].

Наркоманія сама по собі є тяжким захворюванням. Втім потреба невпинної боротьби з нею диктується ще й тим, що разом з наркоманією зростає кількість недуг, напряду з нею пов'язаних: ВІЛ-інфекція, гепатити В і С, бактеріальний ендокардит, атипові гнійно-запальні процеси тощо [10].

Одним із таких захворювань є токсичний остеонекроз щелеп. Не можна не помітити його стрімке розповсюдження протягом останніх 20 років. Так, за даними В.О. Маланчука та І.С. Бродецького, які одними з перших в Україні розпочали ґрунтовне вивчення етіології, патогенезу,

клінічної картини та шляхів лікування цього захворювання, лише на лікувальній базі кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за 5 років (2004-2009 рр.) кількість таких хворих зросла майже у 13 разів (з 5 випадків до 64) [10]. Дослідження, проведені цими вченими, дозволяють стверджувати, що в Україні в сучасних умовах 60% загальної кількості хворих із остеомієлітами щелеп становлять особи, що мають наркотичну залежність [9].

Мета роботи

Аналіз та узагальнення наукових публікацій, присвячених з'ясуванню особливостей розвитку, перебігу та діагностики токсичного некрозу щелепних кісток, викликаного вживанням наркотичних засобів.

Науковий інтерес до зазначеної проблеми був обумовлений появою, починаючи з 90-х років ХХ ст., значної кількості атипових уражень щелеп, які характеризувались тяжким тривалим перебігом із частими рецидивами, швидким поширенням на раніше неушкоджені ділянки, низькою ефективністю традиційних схем їх лікування. При цьому увагу фахівців привернув той факт, що всі хворі із подібними ураженнями тривалий час приймали кустарно виготовлений наркотик первитин, який на слензі наркоманів називається «винтом», або «мулькою» [3,12,22]. Це синтетичний наркотик, який включений до міжнародного переліку найбільш небезпечних наркотичних засобів. На жаль, саме він найбільш поширений серед наркотично залежної молоді. Для його виготовлення використовуються ефедрин, червоний фосфор, кристалічний йод та інші допоміжні препарати. Як свідчать хімічні експерименти, він є надзвичайно токсичним, крім того здатний викликати швидке звикання, високий ступінь залежності. Його тривале вживання призводить до зневоднення та виснаження організму, психозу, що нагадує шизофренію, слухових

та зорових галюцинацій [19].

Проведені дослідження дозволили науковцям дійти спільної думки про те, що розвиток некрозу щелепних кісток у наркозалежних пацієнтів є наслідком вживання саме первитину. Проте у питанні про механізми патологічної дії цього наркотику позиції авторів розходяться. Більшість дослідників схильні вбачати у червоному фосфорі основну причину руйнівного впливу «винту» на організм людини, особливо його кістковий апарат, в тому числі й щелеп. У якості аргументів на підтвердження свого припущення науковці посилаються на існуючі в медичній літературі описи фосфорних некрозів щелеп у осіб, що працювали на виробництві сірників, а також у пацієнтів, які отримували бісфосфонат для лікування метастазів злоякісних пухлин у кістки [3,12,25,26,27].

Фосфорний некроз щелеп як специфічне захворювання робітників, що у своїй професійній діяльності мали справу з фосфором, відомий ще з 1845 року, коли були вперше описані 22 випадки некрозу щелеп у жінок, зайнятих на виробництві сірників у Відні [12]. Тому виявлена подібність клінічних картин атипових остеомієлітів у наркозалежних хворих та фосфорних остеонекрозів, на думку науковців, досить переконливо свідчить на користь зазначеного міркування.

Використовуючи дані іноземних авторів, О.Л. Іващенко, І.М. Матрос-Таранець, О.С. Прилуцький [3] розглядають можливі механізми патологічної дії фосфору, наслідком якої є розвиток остеонекрозу щелеп. Фосфор здатний пригнічувати диференціювання остеобластів, посилювати апоптоз та стимулювати остеокластпригнічуючий фактор, в результаті чого виникає глибока супресія метаболізму кісткової тканини. Крім того, відомі антиангіогенні властивості фосфору, що виявляються інгібуванням росту ендотелію судин і посиленням їх склерозу.

Інші науковці пов'язують патологічний вплив первитину з дією ефедрину, який у значній кількості міститься у цій наркотичній речовині. Як й інші амфетаміни, ефедрин у великих дозах викликає різкий викид серотоніну, внаслідок чого відбувається збільшення кількості Т-супресорів та зниження рівня Т-хелперів, а також значне підвищення вмісту дофаміну у периферичній крові, що призводить до пригнічення імунної відповіді за рахунок В-клітинної ланки імунітету. Таким чином, спостерігається розвиток вираженого імунodefіциту та пригнічення клітинного імунітету в цілому [10]. На підтвердження подібного погляду на патогенез остеонекрозу щелеп у наркозалежних автори наводять дані про те, що ними виявлені ознаки імунodefіциту практично у всіх пацієнтів навіть за відсутності ВІЛ-інфекції [6]. Окрім імуносупресивного ефекту ефедрину, дослідники вказують також на його здатність негативно впливати на судинну систему людини. При цьому мікроциркуляторні порушення поглиблюються за рахунок значного зневоднення організ-

му, що є ще одним проявом патологічної дії ефедрину [10].

При з'ясуванні питання про патогенез некрозу щелепних кісток в осіб із наркотичною залежністю фахівцями звертається увага і на токсичність різних домішок, що входять до складу первитину. Серед них особливу небезпеку являє вільний йод, який здатний викликати розвиток тромбофлебиту та некрозу судин у місцях ін'єкцій, а згодом призводити до дистрофічних змін у кістковій тканині всього організму, в першу чергу у ротовій порожнині [1].

Незважаючи на існуючі розбіжності у поглядах різних авторів на головну причину некротичного процесу у щелепних кістках наркозалежних пацієнтів, всі дослідники підкреслюють особливе значення для розвитку захворювання існуючого у таких хворих послаблення неспецифічної та специфічної імунної реактивності організму [3,6,10,15,20]. Саме ця обставина може слугувати поясненням того, що ураження зазнають саме щелепні кістки. Якщо врахувати, що у порожнині рота знаходиться значно більша кількість різних видів бактерій порівняно з іншими відділами шлунково-кишкового тракту (від 160 до 300 видів), то цілком зрозуміло, що послаблення захисних механізмів організму підвищує ймовірність інфікування кісткової тканини при видаленні зуба, травмуванні щелепи, за наявності у хворого патології тканин пародонта, періодонта, слизової оболонки тощо [21,24].

Значне місце у дослідженнях, присвячених остеонекрозу щелеп у наркозалежних, відводиться вивченню клінічної картини захворювання. Необхідною умовою успішної діагностики токсичного некрозу щелепних кісток, як зазначають науковці, є ретельний збір анамнезу та уважне спостереження за поведінкою пацієнтів. Справа в тому, що значна частина хворих намагаються приховати існування у них наркотичної залежності. Тому будь-які неадекватні реакції, які можуть свідчити про вживання наркотичних засобів, повинні враховуватись лікарем [4].

У публікаціях повідомляється, що всі без виключення випадки остеонекрозу щелеп зафіксовані в осіб, що вживали первитин тривалий час. За даними І.Г. Лісової, тривалість прийому цього наркотику на момент звернення пацієнтів за лікарською допомогою становила від 1 до 5 років [5]. В основу дослідження В.О. Маланчука та І.С. Бродецького покладені результати обстеження та лікування осіб, 73% з яких вживали «вент» до 5 років, 18% – 5-10 років, а 9% – більше 10 років [10]. Як вказують О.О. Тимофєєв та А.В. Дакал, під їх спостереженням знаходились пацієнти, які мали наркотичну залежність протягом 3-15 років [22]. При цьому тривалість прийому наркотичних речовин впливає на тяжкість захворювання. Так, у хворих, «стаж» залежності яких від первитину не перевищує 6 місяців, первинні одонтогенні осередки при гнійно-запальних процесах м'яких тканин характеризуються менш агресивним пе-

ребігом із обмеженою (охоплюються не більше двох зубів) зоною ураження та незначним оголенням альвеолярного відростка щелеп й утворенням секвестрів невеликих розмірів. Що ж стосується тих пацієнтів, які вживають наркотик «вент» більше року, то у них первинні одонтогенні осередки відзначаються дифузним характером із захопленням у патологічний процес не менше 3 зубів, оголенням значної частини альвеолярного відростка та утворенням великих секвестрів [23].

На сьогоднішній день вже накопичено значний фактичний матеріал, що дає змогу достатньо детально представити клінічну картину токсичного некрозу щелепних кісток у наркозалежних пацієнтів. Дослідники звертають увагу на таку загальну та місцеву симптоматику, як гіпоергічний тип запальної реакції, що виявляється в'ялим перебігом захворювання з частими рецидивами, тривалі ниючі болі за ходом гілок трищелепного нерва, перманентна гноетеча із чисельних нориць, хронічна інтоксикація при відсутності температурної реакції [10].

Огляд хворих із остеонекрозом щелепних кісток дозволяє виявити зміну конфігурації їх обличчя внаслідок набряку та інфільтрації м'яких тканин у проекції зони некрозу та сусідніх анатомічних ділянок. Автори вказують і на такий характерний клінічний прояв захворювання, як наявність норицевих ходів, що мають втягнутий вигляд та щільно спаяні із підлеглою кістковою тканиною. При ураженні верхньої щелепи нориці розташовуються у піддонній ділянці, при локалізації некротичного процесу на нижній щелепі – у підщелепній ділянці, під підборіддям, у зоні верхньої третини шиї та у привушно-жувальній ділянці. При пальпації визначаються щільно еластичні слабоболісні інфільтрати без чітких меж, а також елементи кісткової бугристості [13].

Як зазначають О.О.Тимофєєв та інші науковці, при огляді порожнини рота виявляються значні ділянки оголеної кісткової тканини в межах альвеолярного відростка на верхній чи нижній щелепі (залежно від локалізації некротичного процесу) тусклою брудно-сірого або жовто-коричневого кольору, вкритої в деяких місцях сіро-зеленим нальотом. Кістка має «поточений» вигляд за відсутності у ділянці патологічного осередку грануляційної тканини. Слизова оболонка навколо оголеної кісткової тканини здебільшого має блідо-рожевий колір, рідше буває гіперемованою. Лунки зазвичай заповнені пінистим гнійним ексудатом [18,19,22].

До характерних клінічних ознак токсичного остеонекрозу Є.І. Дерябін та Ю.С. Миронова відносять оголення кісткової тканини, наявність симптому «сухої лунки», масивні гноєтечі із нориць на шкірі обличчя та у порожнині рота [2].

Розглядаючи особливості клінічних проявів некрозу щелепних кісток у наркозалежних пацієнтів, О.В. Рибалов та інші автори відзначають тривалий перебіг захворювання, інтоксикацію

організму, прогресуючу деструкцію кісткової тканини із неодноразовою секвестрацією, патологічні переломи щелеп, дифузний характер ураження із відсутністю демаркаційної зони, виражений імунodefіцит [16,17].

Узагальнюючи результати власних багаторічних досліджень та дані, отримані іншими науковцями, В.О. Маланчук та І.С. Бродецький визначили найсуттєвіші особливості клінічних проявів цього захворювання. Для нього характерним є тяжкий та атиповий перебіг патологічного процесу, який охоплює декілька зон щелепи одночасно; швидке розповсюдження запалення на раніше неушкоджені ділянки щелепи; гіпоергічний тип загальної реакції з в'ялим клінічним перебігом; невідповідність видимих меж некрозу щелепи реально існуючому її ураженню; ниючі болі; значна гноетеча із нориць; тривала інтоксикація; виникнення нових осередків остеомієліту та рецидивів навіть після радикальних оперативних втручань [6,9,10].

Встановлення точного діагнозу токсичного остеонекрозу передбачає застосування цілого комплексу клініко-лабораторних досліджень. При цьому важливе значення для отримання повної інформації щодо зрушень у загальному стані організму мають аналізи крові. Наведені у науковій літературі дані загального аналізу крові свідчать про наявність у всіх пацієнтів із некрозом щелепних кісток, викликаним вживанням пєрвину, анемії, що виявляється зниженням кількості еритроцитів та гемоглобіну. При цьому спостєрігається значне підвищення рівня лейкоцитів та високі показники ШОЕ (більше 30 мм/год.). Дослідники вказують і на такі зміни показників крові як значне перевищення норми вмісту тромбоцитів, пригнічення фібринолізу та гіперпродукцію фібриногену [3,10].

Результати імунологічних досліджень, представлєні в наукових публікаціях, вказують на те, що розвиток токсичного некрозу щелепних кісток у наркозалежних хворих відбувається на фоні глибоких змін в їх імунній системі, наявності вторинного імунodefіциту, суттєвого пригнічення Т-клєтинної ланки імунітету та хронічної інтоксикації [10,11,20,24].

Серед додаткових досліджень особливе місце науковцями відводиться рентгєнографії, яка дозволяє детально вивчити локалізацію деструктивних змін кісткової тканини. На основі аналізу рентгєнограм нижньої щелепи хворих із хронічним остеомієлітом, викликаним вживанням наркотику «вент», О.О.Тимофєєв та співавтори звертають увагу на ділянки розрідження кісткової тканини з формуванням секвестрів різних розмірів. При цьому, як вважають дослідники, строки формування секвестрів у таких пацієнтів на 2-3 тижні перевищують терміни їх утворення у випадках типової форми остеомієліту. До особливостей рентгєнологічної картини автори відносять «муфтоподібну» періостальну реакцію навколо нижньощелепної кістки, а також існу-

вання остеомієлітичних ділянок на фоні великої кількості осередків остеопорозу щелепи [18,22,23].

І. Лісова та співавтори визначили ряд характерних рис рентгенологічної картини щелеп пацієнтів із токсичним остеонекрозом: поширення ураження на значні ділянки щелепної кістки; наявність декількох самостійних осередків із можливою локалізацією в різних анатомічних зонах; хаотичне чергування ділянок остеосклерозу та ділянок остеопорозу, що нагадують «мильну піну», із переважанням останніх; відсутність вираженої зони демаркації по краях процесу; рентгенологічна верифікація спонтанного перелому без явної клінічної симптоматики [5].

Підкреслюючи важливість рентгенологічних досліджень у процесі діагностики та моніторингу стану хворих із хронічним остеомієлітом на фоні наркотичної залежності, слід зазначити, що найкращі можливості для цього надає комп'ютерна томографія із 3-х вимірною візуалізацією об'єкта (КТ-3D). Переваги цього методу порівняно із звичайними рентгенограмами, вважають автори, полягають у більш точному визначенні локалізації осередку запалення у будь-якій ділянці черепа, розповсюдження та меж ураження кісток щелепно-лицевої зони, ступеня формування секвестру, наявності патологічного процесу на ранній стадії, коли клінічні прояви ще відсутні, а також у можливості візуалізувати щелепно-лицеві ділянки у різних проекціях. Крім того, слід враховувати і те, що у зв'язку із незначним променевим навантаженням на пацієнта при проведенні дослідження, цей метод можна використовувати неодноразово на різних етапах лікування [7,8].

Вивчення комп'ютерних томограм хворих із остеонекрозом щелеп дозволило встановити частоту ураження різних відділів верхньої та нижньої щелеп. Так, при локалізації патологічного процесу на верхній щелепі у значній кількості хворих уражається гайморова пазуха, піднебінні відростки та бугри верхньої щелепи. Нерідко ураження розповсюджується і на прилеглі до верхньої щелепні кістки: леміш та крилоподібні відростки основної кістки. На нижній щелепі дифузний остеомієліт переважно уражає тіло, альвеолярний відросток, гілку, суглобовий та вінцевий відростки [8]. Крім того, науковці виявили такі особливості рентгенологічної картини токсичного некрозу щелеп, як наявність періостальних реакцій у вигляді лінійних періоститів та періостально новоутвореної кісткової тканини за типом бахромчатого періоститу; явища гіперостозу, що подібно до муфти охоплюють кістку і розповсюджуються по зовнішній та внутрішній поверхням, збільшуючи її об'єм; осередки деструкції кісткової тканини нижньої щелепи; резорбційні переломи щелепи із зміщенням уламків [10].

Враховуючи, що «пусковим» моментом наркотичного ураження щелепної кістки, як вважають науковці, є потрапляння до неї внутрішньоротової інфекції через лунку видаленого зуба

або патологічну зубоясеневу кишеню, мікробіологічні дослідження набувають неабиякого значення [24]. Результати мікробіологічних досліджень, наведені у наукових публікаціях, вказують на те, що у наркозалежних пацієнтів із токсичними некрозами щелеп мікрофлора патологічного осередку представлена автохтонними мікроорганізмами (анаероби, аероби, грибки роду *Candida*) та аллохтонними бактеріями, що знаходяться у асоціативних зв'язках між собою [21]. Дослідники вказують на те, що у виділеннях із норицевих ходів переважно виявляються золотистий та епідермальний стафілококи, стрептокок, кишкова та синьогнійна палички, диплокок, облигатні анаероби [2,21].

При цьому вивчення чутливості мікрофлори до антибіотиків у пацієнтів із наркотичною залежністю показало підвищену антибіотикорезистентність патогенів. Найбільша чутливість мікрофлори виявилась до лінкозамідів, що обумовлено, на думку авторів, їх здатністю накопичуватись у кістковій тканині та впливати на анаеробні мікроорганізми осередку запалення [10].

Отже, як свідчить аналіз наукових публікацій, останнім часом значно зріс інтерес дослідників до проблеми нетипових деструктивних процесів щелеп, з якими все частіше доводиться зустрічатись лікарям-практикам. Було встановлено, що такі ураження щелепних кісток, які призводять до їх втрати, виникають в осіб із залежністю від наркотичної саморобної речовини первитину. Значна увага науковців приділена розкриттю механізмів патогенезу даного захворювання, детальному вивченню його клінічних проявів. У багатьох публікаціях належне місце відводиться розгляду комплексу діагностичних методів та результатів їх застосування в процесі обстеження пацієнтів із токсичним некрозом щелеп. Втім значне коло проблем потребує своєї подальшої розробки. Зокрема, остаточно не з'ясовано всі ланки патогенезу цього захворювання, без чого неможливо забезпечити ефективне лікування. Необхідно також ґрунтовно дослідити вплив різних компонентів наркотичної речовини на метаболізм кісткової тканини та мінеральний обмін. Враховуючи, що некроз щелеп у наркозалежних пацієнтів супроводжується глибокими порушеннями механізмів та систем підтримки гомеостазу, на особливу увагу заслуговує удосконалення методів обстеження хворих, зокрема їх імунної системи.

Література

1. Безруков С.Г. Хронический одонтогенный «винтовой» остеомиелит как актуальная проблема общества и современной медицины / С.Г. Безруков, В.В. Богданов, В.Л. Саенко, Н.Г. Попушой // II з'їзд Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів. – К., 2011 – С. 100-103.
2. Дерябин Е.И. Клинико-морфологическая характеристика остеомиелита челюстей у наркотически зависимых пациентов / Е.И. Дерябин, Ю.С. Миронова // Современные достижения и перспективы развития хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : Республиканская научно-практическая конференция с международным участием : Мат. конф. – Харьков, 2010. – С. 23-24.

3. Иващенко А.Л. Современные аспекты этиопатогенеза, клинической картины и лечения остеомиелитов челюстей у пациентов с наркотической зависимостью и ВИЧ-инфекцией / А.Л. Иващенко, И.Н. Матрос-Таранец, А.С. Прилуцкий // Питание экспериментальной та клінічної медицини. Збірник статей. – 2009. – Том I, №13. – С.213-219.
4. Іваницька О.С. Диференціальна діагностика токсичного остеонекрозу зі злоякісними пухлинами щелеп / О.С. Іваницька // «Медицина наука-2011 : Всеукраїнська науково-практична конференція : Мат. конф. – Полтава, 2011. – С. 10-11.
5. Лесовая И.Г. Клинический опыт оказания специализированной помощи больным с нетипичным течением одонтогенного остеомиелита, страдающих наркоманией и синдромом приобретенного иммунодефицита / И.Г. Лесовая, В.М. Хименко, В.В. Хименко // Новые технологии в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : Всеукраинская научно-практическая конференция : Мат. конф. – Харьков, 2006. – С. 77-82.
6. Маланчук В.О. Клінічні особливості остеомиєліту щелеп у хворих з наркотичною залежністю / В.О. Маланчук, А.В. Копчак, І.С. Бродецкий // Український медичний часопис. – 2007. – №4. – С. 111-117.
7. Маланчук В.А. Особливості рентгенологічної картини остеомиєліту щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності / В.А. Маланчук, І.С. Бродецкий, Л.Р. Забудська // І з'їзд Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів. – К., 2009. – С. 97-99.
8. Маланчук В.А. Особенности рентгенологической картины остеомиелита челюстей у больных на фоне наркотической зависимости / В.А. Маланчук, И.С. Бродецкий, Л.Р. Забудская // Украинский медицинский часопис. – 2009. – №2. – С. 122-125.
9. Маланчук В.А. Комплексное лечение больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости / В.А. Маланчук, И.С. Бродецкий // Современные достижения и перспективы развития хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : Республиканская научно-практическая конференция с международным участием : Мат. конф. – Харьков, 2010. – С. 51-53.
10. Маланчук В.А. Остеомиелит челюстей у больных на фоне наркотической зависимости / В.А. Маланчук, И.С. Бродецкий. – К., 2013. – 268 с.
11. Малевич О.Е. Патогенетически значимые иммунные нарушения у наркозависимых пациентов в развитии остеонекроза костей лицевого скелета / О.Е. Малевич, А.А. Комок, А.С. Комок [и др.] // Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія : Міжнародна науково-практична конференція : Мат. конф. – К., 2009. – С. 126-127.
12. Медведев Ю. Фосфорные некрозы челюстей / Ю. Медведев, Е. Басин // Врач. – 2012. – №1. – С.21-25.
13. Медведев Ю. Остеонекрозы костей лицевого скелета у лиц с наркотической зависимостью: клиника, диагностика, принципы лечения / Ю. Медведев, Е. Басин // Врач. – 2012. – №2. – С. 55-60.
14. Офіційна кількість наркозалежних в Україні вчетверо менша від реальної // [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.tyzhden.ua/news/84423.
15. Саберов Р.З. Некроз челюсти у лиц с иммунодефицитом на фоне приема наркотических препаратов / Новые технологии в стоматологии : XVI Международная конференция челюстно-лицевых хирургов : Мат. конф. – СПб., 2011. – С. 157.
16. Скікевич М.Г. Особливості клініки та лікування хворих на хронічний остеомиєліт нижньої щелепи на тлі хронічної інтоксикації / М.Г. Скікевич, Л.І. Волошина // І Український міжнародний з'їзд черепно-щелепно-лицевих хірургів України : Мат. конф. – К., 2009. – С.88-90.
17. Скикевич М.Г. Лечение больных хроническим остеомиелитом на фоне хронической интоксикации / М.Г. Скикевич, Л.И. Волошина, О.В. Рыбалов // Современные достижения и перспективы развития хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : Республиканская научно-практическая конференция с международным участием : Мат. конф. – Харьков, 2010. – С. 87-88.
18. Тимофеев А.А. Клиническое течение одонтогенных воспалительных заболеваний челюстей и мягких тканей у больных наркоманией / А.А. Тимофеев, А.В. Дакал, Е.Н. Кишкowsкая // Современная стоматология. – 2009. – №1. – С. 94-98.
19. Тимофеев А.А. Фосфорный некроз челюстей у наркозависимых больных, употребляющих суррогатный психостимулятор «Винт» / А.А. Тимофеев, И.Г. Лесова // Современная стоматология. – 2009. – №5. – С. 94-98.
20. Тимофеев А.А. Применение иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении наркозависимых больных с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей / А.А. Тимофеев, А.В. Дакал // Современная стоматология. – 2009. – №2. – С. 85-88.
21. Тимофеев А.А. Микрофлора патологических очагов у больных с одонтогенными абсцессами и флегмонами, отягощенными наркоманией / А.А. Тимофеев, А.В. Дакал // Современная стоматология. – 2009. – №3. – С. 85-88.
22. Тимофеев А.А. Клиническое течение гнойно-воспалительных заболеваний челюстей и мягких тканей челюстно-лицевой области у больных, употребляющих наркотик «Винт» / А.А. Тимофеев, А.В. Дакал // Современная стоматология. – 2010. – №1. – С. 96-102.
23. Тимофеев А.А. Особенности клинического течения и хирургического лечения первичных одонтогенных воспалительных очагов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, употребляющих наркотик «Винт» / А.А. Тимофеев, А.В. Дакал // Современная стоматология. – 2010. – №3. – С. 121-127.
24. Чернов Д.В. Деякі аспекти лікування остеомиєліту щелепних кісток в осіб з імунодефіцитними станами / Д.В. Чернов, О.А. Комок, С. М. Шмат [та ін.] // Медичні перспективи. – 2010. – Т. XV, №2. – С.1-3.
25. Marx R.E. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment / R.E. Marx, Y. Sawatari, M. Fortin [et al.] // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2005. – V. 63. – P. 1567-1575.
26. Marx R. Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention and Treatment / R. Marx // Hanover Park, IL. : Quintessence Publishing Co Inc. – 2007. – P. 1-19.
27. Marx R.E. Uncovering the Cause of «Phossy Jaw»: Oral and Maxillofacial Surgery Closed Case / R.E. Marx // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2008. – V. 66. – P. 2356-2363.

Реферат

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ ТОКСИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ У НАРКОЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ

Рыбалов О.В., Аветиков Д.С., Иваницька Е.С.

Ключевые слова: наркомания, первитин, токсичный некроз челюстей.

В статье проанализированы научные публикации, посвященные диагностике токсического некроза челюстных костей. Интерес к данной проблеме вызван стремительным ростом в последнее время случаев диффузных поражений челюстей, вызванных употреблением самодельного наркотического вещества – первитина. Авторами рассматриваются различные концептуальные подходы к выяснению основных механизмов патогенеза этого заболевания, обобщаются выявленные исследователями особенности его клинической картины, а также результаты клинических и лабораторных обследований пациентов.

Summary

CURRENT VIEW ON DIAGNOSTICS OF TOXIC NECROSIS IN JAWBONE IN DRUG ADDICTED PATIENTS

Rybalov O.V., Avetnikov D.S., Ivanyts'ka O.S.

Key words: drug addiction, pervitin, toxic necrosis of jawbone.

Drug addiction itself is a serious disease. However, the need for constant struggle with it is dictated by the fact that with a drug addiction the number of other diseases related to it increase. One of them is toxic osteonecrosis of the jaws.

The purpose of this paper is to analyze and summarize scientific publications devoted to the clarifying of features, course and diagnostics of toxic necrosis of the jawbone caused by drug addiction.

The fulfilled research allowed scientists to reach a consensus that the development of necrosis of the jaw

bone in drug addicted patients is a consequence of the use of so called "pervitin". However, in the question of the pathological mechanisms of action of this drug positions of author's differ. Most researchers tend to see in red phosphorus main cause of devastating impact of "screw" on the human body. Other scientists associated pathological effects of "pervitin" with the action of ephedrine, which is found in large numbers in that drug. Despite the differences in the views of different authors on the main cause of necrotic process in the jaw bone in drug dependent patients, all researchers emphasize the special importance for the development of disease mitigation of nonspecific and specific immune reactivity.

Important place in the study on the necrosis of the jaws in drug addicts is given to the study of clinical manifestation of disease. Scientists have identified the most essential features of clinical manifestations of the disease. It is characterized by a difficult and atypical course of the pathological process that encompasses several areas of the jaw at the same time, the rapid spread of inflammation to previously undamaged areas of the jaw; hypoergic type of general reaction with slow clinical course, the emergence of new foci of osteomyelitis and recurrence even after radical surgery.

Data on total blood, presented in the literature, indicate the presence in all patients with necrosis of the jaw bones anaemia with decreased red blood cells and haemoglobin. Thus, there is a significant increase of white blood cells, high level of SSE, a significant raise of thrombocytes levels, and inhibition of fibrinolysis and fibrinogen hyperproduction. Results of immunological studies, presented in scientific publications, indicate that the development of toxic necrosis of the jaw bone in patients with drug addiction occurs in a background of significant inhibition of T-cell immunity.

Among additional research scientists specify radiography which allows examining the localization of destructive changes of bone tissue. On the basis of X-ray analysis scientists have identified a number of characteristics of the X-ray picture of jaw in patients with toxic osteonecrosis: propagation of lesions on large areas of jaw bone; the presence of several independent sites with possible localized in different anatomical areas; chaotic alternating of areas with osteosclerosis and areas with osteoporosis with the prevalence of the last, the lack of the marked demarcation zone on the edges of the process.

So much attention is given by researchers to reveal mechanisms of pathogenesis of toxic necrosis and detailed study of its clinical manifestations. However, a substantial number of problems require its further development. In particular, it is necessary to investigate thoroughly the impact of various components of the drug substance on bone metabolism, in addition, special attention should be paid also to improve methods of examination of patients, including their immune system.

УДК 616.314-76

Черевко Ф.А., Король Д.М., Малюченко М.М., Малюченко О.М.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ФІКСАЦІЮ ЧАСТКОВИХ ЗНІМНИХ ПЛАСТИНКОВИХ ПРОТЕЗІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Автори провели вивчення наукової літератури стосовно методів фіксації часткових знімних пластинкових протезів. Знімні пластинкові протези, відновлюючи втрачені функції жування і мовлення, одночасно мають недоліки. При виготовленні часткових знімних пластинкових протезів постає задача у попередженні шкідливого механічного впливу на опорні зуби і прилегли до них тканини протезного ложа, оптимально перерозподіляючи жувальний тиск. Найбільш широко для фіксації знімних пластинкових протезів використовують одноплечі гнуті кламери. Розповсюдження бюгельних протезів призвело до створення опорно-утримуючого кламера. В останні роки в ортопедичній стоматології значно виріс інтерес до телескопічної системи фіксації та замкових кріплень. Цілеспрямоване застосування методів фіксації із залученням сил магнітного притягання відкриває можливість досягнення потрібної стійкості протезів при ортопедичному лікуванні хворих з втратою зубів. Останнім часом робляться спроби застосовувати магніти з самарій-кобальтових сплавів, які не розмагнічуються при плоскій формі, які дуже зручні у використанні, мають корозійну стійкість у слині та біологічно індиферентні. Ці магніти діаметром 3 мм та товщиною 2,5 мм мають силу 70 кг. Таким чином, фіксація часткових знімних пластинкових протезів на сьогодні залишається однією з багатьох проблем в ортопедичній стоматології і її вирішення потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: часткові знімні пластинкові протези, методи фіксації, опорно-утримуючі кламери, атакмени, замкові кріплення, бюгельні протези, магнітна фіксація.

Автори статті є виконавцями фрагменту комплексної ініціативної теми кафедр стоматологічного профілю «Удосконалення ортопедичних методів профілактики та лікування вторинної адентії, патологічної стертості, уражень тканин пародонту та захворювань СНЩС у дорослих на тлі загальної соматичної патології» (державний реєстраційний № 0111U004872).

Протягом останніх років спостерігається значне зростання захворюваності карієсом і генералізованим пародонтитом, особливо в осіб молодого віку. Так, у віковій групі 30-45 років ці захворювання виявляють у 75-95% населення [1,2,3]. І незважаючи на широкі профілактичні та сучасні лікувальні заходи, основними причинами, які обумовлюють втрату зубів, залишаються проблеми, пов'язані з карієсом, хворобами пародонта, травмами, оперативними втручаннями при патологічних процесах щелепно-лицевої ділянки, а також негативними факторами, які виникають під час виготовлення та в період користування різними видами ортопедичних конструкцій [4,5,6].

Особливо актуальною є проблема протезування при частковій відсутності зубів. Знімні пластинчасті протези, відновлюючи втрачені функції жування і мовлення, одночасно мають ряд недоліків: нестійку фіксацію, особливо на нижній щелепі, нерівномірний розподіл жувального тиску і, найважливіше, спричиняють психоемоційні проблеми у користувачів протезів [8,9]. Часткова відсутність зубів – найпоширеніша патологія зубощелепної системи, що підтверджується даними отриманими науковцями [10].

Аналіз потреби в ортопедичній допомозі при частковій втраті зубів у населення України, проведений Лабунцем В.А., дозволив встановити, що часткові дефекти зубних рядів мали 74,1% обстежених. Фіксація знімних протезів становить собою складну біомеханічну проблему і має ви-

рішувати такі завдання: утримувати протез від зміщення у вертикальному і горизонтальному напрямках; запобігати шкідливій дії знімного протеза на опорні зуби і тканини протезного ложа; відповідати естетичним вимогам; не викликати у пацієнта негативного ставлення до знімної конструкції. Проблема фіксації знімних пластинкових протезів була та залишається, тому вивчення питання їх фіксації є актуальним [7, 11].

Якщо розглядати розвиток зубного протезування в історичному аспекті, то його батьківщиною було східне узбережжя Середземного моря – Фінікія. Саме в цей час були виготовлені примітивні протези, які представляли собою зуби великої рогатої худоби і людські, укріплені золотом, срібною проволокою, кільцями чи заклепками. Ці протези мали тільки естетичне значення: заміщуючи дефекти в передньому відділі зубних рядів. Під час їжі вони виймалися із порожнини рота. В VIII ст. до н.е. центр зубного протезування пересувається в Середню Італію. Нововведенням цього періоду можна назвати появу золотих коронок. З 450 року до н.е. розвиток зубного протезування продовжили римляни, які штучні зуби із кісток тварин фіксували до природних зубів кінським волосом, шовком. Цією роботою займалися ювеліри та цирульники [12]. Та помітних успіхів в естетичному та функціональному відношенні щодо зубних протезів досяг в більш пізньому періоді Амбруаз Парі. В 1560 році він вперше використовував для закриття

дефектів при розщілинах піднебіння обтюратор із золотої пластинки і губки. Описані ним зубні протези були досконалішими за протези фінікійців. І накінець з ім'ям П'єра Фошара в 1728 році було пов'язано виділення зубного лікування в самостійну галузь медицини [12].

Еволюція сучасних зубних протезів та знімних конструкцій в цілому показала, що за останнє століття в їх конструкції не внесено принципово нових змін. Ортопедична стоматологія багато років використовує одні і ті ж самі засоби, а науково-технічний прогрес суспільства тільки модифікує деталі цих лікувальних і профілактичних засобів. В цьому відношенні цілком показовим є описаний Heister (1781) знімний протез, який складається із тонкого золотого штампованого базису, стрічкових кламерів, фарфорових штучних зубів [13].

По відношенню щодо сучасних фіксаторів ми спостерігаємо тільки модифікації давно відомих механічних елементів. Конструктивні зміни знімних протезів останнього часу були направлені на зменшення недоліків фіксації знімних протезів [13]. Таким чином, вивчивши особливості еволюції знімних протезів, ми прийшли до висновку, що принципіальна схема їх конструкцій за останнє століття залишилася незмінною. В зв'язку з цим прогрес повинен йти в напрямку розвивання клінічного мислення, ерудиції та мануальних навиків лікаря. Основною задачею стоматолога-ортопеда при протезуванні знімними протезами в конкретних індивідуальних клінічних умовах є правильний вибір конструкцій, і особливо їх елементів фіксації.

Фіксація часткових знімних протезів є однією із найважливіших проблем сучасної ортопедичної стоматології. Це обумовлено тим, що протезування при малій кількості залишившихся зубів є досить тяжкою задачею, яка визначається клінічними умовами порожнини рота. В більшості випадків ці зуби мають подовжену позаальвеолярну частину. В зв'язку з цим їх пародонт перебуває в несприятливих умовах при розподілі жувальних сил, які припадають на коронку, тому небезпека функціональної перенавантаження зубів зростає [14].

При виготовленні часткових знімних пластиночних протезів постає задача у попередженні шкідливого механічного впливу на опорні зуби і прилеглі до них тканини протезного ложа, оптимально перерозподіляючи жувальний тиск.

В наш час відомо досить багато способів фіксації часткових знімних пластиночних протезів на щелепах. В основному використовують анатомічну ретенцію та штучні механічні пристосування (кламерні, телескопічні, замкові, балочні, магнітні і т.і.) [15].

Леман К.М. і Хельвіг Е. (1999) виділяють наступні види фіксуючих елементів [14]:

I. Кламери.

1. Кламери, як елементи рухомої фіксації:
- утримуючі кламери;
- утримуючі кламери з плечем, що пружинить між місцем розміщення і відростком кламера.

2. Кламери, як елементи нерухомої фіксації:
- гнуті кламери;
- литі кламери.

II. Замкові кріплення.

1. Замкові кріплення постійної фіксації:
прецизійні заводського виготовлення;
стрижневі замкові кріплення.

2. Замкові кріплення рухомої фіксації:
замкові утримуючі кріплення (наприклад, круговий кламер Роуча);
еластичні замкові кріплення.

III. Балки.

1. Балки, які використовуються в якості жорстких елементів:

балки з «вершиником» (повзунком), наприклад, балка і балочний шарнір Дольдера;
загороджувальні балки (наприклад, стрижневі балки).

2. Балки, які використовують в якості рухомих елементів:

шарнірна балка Дольдера (з еластичним з'єднанням між балкою і повзунком).

IV. Кнопкові фіксатори.

1. Нееластичні кнопкові фіксатори:
фіксатори з кнопкою, що пружинить та жорсткою матрицею;
фіксатори з матрицею, що пружинить та жорсткою матрицею.

2. Еластичні кнопкові фіксатори (з еластичним проміжком між матрицею та матрицею).

V. Подвійні коронки.

1. Подвійні коронки, що використовуються як нерухомі фіксатори:

– телескопічні коронки;
– подвійні коронки з додатковими утримуючими елементами.

2. Подвійні коронки для рухомої фіксації (зі збереженням проміжку для еластичних рухів між первинною та вторинною коронками).

VI. Шарніри.

1. Шарніри, які використовують як нерухомі елементи:

шарнірне з'єднання, комбіноване з опорним елементом.

2. Шарніри, які використовують як рухомі елементи.

еластичні шарніри (шарнірні з'єднання).

VII. Засувки.

Копейкін В.М. (2004) ділить всі фіксуєчі елементи знімних зубних протезів на чотири групи [14]:

I. Кламери:

1. Утримуючі.
2. Металопластмасові пілоти.
3. Опорно-утримуючі:
а) гнуті;
б) литі:

- п'ять варіантів фірми «Neu» і їх модифікації;
- кламери Роуча і їх модифікації.

4. Металічні:

- а) круглі;
- б) напівкруглі;
- в) стрічкові;
- г) одноплечі;
- д) двоплечі;
- е) багатоланкові;
- є) перекидні.

5. Пластмасові дентоальвеолярні за Кемені.

II. Атачмени (замки і шарніри):

- 1. Внутрішньодентальні.
- 2. Екстрадентальні.
- 3. Нерегульовані замки ковзання.
- 4. Фрикційні замки, що активуються.
- 5. Шарніри.
- 6. Комбіновані замки-шарніри.
- 7. Кнопкові фіксатори.
- 8. Іскроерозивні поворотні фіксатори.

III. Телескопічні системи:

- 1. Телескопічні коронки.
- 2. Штангові системи Румпеля- Шредера-Дольдера.

IV. Магнітні фіксатори:

- 1. Внутрішньо-кореневі фіксатори.
- 2. Підслизові імплантати.
- 3. Міжщелепні відштовхуючі.

Найбільш широко для фіксації знімних пластинкових протезів використовують одноплечі гнуті кламери.

Нині ортопеди-стоматологи мають на озброєнні різні конструкції кламерів, які дозволяють в тяжких клінічних умовах закріпити протез на зубах, що залишилися. Та цього недостатньо для фіксації часткових знімних протезів. Основне завдання полягає в тому, щоб використовувати для кріплення протезу таку систему кламерів, яка забезпечувала б фіксацію протеза і в той же час приносила якнайменше шкоди опорним тканинам зубів і слизовій оболонці протезного ложа [16].

Утримуючі кламери, не дивлячись на їх різноманіття, простоту виготовлення, не попереджають занурення протеза в слизову оболонку при вертикальному навантаженні. При трансверсальних рухах частина жувального навантаження через кламер перерозподіляється на пародонт опорних зубів в несприятливому для нього напрямку, викликаючи деструктивні та атрофічні процеси. Мають неестетичний вигляд плеча, особливо якщо воно встановлене на видимих поверхнях зубів. Під частинами кламера може розвиватися карієс, особливо якщо пацієнт не дотримується вимог по гігієнічному догляду за протезами і опорними зубами [16].

Розповсюдження бюгельних протезів призвело до створення опорно-утримуючого кламера [17], де комбінується в одне ціле елементи фіксації (двоплечий кламер) і опорний елемент у

вигляді оклюзійної накладки, що дозволяє здійснювати одночасно всі три функції: опорну, стабілізуючу і ретенційну. Найбільш ефективні в фіксуєчому та опорних відношеннях, кламери, відлиті із хромокобальтових сплавів, що робить їх точними, достатньо жорсткими і пружними, а присутність хрому в сплаві робить їх стійкими до дії слини [17].

На сьогоднішній день розрізняють декілька типів опорно-утримуючих кламерів фірми «Neu» [17]. Опорно-утримуючі кламери 1-го типу представляють собою класичний жорсткий кламер Аккера, який має оклюзійну накладку і два опорно-утримуючі плеча (вестибулярне і оральне).

Опорно-утримуючий кламер 2-го типу (кламера Роуча) має оклюзійну накладку і два Т-подібних утримуючих плеча, з'єднаних з тілом подовженою основою. Т-подібні плечі цього опорно-утримуючого кламера відрізняються підвищеною еластичністю. Опорно-утримуючий кламер 3-го типу є комбінацією перших двох типів кламерів.

Опорно-утримуючий кламер 4-го типу – кламер задньої чи зворотної дії – представляє собою напівкруговий кламер, який починається опорним плечем на оральній чи вестибулярній поверхні і переходить в мезіально розміщену оклюзійну накладку, та закінчується опорно-утримуючим плечем на вестибулярній чи оральній поверхні. Цей кламер відрізняється гарними стабілізуючими та утримуючими властивостями.

Опорно-утримуючий кламер 5-го типу - це круговий одноплечий кламер, який використовують на поодинокі стоячі молярах.

Крім п'яти типів кламерів системи Нея також використовують: кламер Бонвіля; кламер Рейхельмана; багатоланковий кламер.

В останні роки в ортопедичній стоматології значно виріс інтерес до телескопічної системи фіксації [18]. Найбільш відомі три різних системи подвійних коронок, які використовуються для утримання частково знімного протезу, що відрізняються за механізмами ретенції. Перша система – це телескопічні коронки з двома паралельними поверхнями, де ретенція утворюється шляхом тертя. До другої системи відносять телескопічні коронки конусної форми, тертя в яких виникає тільки при повному накладенні, коли починає діяти так званий «розклинюючий ефект».

Покращуючи фіксацію протеза, телескопічні коронки, з одного боку збільшують тиск на пародонт опорних зубів, а з іншого – передають його більш фізіологічно.

Замкові кріплення (атачмени) – це механічні пристрої, що призначені для фіксації і стабілізації зубних протезів. Кожен атачмен складається з двох основних частин: патриці (зовнішньої) і матриці (внутрішньої) [19,20].

Основною функцією цієї системи є з'єднання зубного протезу з зубами, що залишилися, коре-

нями чи імплантатами. В залежності від конструкції протезу, в базисі чи каркасі знімного протезу може кріпитися патриця або матриця. Правилком є необхідність закріплення в знімному протезі найбільш тяжкої активуючої частини замкового кріплення, так як вона швидше виходить із експлуатації, і необхідно передбачити можливість її легкої корекції [20].

Балкові кріплення по своїй сутності схожі з замковими. В основному вони використовуються при протезуванні з малою кількістю зубів, при включених дефектах зубного ряду. Суть балкового кріплення полягає в тому, що опорні зуби покривають коронками. До них припадають штангу (балку) із чотиригранною, овальною, каплеподібною чи круглою в перерізі проволочи. Завдяки балці зуби об'єднуються в блок, що робить їх більш стійкими [20].

Цілеспрямоване застосування методів фіксації із залученням сил магнітного притягання відкриває можливість досягнення потрібної стійкості протезів при ортопедичному лікуванні хворих з втратою зубів [21].

Існує три основних види магнітів: постійні магніти, тимчасові магніти та електромагніти. Постійні магніти – найбільш звичні для нас вид магнітів. Вони постійні у тому значенні, що будучи один раз намагнічені, ці магніти зберігають деякий рівень залишкової намагніченості. Різні види постійних магнітів мають різні характеристики або властивості, залежно від того, наскільки легко вони розмагнічуються, наскільки вони сильні, як їх сила змінюється із зміною температури [22, 23, 24, 25]. Як вказують Аболмасов М.Г. та співавт. [26], фізичні методи, як засіб фіксації протезів на беззубих щелепах, використовувались ще в минулому столітті. До цих методів відноситься застосування магнітів. У бічні відділи протезів вставляли по два П-подібних магніти, спрямовані один до одного однойменними полюсами; були спроби застосувати дрібні магніти, які поміщали під кожен бічний зуб верхньої та нижньої щелепи, перпендикулярно до оклюзійної поверхні; пробували ввести один магніт під окістя щелепи, другий – у протез [27].

Рожко М.М., Неспрядько В.П. [28] вважають, що магніти не знайшли широкого застосування в ортопедичній стоматології внаслідок складності технології їх застосування.

Як вказує Марков Б.П. [29], в 50-60-х роках минулого століття для покращення фіксації протезів пропонували магнітні сплави, але їх недоліком була невелика коерцитивна сила та необхідність частого намагнічування сплавів електромагнітами у період користування протезами. Враховуючи невирішеність проблеми фіксації протезів на щелепах та недостатнє використання запропонованих для цього магнітних сплавів, а також сприятливого впливу постійного магнітного поля на оточуючі тканини, робляться спро-

би використовувати новий магнітний сплав для покращення фіксації протезів на щелепах [30].

Останнім часом робляться спроби застосовувати магніти з самарій-кобальтових сплавів, які не розмагнічуються при плоскій формі, які дуже зручні у використанні, мають корозійну стійкість у слині та біологічно індиферентні. Ці магніти діаметром 3 мм та товщиною 2,5 мм мають силу 70 кг.

У 1968 році розроблено самарій-кобальтовий сплав, який почали широко застосовувати в техніці, біології та медицині. Його магнітні властивості значно кращі, ніж у інших магнітних сплавів.

Інтеркристалічна сполука самарію та кобальту має коерцитивну силу магнітної енергії, яка в 5-40 разів більша, ніж у відомих сплавів попередників. Це дозволяє застосовувати в стоматології магніти плоскої форми та малих розмірів з тривалим збереженням магнітних властивостей [30].

На сьогоднішній промисловість має можливість випускати самарій-кобальтові магніти різної форми та розмірів (від 0,2 мм та більше). За даними мережі інтернет самарій-кобальтові магніти можуть бути у вигляді стрижня, диску, трубки, кільця, пластини, сектора або сегмента.

При застосуванні магнітних сплавів має значення дослідження впливу магнітних полів на живий організм. Дослідження показали, що магнітні поля нешкідливі для тканин зубів та прилеглих до них тканин. Також ці магніти легко вводяться в акрилову пластмасу, і легко встановлюються [31]. Авторами встановлено, що ортопедичне лікування полягає у застосуванні ефективної системи магнітної фіксації зубощелепних протезів, основу якої становлять самарій-кобальтові магніти. Ретенційно-утримуючі пристрої, які виготовлені із рідкісноземельних металів з кобальтом, характеризуються високою ефективністю при невеликих розмірах [30].

Для фіксації знімних протезів широке розповсюдження отримали магнітні штифтові кукові вкладки. У запломбованих коренях зубів фіксують штифтову вкладку із феромагнітного сплаву, а в базисі протеза закріплюють відповідно магнітну покривну частину. Описується цікавий спосіб ретенції покривних протезів за допомогою складних магнітних фіксаторів [32].

Летягіна Р.А. і співавтори [33] пропонують конструкцію магнітного фіксатора з титановим. Основні частини ретенційного пристрою – це постійний магніт, який розміщується в базисі протеза, і магнітом'який елемент у вигляді штифтового ковпачка із заглибленням, фіксований у корені зуба. Щільний контакт магніту із заглибленням ковпачка передбачає додаткове механічне кріплення пристрою.

У науковій літературі, в якій вказується на негативний вплив електромагнітних хвиль на здоров'я людини [34], не виявлено робіт, де б описувалися випадки шкідливої дії на організм людини постійних магнітів, і особливо, виготовле-

них із самарій-кобальтових сплавів.

Король М.Д. і співавтори [27] висловлюють думку, що в Україні необхідне проведення наукових розробок стосовно застосування самарій-кобальтових магнітів в ортопедичній стоматології.

Провівши огляд літератури, можна зробити висновок, що перші спроби використання магнітів для фіксації знімних протезів були не зовсім вдалим [35] через низку недоліків, а тому їх можна розглядати тільки в історичному аспекті. Новітні технології по вивченню магнітів розкриті поки що поверхнево, а тому в Україні методи магнітної фіксації часткових знімних протезів майже не застосовують.

Фіксація часткових знімних пластинкових протезів на сьогодні залишається однією з багатьох проблем в ортопедичній стоматології і її вирішення потребує подальшого вивчення.

Література

1. Лабунец В.А. Распространенность и интенсивность основных стоматологических заболеваний / В.А. Лабунец, М.Д. Фоменко, Т.В. Диева // Матеріали ІІ (ІХ) з'їзду АСУ. – К., 2004. С. 62.
2. Дорубець А.Д. Поширеність дефектів зубних рядів та потреба у відновленні їх безперервності / А.Д. Дорубець, М.Д. Король, Л.С. Коробейников // Український стоматологічний альманах. – 2007. – №1. – С. 55-57.
3. Зубченко С.Г. Потреба населення м. Полтави і Полтавської області в знімному пластинковому протезуванні / С.Г. Зубченко // Український стоматологічний альманах. – 2006. – Т.3, №1. – С. 19-20.
4. Жулев Е.Н. Частичные съёмные протезы / Жулев Е.Н. – Н.Новгород : Изд-во НМГА, 2000. – 428 с.
5. Результаты анкетирования пациентов по изучению уровня мотивации обращаемости их в ЦНИИС за ортопедической стоматологической помощью / [А.В. Алимский, Г.В. Белецкий, А.А. Карцев и др.]. – Вісник стоматології. – 2004. – №2. – С.88-91.
6. Bragger U. Biological and technical complications and failures with fixed partial dentures (FPD) on implants and teeth after five years of function / U. Bragger, S. Aeschlimann, W. Burgin [et al.] // Clin. Oral Implants Res. – 2001. – V.12, №1. – P. 26-34.
7. Лабунец В.А. Основы научного планирования и организации ортопедической помощи на современном этапе развития / В.А. Лабунец. – Одесса, 2006. – С. 86.
8. Руководство по ортопедической стоматологии ; Под ред. И.Ю. Лебеденко. – М., 2005. С. 7-18.
9. Нідзельський М.Я. Механізм адаптації до повних знімних пластинкових протезів і методі їх корекції: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. Мед. наук : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / М.Я. Нідзельський. – К., 1997.
10. Струк В.І. Клінічні особливості протезування кінцевих дефектів зубних рядів нижньої щелепи дуговими протезами з різними фіксуючими елементами: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / В.І. Струк. – Полтава, 2011. – 20 с.
11. Неспрядько В.П. Способи покращення фіксації та адаптації до знімних протезів / В.П. Неспрядько, О.В. Барановський // Новини стоматології. – 2006. – Т.4, №4. – С.50-53.
12. Трезубов В.Н. Исторические вехи эволюции съёмных протезов / В.Н. Трезубов, О.В. Дмитриева, Л.М. Мишнев, И.В. Позорова // Понорама ортопедической стоматологии. – 2004. – №2. – С.30-33.
13. Трезубов В.Н. Анализ развития современных съёмных протезов / В.Н. Трезубов // Зубной техник. – 2003. – №1. – С.14.
14. Тлустенко В.П. Особенности ортопедического лечения больных с малым количеством зубов / В.П. Тлустенко, М.И. Садыков, В.П. Потапов, А.М. Нестеров. – Самара : Изд-во Ас Гард, 2010. – 144 с.
15. Трезубов В.Н. Пропагандистика и основы частного курса: "Ортопедическая стоматология" / В.Н. Трезубов, А.С. Щербakov, Л.М. Мишнев. – СПб. : Изд-во Спец Лист, 2001. – 480 с.
16. Панчоха В.П. Алгоритм планирования кламерной фиксации частичных знімних протезів / В.П. Панчоха, В.Г. Помойницький, Н.В. Алексеев, М.П. Цісар // Сучасні технології профілактики та лікування в стоматології : Матеріали ІІ (ІХ) з'їзду асоціації стоматологів України. – К. : Книга плюс, 2004. – С. 437-438.
17. Копейкин В.Н. Руководство по ортопедической стоматологии / Копейкин В.Н. – М. : 1993. – 496 с.
18. Леонтович И. А. Применение съёмных протезов с телескопической и полутелескопической фиксацией / И.А. Леонтович // Украинский стоматологический альманах. – 2012. – №5. – С. 145-146.
19. Семененко І.П. Особливості протезування дистально-необмежених дефектів зубного ряду з вираженою піддатливістю слизової оболонки частковими знімними протезами з замковим кріпленням / І.П. Семененко, В.В. Рубаненко, І.Т. Мирошніченко // Український стоматологічний журнал. – 2006. – Т.3, №1. – С.55-56.
20. Струк В.І. Особливості протезування кінцевих дефектів зубних рядів / В.І. Струк, М.Д. Король // Український стоматологічний журнал. – 2007. – №1. – С.66-70.
21. Энциклопедия магнетизма / www.newsway.ru
22. Біда В.І. Заміщення дефектів зубних рядів сучасними конструкціями знімних протезів / В.І. Біда, С.М. Ключан. – К. : Навчальний посібник, 2008. – 220 с. (Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика).
23. Коробейникова Ю.Л. Особенности фиксации конструкций зубных протезов при помощи самарий-кобальтовых магнитов / Ю.Л. Коробейникова // Украинский стоматологический альманах. – 2012. – №3. – С. 37-39.
24. Скубій І.В. Використання магнітів для фіксації знімних протезів / І.В. Скубій // Український стоматологічний альманах. – 2012. – №3. – С. 50-53.
25. Коробейникова Ю.Л. Особенности фиксации конструкций зубных протезов при помощи самарий-кобальтовых магнитов / Ю.Л. Коробейникова, Ф.А. Черевко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т.12, №4. – С. 213-215.
26. Ортопедическая стоматология: Руководство для врачей, студ. вузов и мед. училищ / Н.Г. Аболмасов, Н.Н. Аболмасов, В.А. Бычков, А. Аль-Хаким. – М. : МЕДпресс – информ, 2002. – 576 с.
27. Король М.Д. Застосування самарій-кобальтових магнітів у знімному та незнімному зубному протезуванні / М.Д. Король, Д.М. Король, Н.В. Головка [та ін.] // Новини стоматології. – 2008. – №1. – С. 53-55.
28. Рожко М.М. Ортопедическая стоматология / М.М. Рожко, В.П. Неспрядько. – К. : Книга плюс, 2003. – 584 с.
29. Марков Б.П. Фиксация протезов на беззубых челюстях / Б.П. Марков // Стоматологический вестник. – 2002. – №2.
30. Пат. 2188603 Российская Федерация, МПК А61С13/235, Устройство для магнитной фиксации съёмного зубного протеза / С.В. Казаков, Г.Е. Кирко, И.М. Кирко, С.Г. Конюхова, А.Г. Рогожников; заявитель и патентообладатель Пермская гос.мед.акад. - №2188603; заявл. 10.04.00; опубл. 10.09.02, Бюл. №10.
31. Шишов В.Г. Перекрывающие протезы в практике ортопедической стоматологии / В.Г. Шишов // Современная стоматология. – 2006. – №2. – С. 12-13.
32. Трезубов В.Н. Ортопедическая стоматология / В.Н. Трезубов, А.С. Щербakov, Л.М. Мишнев. – СПб., 2002. – 576 с.
33. Летягина Р.А. Применение внутрикорневых фиксирующих устройств съёмных зубных протезов / Р.А. Летягина, Ж.С. Бякова, А.Г. Рогожников, Е.В. Летягин // Зубной техник. – 2001. – №2. – С.40.
34. Птицина Н.Г. Естественные и техногенные низкочастотные магнитные поля как факторы, потенциально опасные для здоровья / Н.Г. Птицина, Дж. Виллорези, Л.И. Дорман [и др.] // Успехи физических наук. – 1998. – Т.168. – №7. – С. 767-791.
35. Ортопедическая стоматология: Руководство для врачей, студентов вузов, мед. училищ / Н.Г. Аболмасов, Н.Н. Аболмасов, В.А. Бычков, А.Аль-Хаким. – М. : САМАРА, 2000. – 576 с.

Реферат

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ФИКСАЦИЮ ЧАСТИЧНЫХ СЪЕМНЫХ ПЛАСТИНОЧНЫХ ПРОТЕЗОВ

Черевко Ф.А., Король Д.М., Малюченко Н.Н., Малюченко А. Н.,

Ключевые слова: частичные съемные пластиночные протезы, методы фиксации, опорно-удерживающие кламмера, атачмены, замковые крепления, бюгельные протезы, магнитная фиксация.

Авторы провели изучение научной литературы относительно методов фиксации частичных съемных пластиночных протезов. Съемные пластиночные протезы, возобновляя потерянные функции жевания и речи, одновременно имеют недостатки. Наиболее широко для фиксации частичных съемных пластиночных протезов используются одноплечие гнутые кламмера. Распространение бюгельных протезов привело к созданию опорно-удерживающего кламмера. В последние годы в ортопедической стоматологии значительно вырос интерес к телескопической системе фиксации и замковым креплениям. Целеустремленное применение методов фиксации с привлечением сил магнитного притягивания открывает возможность достижения нужной стойкости протезов при ортопедическом лечении больных с потерей зубов. В последнее время делаются попытки применять магниты из самарий-кобальтовых сплавов, которые не размагничиваются при плоской форме, очень удобны в использовании, имеют коррозионную стойкость в слюне и биологически индифферентные. Эти магниты диаметром 3 мм и толщиной 2,5 мм имеют силу 70 кг. Таким образом, фиксация частичных съемных пластиночных протезов на сегодня остается одной из многих проблем в ортопедической стоматологии и её решение требует дальнейшего изучения.

Summary

CURRENT VIEW ON THE FIXATION OF REMOVABLE PARTIAL DENTURES (literature review)

Cherevko F. A., Korol D. M., Maliuchenko M. M., Maliuchenko O. M.

Keywords: removable partial dentures, methods of fixation, clasp assemblies, attachments, clasp prostheses, magnetic fixation.

The authors have studied the research literature on methods of removable partial dentures' fixation. Partial absence of the teeth is the most common pathology of dentition as evidenced by data obtained by scientists. Prosthetic problem is particularly relevant in such disease. Removable dentures, while restoring the ability to chew and speak, at the same time have a number of drawbacks, such as a not stable fixation, especially on the mandible, an uneven distribution of chewing pressure, and – the most important – they cause the psycho-emotional problems among users of prostheses.

According to the literary sources, the modern methods of removable partial dentures' fixation are just the modification of long time known mechanical elements. Having examined the features of removable dentures' evolution, we concluded that the concept design of removable dentures has remained unchanged over the last century. The task at the manufacturing of removable partial dentures is to prevent the harmful mechanical effects to the supporting teeth and adjacent tissues of basal seat area via optimal redistribution of chewing pressure.

Nowadays, there are quite a few ways of fixation of removable partial dentures to the jaws. Anatomical retention and artificial mechanical devices (clasps, telescopic crowns, attachments, magnetic fixation, and other) are mainly used now.

Circumferential arm clasps are commonly used to fixation of removable dentures. Wide spreading of clasp prostheses led to the creation of clasp assembly wherein the fixing elements (double-arm clasp) and the supporting element in the form of occlusion rim are combined in one unit, providing three functions in once: fixation, stabilization, and retention.

Recently in prosthodontics, the interest in telescopic crown system significantly increased. Telescopic crowns, improving the prosthesis fixation, increase the pressure on the parodontium of supporting teeth on the one hand, and on the other one they transmit it more physiologically.

An attachment is a mechanical device for the fixation and stabilization of prosthesis. The main function of this system is to connect the prosthesis to the remaining teeth, roots or implants.

Purposeful application of methods of fixation, involving the magnetic attraction, opens the possibility of achieving the desired stability of prostheses in orthopedic treatment of patients with tooth loss.

Some authors consider that magnets are not widely used in prosthetic dentistry due to the complexity of technology of their application. Recently, attempts to use the samarium-cobalt magnets are made; such magnets don't demagnetize with a flat shape, they are very easy to use, have a corrosion resistance in the saliva, and they are biologically neutral. These magnets with a diameter of 3 mm and a thickness of 2.5 mm have strength of 70 kg.

Thus, by reviewing the scientific literature, the authors concluded that the first attempts to use the magnets to removable dentures fixation were not very successful due to a number of drawbacks, so they should be considered only in historical perspective. The fixation of removable partial dentures remains today one of the many prosthodontics problems and its solution requires a further study.

Наукові події

Мельникова С. В.,

РАБОТА XXII СЪЕЗДА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА ИМЕНИ И.П. ПАВЛОВА

Мелитопольский государственный педагогический университет им. Б.Хмельницкого

16-20 сентября 2013 года в г. Волгограде (РФ) состоялся XXII съезд физиологического общества имени И.П. Павлова. Организаторами съезда явились: физиологическое общество имени И.П. Павлова РАН, отделение физиологии и фундаментальной медицины РАН, научный совет РАН по физиологическим наукам администрации Волгоградской области, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский государственный социально-педагогический университет, Волгоградская академия физической культуры.

На съезд прибыли 1532 участника из 26 регионов России, а также Азербайджана, Грузии, Казахстана, Малайзии, Украины, США, на стендовой сессии представлено 325 постеров.

Работу съезда открыл Президент Физиологического общества им. И.П. Павлова академик РАН М.А. Островский и представил отчетный доклад о работе физиологического общества по регионам РФ.

Присутствующие почтили память академика К.Л. Судакова.

С приветственным словом к участникам съезда обратился губернатор области С.А. Баженов. Он отметил, что для г. Волгограда большая честь принимать физиологов и экспертов из других стран. Волгоградская область – это регион с высоким научным потенциалом и работами волгоградских ученых интересуются отечественные и зарубежные производители. В настоящее время проводится изучение механизмов патологических процессов на клеточном уровне и разрабатываются новые лекарственные препараты для лечения ССС заболеваемости и сахарного диабета.

Академик А.И. Григорьев отметил, что в этом году исполняется 50 лет специальному отделению физиологии в Академии наук. Большинство исследований посвящено исследованию физиологии человека в экстремальных условиях и клинической физиологии.

В пленарной лекции ректора Волгоградского ГМУ академика РАМН В.И. Петрова отмечено, что в настоящее время осуществляется перенос фундаментальных исследований в сферу разработки лекарственных средств. Работа проводится в на-

правлении распределения лекарств по семьям биомитотических. Разработаны препараты «Нейроглютам», «Ритмидазол», «Диабенон».

Генеральный директор ООО «Нейроботикс трейдинг» В.А. Коньшев выступил с докладом «Роль физиологии в создании роботов и аватаров», в которой осветил вопросы разработки антропоморфных роботов.

На съезде состоялся 41 симпозиум по различным направлениям физиологии. Из докладов, представленных на симпозиумах, необходимо отметить доклад Е.А. Юматова, посвященный вопросам системной организации нейрофизиологической и субъективной деятельности мозга. Докладчик отметил, что субъективное состояние человека можно дистанционно объективно регистрировать. В исследованиях показано дистанционное влияние субъективного состояния человека на физико-химические показатели крови и воды. Высказано представление о специфических физических явлениях в мозге, которые не могут быть в неживой природе. Описано взаимодействие нейрофизиологических и субъективных процессов в системной организации целенаправленного поведения.

Кудрин Р.О. и соавт. в своем исследовании «Физиологическое обеспечение эмоционального интеллекта человека-оператора» выявили, что высокий эмоциональный и психометрический интеллект повышают результативность операторской деятельности, что обеспечивается усилением мозгового кровотока и симпатической активности. Напротив, эффективному выполнению сенсомоторного слежения у лиц со средним и низким уровнями эмоционального интеллекта препятствуют сниженный церебральный кровоток и преобладание парасимпатической системы.

Долецким А.И. и Мигулиной А.А. проводился анализ изменений биоэлектрической активности головного мозга и проявлений сверхмедленной активности нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем в процессе адаптивного биоправления с биологической обратной связью по параметрам церебральной гемодинамики и медитации. Выявлено вовлечение различных мозговых структур в реализацию поведенческих стратегий в группах обучившихся различным видам самоуправления, что говорит о различии

механизмов достижения конечного результата. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении кардиореспираторной синхронизации в изменение биоэлектрической активности только при релаксации с помощью адаптивного биоуправления.

В докладе Дудник Е.Н. и Глазачева О.С. «Полисенсорные воздействия: возможности восстановления внимания и памяти» освещен вопрос оперативного восстановления когнитивных и психофизиологических функций человека. Установлено, что однократная процедура полисенсорных воздействий в отличие от плацебо приводит к значимому повышению амплитуды Р300 в лобно-центральных областях и активации симпатических механизмов регуляции кровообращения, снижению субъективно оцениваемых проявлений депрессии и тревоги.

Доклад Штемберга А.В. и соавт. посвящен воздействию длительного гамма-облучения, протонов и ионов углерода на высшую нервную деятельность и обмен моноаминов в различных структурах мозга крыс. Приведены результаты моделирования в наземных условиях эффектов воздействия космической радиации на интегративных функции центральной нервной системы. В экспериментах на крысах было показано, что длительное гамма-облучение и воздействие на мозг протонов с энергией 160 МэВ вызывает незначительные изменения в скорости обучения и когнитивных функциях, что согласуется с достаточно слабыми изменениями обмена моноаминов в структурах мозга, отвечающих за процессы обучения и памяти. Эффекты этих видов излучений связаны в большей степени с изменениями в эмоционально-мотивационной сфере. В то же время воздействие более плотноионизирующего излучения – ионов углерода ^{14}C вызывает существенные изменения активности дофаминергической и серотонинергической систем мозга. Наиболее выражено снижение концентрации дофамина и его метаболитов в гиппокампе, гипоталамусе и префронтальной коре мозга. Докладчик подчеркнул, что префронтальная кора отличается наиболее высокой чувствительностью к внешним воздействиям и играет ключевую роль в формировании когнитивных функций.

Изучение характера вовлечения ИЛ-1 β в системную организацию физиологических функций у млекопитающих представлено в докладе Перцова С.С. «Системная организация физиологических функций при эмоциональном стрессе: роль интерлейкина-1В». Продемонстрировано, что стрессорные нагрузки у животных сопровождаются нарушением механизмов центрально-периферической интеграции физиологических процессов. Установлено, что ИЛ-1 β играет роль в формировании системного ответа организма при отрицательных эмоциогенных воздействиях. Показано, что участие ИЛ-1 β в стрессорных реакциях связано с изменением нейрохимических

и нейрофизиологических процессов в эмоциогенных структурах головного мозга. Выявлены особенности вовлечения ИЛ-1 β в реализацию адапционно-компенсаторных реакций при стрессорных нагрузках у поведенчески пассивных и активных животных. Полученные данные указывают на специфику действия иммунных факторов, проявляющегося, в частности, в восстановлении корреляционных отношений между центральными и периферическими механизмами функциональных систем, у особей с разной прогностической устойчивостью к стрессорным нагрузкам. Предполагается, что иммунные процессы являются компонентами саморегуляторной деятельности функциональных систем организма.

Изучению роли пептидергической системы в адапционных процессах и регуляции метаболизма при физической работе посвящен доклад Соловьева В.Б., Генгина М.Т., Скуднова В.М.. Результаты исследования показали, что физическая работа вызывает существенную активацию пептидергической системы, проявляющуюся, прежде всего, увеличением плазматической концентрации регуляторных пептидов, гормонов и ростовых факторов, участвующих в активации метаболизма, адекватной возрастающим энергетическим потребностям, а также модулирующих функциональную активность нервной системы и выполняющих цитопротекторные функции. В увеличении содержания регуляторных пептидов в сыворотке крови важную роль играет активизация процессов протеолитического процесса и модификации биологически активных форм пептидов, о чем свидетельствует высокая положительная корреляция между сдвигами уровней пептидов и активностью пептидгидролаз сыворотки крови.

Роль стресс-лимитирующих систем в адаптации человека к экстремальным условиям рассмотрена в докладе академика Цыгана В.Н. Формирование адаптивных процессов включало активацию центральных и местных стресс-лимитирующих систем. Центральными стресс-лимитирующими системами являются ГАМК-ергическая, холинергическая, опиоидергическая, серотонинергическая системы. Опиоидные лиганды, взаимодействуя с рецепторами, модулируют симпатические и парасимпатические эfferентные влияния. Докладчик отметил, что биологическим смыслом модуляции является сохранение в эффекторах критической массы и критической величины доступной для утилизации свободной энергии; предотвращение деструкции клеточных мембран через ослабление индуцируемого стрессом перекисного окисления липидов; защита генома клеток от изнашивания вследствие избыточного по интенсивности взаимодействия со стрессорными гормонами и их вторичными мессенджерами. Эффекты системной активации стресс-лимитирующих систем обеспечивают сохранение нормальной реактив-

ности эффекторов, то есть предотвращают дезинтеграцию систем организма вследствие избыточной цены адаптации. При недостаточной активации стресс-лимитирующих систем высокой корригирующей способностью обладают нейропротекторные препараты. Препаратом выбора является «Кортексин», превосходящий по своим фармакологическим свойствам все препараты этого ряда.

Изучению системных механизмов регуляции функций и индивидуальные особенности адаптации человека к гипоксическим и мышечным нагрузкам посвящен доклад Кривошекова С.Г., Балиоза Н.В., Водяницкого С.Н. Исследованы межсистемные механизмы регуляции функций и индивидуальные особенности устойчивости организма человека при гипоксических и мышечных воздействиях. Установлено, что реакция на гипоксический стресс связана с особенностями вегетативного баланса и личностной тревожностью. По мнению авторов, характер тренировочного процесса и перестройка паттерна дыхания (фенотипическая адаптация) модулируют чувствительность мозговых структур к гипоксии, что находит отражение в динамике ритмов α -диапазона ЭЭГ при гипоксии.

Академиком Сороко С.И. был представлен доклад «Нарушения системной деятельности мозга в условиях острой гипоксии». Исследования показали, что при гипоксии в ответах на значимые опознаваемые стимулы отмечается рассогласование фаз ВП, регистрируемых во фронтальных и париентальных отделах коры мозга, что может быть связано с переходом от «активной» (выбор по образцу) к «пассивной» (выбор по «новизне») стратегии распознавания сигналов. Неспецифический эффект нарастающей гипоксии проявляется увеличением латентностей компонентов ВП, характеризующим снижение скорости обработки информации, уменьшением амплитуды волны P300 и формированием поздней (380-480 мс) позитивной волны. Специфическое действие гипоксии проявляется в функциональном разобщении процессов, обеспечивающих механизмы рабочей памяти и их участие в операциях идентификации и категоризации сигналов. Маркером такого разобщения служит позитивная волна P2, которая, превращаясь в доминирующую фазу ВП в условиях острой гипоксии (8% O₂), «блокирует» появление комплекса H2/P3 (P300), что находит отражение в критическом снижении количества опознанных стимулов.

Налобиной А.Н. и Патюковым А.Г. рассмотрен вопрос о становлении двигательных функций в раннем постнатальном онтогенезе. Были представлены результаты исследований по развитию статической и динамической составляющих крупной моторики у детей первого года жизни. Выявлено, что низкие показатели статической составляющей зарегистрированы в 3-4 и 7-9, а динамической – в 5-6 и 10-12 месяцев. В

1-2 месяца доминирующее значение имеет защитный рефлекс новорожденного. В 3-4 на базе лабиринтного выпрямляющего установочного рефлекса формируется статическая составляющая крупной моторики, в 5-6 на основе шейной выпрямляющей реакции и рефлекса туловища, действующего на туловище – динамическая составляющая. Отрицательное влияние тонических рефлексов наблюдается с 7 месяцев. Развитие сенсорных систем в первые два месяца происходит в единой функциональной системе со становлением двигательных функций. В последующем наблюдалось отдельное становление зрительной, слуховой сенсорных и двигательной систем. С 7 месяцев вестибулярная устойчивость начинает играть приоритетную роль в формировании двигательных навыков, что подтверждается выявленными сильными положительными корреляционными связями.

Необходимо отметить доклад вне программы академика Н.А. Агаджаняна «Адаптационная и этническая физиология: продолжительность жизни и здоровье». По мнению докладчика, адаптация – особая форма стабильного существования организма в неадекватных условиях. Вводятся понятия «этнические особенности» и «экопортрет человека». Нравственность и духовная культура являются основополагающими для здоровья человека.

На съезде работала выставка-продажа медицинского оборудования.

ООО «БиоГен-Аналитика» (г. Москва) представило оборудование для биотехнологических и доклинических исследований, в том числе системы для изучения поведения животных и мониторинга физиологических параметров.

ООО НПФ «Биотехнологии» (г. Санкт-Петербург) представлен широкий спектр оборудования для нейрофизиологических и физиологических исследований для работы с живым материалом и на клеточном уровне. Направление работы оборудования – изучение поведения, телеметрия, макроскопия, томография мелких животных, многоканальные микроэлектродные системы.

ООО «Агентство Химэксперт» представило оборудование для молекулярно-генетических исследований в науке и медицине.

ООО «Нейроботикс» представило системы для исследования физиологии человека и животных, а также новые технологии биоуправления и стереозрения в робототехнике, коррекции психофизиологического состояния спортсмена, нейромаркетинга, инструментальной диагностики и лечения СДВГ.

Оргкомитетом съезда была организована культурная программа: экскурсии по городу, посещение Панорамы Сталинградской битвы, Мамаева кургана.