

Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія»  
Українська Академія наук національного прогресу

# Проблеми екології та медицини

Том 14 №3-4 2010

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

## З м і с т

### ПРОБЛЕМИ СТОМАТОЛОГІЇ

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПРОВЕДЕННЯ БЛЕФАРОПЛАСТИКИ <b>Аветіков Д.С.</b> .....	3
АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВРОЖДЕННЫХ РАСЩЕЛИН ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА В НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ НАВОЙСКОЙ ОБЛАСТИ <b>Инояттов А.Ш., Шаропов С.Г., Гаффоров С.А.</b> .....	6
АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД РЕАКЦІЙ ТКАНИН РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ НА ЗНІМНІ ЗУБНІ АКРИЛОВІ ПРОТЕЗИ ПРИ ЇХ КОРИСТУВАННІ <b>Нідзельський М.Я., Криничко Л.Р.</b> .....	8
РОЛЬ TOLL-РЕЦЕПТОРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА <b>Шинкевич В.І., Кайдашев І.П.</b> .....	12

### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Р53 ТА KI-67 ЯК БІОМАРКЕРИ ОБ'ЄКТИВІЗАЦІЇ ГІСТОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПЕРЕДПУХЛИННИХ СТАНІВ ТА РАКУ СЛИЗОВОЇ ПОРОЖНИНИ РОТА НА БІОПСІЙНОМУ МАТЕРІАЛІ <b>Кірєєва С.С., Юрченко Н.П., Іщенко В.В., Скрипникова Т.П., Баштан В.П.</b> .....	17
СОСТОЯНИЕ ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ <b>Крамарева В.Н.</b> .....	22
ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНУ II ПЕРШОГО ТИПУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У МЕШКАНЦІВ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ <b>Кривчун А.М., Литвиненко Н.В., Кайдашев І.П., Шликова О.А., Смирнова І.П., Горбась І.М.</b> .....	25
ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ МІГРЕНІ ТА МІГРЕНЕПОДІБНОГО ГОЛОВНОГО БОЛЮ <b>Литвиненко Н.В., Фисун Ю.О., Фисун С.Ю.</b> .....	30

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ  
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ (ХОЗЛ)

**Перцева Т.А., Гашинова Е.Ю., Ефимова Н.А.** ..... 33

## **СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

ОЦІНКА МЕДИЧНИМИ ПРАЦІВНИКАМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНОГО ПРОЦЕСУ В  
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДАХ

**Лусак В.П.** ..... 39

ДЕЯКІ ПРОБЛЕМИ ВИЩОЇ ОСВІТИ В АСПЕКТІ ВПРОВАДЖЕННЯ БОЛОНСЬКОГО ПРОЦЕСУ В УКРАЇНІ

**Рамусь М.О.** ..... 48

## **ІНТЕГРАТИВНА МОРФОЛОГІЯ**

ОСОБЛИВОСТІ КРОВОПОСТАЧАННЯ М'ЯКИХ ТКАНИН ГОЛОВИ ТА ШИЇ

**Ольховський В.О.** ..... 51

## ПРОБЛЕМИ СТОМАТОЛОГІЇ

© Аветіков Д.С.

УДК 616-089.844

### КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПРОВЕДЕННЯ БЛЕФАРОПЛАСТИКИ

Аветіков Д.С.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Выбор метода коррекции мягких тканей глазничной области на современном этапе предопределен знанием структурной и хирургической анатомии этого региона, учитывая возрастные изменения. Базируясь на этих знаниях пластический хирург принимает решение, относительно оптимальной методики оперативного вмешательства в разных клинических ситуациях. Базируясь на морфологических исследованиях установлено, что факторами скольжения и сдвига кожи в глазничной области являются: соединительнотканые структуры апоневротического шлема, подкожная жировая клетчатка с рыхлой соединительнотканной стромой под круговой мышцей глаза, поверхностная фасция пластинчатого строения, пластинки поверхностной фасции, субфасциальный слой рыхлой волокнистой соединительной ткани. Все структурные единицы соединительной ткани этого региона имеют индивидуальную изменчивость и зависят от формы головы, возраста и пола.*

Ключевые слова: область глазницы, блефаропластика, кожно-жировой лоскут.

Вибір методу корекції м'яких тканин очної ділянки на сучасному етапі зумовлений знаннями структурної та хірургічної анатомії цієї ділянки, враховуючи вікові зміни [2, 6]. Баючись на цих знаннях пластичний хірург приймає рішення, щодо оптимальної методики оперативного втручання у різних клінічних ситуаціях [1, 3, 4].

За останнє десятиріччя намітилася тенденція до зменшення об'єму резекції шкіри та підшкірно-жирової клітковини, зменшення довжини розрізів при пластичі, особливо нижніх повік, та збереженню, по можливості, жирової клітковини [5, 7]. Але у літературних даних ми не знаходимо чіткого морфологічного базису, щодо обґрунтування тих або інших методик сучасної блефаропластики [4, 6].

Робота є фрагментом комплексної НДР ВДНЗ 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 у клініці», номер держреєстрації 0107U001657.

Метою дослідження було проведення цілеспрямованих гістотопографоанатомічних досліджень щодо підйому та мобілізації шкірних та шкірно-жирових клаптів очноямкової ділянки.

#### Матеріали і методи дослідження

Топографоанатомічні дослідження були проведені на 42 свіжих та 16 бальзамованих трупах людей. Гістотопографічні зрізи і тотальні плівкові препарати готувалися для дослідження наступними методами: забарвлення за Ван - Гізоном; забарвлення за Хартманом на еластин; імпрегнація нітратом срібла, поляризаційна мікроскопія. Об'єктом дослідження було 48 хворих з інволюційним птозом шкіри очноямкової ділянки.

#### Результати та їх обговорення

При проведенні гістотопографічних досліджень ми виділяли препарати нижньо- і верхньомедіального, нижньо- і верхньолатерального країв очноямкової ділянки.

Загальна товщина гістотопографічних препаратів складала від 4900 до 5500 мкм і залежала від форми голови. Залежність загальної товщини препаратів від статі та віку людини показано у таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна товщина препаратів очноямкової ділянки нижньомедіального краю в залежності від віку та статі

Вік, р.	15-21		22-26		27-40		41-50		51-65	
	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.
Загальна товщина, мкм	5000	4980	5100	5060	5350	5250	5300	5200	5100	5050
	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-
	100	80	180	160	150	250	200	250	200	150

Товщина епідермісу досягала до 25-30 мкм. Залежності від форми голови, віку та статі нами виявлено не було. Товщина дерми коливалася від 1000 до 1250 мкм.

У поверхневої фасції, що була завтовшки до 1000-1250 мкм спостерігалися одиничні включення жирових

клітин. Товщина м'язового шару дорівнювала 1400-1800 мкм.

Загальна товщина блоку тканин верхньомедіального краю варіює від 5400 до 5900 мкм і залежить від форми голови. Залежність загальної товщини препаратів від статі та віку людини показано у таблиці 2.

Таблиця 2

Загальна товщина препаратів очноямкової ділянки верхньомедіального краю в залежності від віку та статі

Вік, р.	15-21		22-26		27-40		41-50		51-65	
	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.
Загальна товщина, мкм	5500 +- 100	5480 +- 80	5600 +- 200	5550 +- 150	5700 +- 200	5600 +- 200	5680 +- 220	5600 +- 200	5510 +- 110	5490 +- 90

Товщина епідермісу складала близько 35 мкм. Залежності від форми голови віку та статі нами не було виявлено. Товщина дерми сильно варіює: від 800 до 1400 мкм.

Дерма дає відроги в тонкий прошарок підшкірно жирової клітковини без вираженої строми. Відроги дерми доходять навіть до фасції. Товщина жирової клітковини коливається від 700 до 900 мкм. Вона складається з дольок діаметром 600-750 мкм, які розташовані в один шар.

Під орбікулярним м'язом виявляється прошарок рихлої волокнистої сполучної тканини.

Поверхнева фасція завтовшки до 250 - 300 мкм, двошарова. Товщина м'язового шару коливається від 2000 до 2300 мкм. Товщина жирової клітковини, що знаходиться під ним коливається від 900 до 1100 мкм.

Товщина епідермісу коливалася від 25 до 30 мкм. Залежності товщини від форми голови, віку та статі нами не було знайдено. Товщина дерми від 800 до 1000 мкм. Залежність цього параметру від віку та статі була незначною і у цифровому вигляді не приводиться.

Межа епідермісу і дерми відносно рівна, проте місцями утворюються слабо виражені поглиблення в дерму. Товщина поверхневої фасції, що має пластинчасту будову, коливається 800-900 мкм. У ній розрізняється від 5 до 10 пластин, які то зростаються, то відокремлюються. Вони розділені одним шаром жирових клітин діаметром до 20-25 мкм, або прошарком рихлої сполучної тканини.

У глибоких шарах поверхнева фасція формує футляр для кругового м'яза ока. У цьому регіоні в ній розрізняється від 4 до 8 шарів, між якими знаходяться шари жирових клітин.

Товщина м'язового шару складає 500-700 мкм. Жирова клітковина з рихлою строю, її товщина коливається в межах від 1400 до 1700 мкм. У структурах строми виявляються волокнисті перемички, які дозволяють розглядати жирову клітковину даного регіону як оболонки, що ковзають.

Дерма верхньолатерального краю спостерігається у вигляді сполучнотканинної пластини товщина якою варіює від 1200 до 1500 мкм. У ній виявляється добре розвинена мережа еластичних волокон, що указує на широкі можливості даних анатомічних структур до деформації.

Під дермою розташована поверхнева фасція, завтовшки від 250 до 350 мкм і містить від 2 до 4 пластин. Глибше виявляється орбікулярний м'яз товщина якого варіює від 150 до 350 мкм.

Жирова клітковина має комірчасту будову і розташовується під круговим м'язом ока. Товщина її коливається від 800 до 1200 мкм. Довжина жирових дольок коливається від 250 до 350 мкм, а ширина – від 400 до 550 мкм.

Рельєф очної ямки визначається формою і величиною входу в очну ямку, положенням в ній очного яблука, особливостями будови брови і повік. Очі мо-

жуть бути більш опуклими або такими, що запали залежно від глибини і ступеня «відкритості» очної ямки, стану ретро-бульбарної клітковини, очних м'язів і розмірів очного яблука.

Форма і положення брів залежать від будови надбрівних дуг і країв очних ямок, а також від дії м'язів: лобового черевця потилично-лобового м'яза, що піднімає брову, м'язу, що зморщує брову і м'язу гордівників, які зрушують брови при похмуренні і декілька опускають їх. Підняття брів при скороченні лобового черевця потилично-лобового м'яза обумовлене тим, що волокна цього м'яза прикріплюються вище за лінію брів. Нижче прикріплення м'яза приводить до опущення брови, яка як би зісковзує вниз при скороченні. На даний час стандартів форми і положення брови не існує, але більшість пацієнтів вважають за краще мати високо розташовані брови. Як правило, опущені брови нагадують пряму лінію, при цьому пряма відстань між бровою і очною щілиною скорочується, що надає обличчю сумний або похмурий вигляд, який зазвичай не подобається пацієнтам. Брови займають низьке положення або в наявності птоз брів за наступних умов:

- невеликий розмір очного яблука або його зсув назад;
- вузький вхід в порожнину очної ямки;
- виражені клінічні прояви ознак старечої атрофії тканин верхньої третини обличчя;
- парез або параліч гілки лицевого нерва.

Найчастіше надбрівні дуги добре розвинені у чоловіків, молодих людей і дітей, але можуть зустрічатися у будь-якої людини. У цих випадках низьке положення брови слід розцінювати як помилковий птоз.

Важливим елементом рельєфу очної ямки є очна щілина, яку видно при відкритих повіках. Найчастіше вона має мигдалеподібну форму (46% випадків), рідше зустрічаються овальна (25% випадків) і веретеноподібна форми (19% випадків). Мигдалеподібна форма частіше зустрічалася у доліхоцефалів (63% випадків), а овальна – у брахіцефалів (57% випадків). Навіть сама незначна вроджена або набута деформація повік може змінити форму і розміри очної щілини. Так, наприклад, надмірне видалення тканин в ділянці нижніх повік під час косметичної блефаропластики нерідко приводить до укорочення їх вертикального розміру і посилення вигину ребрових країв, що робить очну щілину круглою. Добрий післяопераційний результат може бути забезпечений тільки при збереженні індивідуальної форми очної щілини. Її розміри можуть варіювати залежно від ступеня відкритості входу в очницю і виступу очного яблука. Як правило, в середньому довжина очної щілини по горизонталі рівна: у доліхоцефалів: 26-28 мм, у брахіцефалів – 29-32 мм, у мезоцефалів – 28-30 мм. Залежність висоти очної щілини від форми голови була наступною: доліхоцефали – 9-12 мм, брахіцефали – 10-14мм, мезоцефали – 10-13мм. Найбільші варіації були виявлені у брахіцефалів. У латерального краю очна щілина формує гострий кут 57-62°, у медіального вона закруглена.

Зовнішній і внутрішній кути ока розташовувалися, як правило, на одній горизонтальній лінії або зовнішній кут може розташовуватися в середньому на 2 мм вище, що частіше зустрічалося у доліхоцефалів (63% випадків).

Чинники ковзання і зсуву шкіри у очноямковій ділянці є:

- сполучнотканинні структури апоневротического шолома;
- підшкірна жирова клітковина з рихлою сполучнотканинною стромою під круговим м'язом ока;
- поверхнева фасція пластичної будови, пластинки поверхневої фасції;
- субфасціальний шар рихлої волокнистої сполучної тканини.

При проведенні косметичної та реконструктивної блефаропластики найбільше значення мають п'ять щільноподібних просторів в передніх відділах очної ямки, між орбітою і очним яблуком, через яких жирове тіло очної ямки може контактувати з тарзоорбітальною фасцією. Дані анатомічні утворення грають основну роль в патогенезі формування жирових гриз повік.

Необхідно враховувати, що зсув шкіри, кругового м'яза ока і тарзоорбітальної фасції відносно один одного в процесі старіння може бути різним і залежить від довжини сполучнотканинних перемичок, що сполучають сусідні шари, отже надлишки тканин на різних рівнях теж будуть різними. Тому при виконанні верхньої та нижньої блефаропластики необхідно враховувати ступінь зсуву кожного шару.

Треба враховувати те, що естетична блефаропластика залишає свій «слід» на повіках у вигляді посилення фіброзу в їх тонких тканинах, який ми завжди спостерігаємо при повторних операціях на повіках.

Виконання нижньої блефаропластики з відшаруванням шкірно-м'язового клаптя сприяє формуванню рубця по внутрішній поверхні претарзальної частини кругового м'яза ока і прогинання м'яза наперед. При використанні складного шкірно-м'язового клаптя виникає рубець, що формується на нижній повіці між шкірою і круговим м'язом ока. Він і викликає прогинання кругового м'яза ока назад, по зовнішній поверхні цього м'яза, сприяючи притисненню повіки до очного яблука.

### Summary

#### CLINICOPATHOLOGIC JUSTIFICATION OF BLEPHAROPLASTY PERFORMANCE

Avetikov D.S.

Key words: orbital region, blepharoplasty, subcutaneous fat.

On the present stage the choice of correction method for soft tissue of orbital region is predetermined by knowledge of structural and surgical anatomy of this region, taking into account age-dependent changes. Based on this knowledge a cosmetic surgeon makes a decision concerning the optimal method of operative treatment in different clinical settings. On the basis of morphological researches, it has been ascertained that the factors of sliding and skin shift in orbital region are the following: connective tissue structures of aponeurotic helmet, subcutaneous fat with loose connective tissue under orbicular muscle of eye, superficial fascia of plate-like structure, plates of superficial fascia, subfascial layer of loose fibred connective tissue. All structural units of connective tissue of this region have individual changeability and depend on the form of head, age and sex.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Матеріал надійшов до редакції 03.09.2010 р.

### Висновки

1. Чинниками ковзання і зсуву шкіри у очноямковій ділянці є:

- сполучнотканинні структури апоневротического шолома;
- підшкірна жирова клітковина з рихлою сполучнотканинною стромою під круговим м'язом ока;
- поверхнева фасція пластичної будови, пластинки поверхневої фасції;
- субфасціальний шар рихлої волокнистої сполучної тканини.

2. Всі структурні одиниці сполучної тканини очноямкової ділянки мають індивідуальну мінливість і залежать від форми голови, віку та статі.

3. При проведенні верхньої та нижньої блефаропластики треба враховувати анатомічні особливості будови повік, морфологічні зміни в тканинах, що пов'язані з атрофією в процесі старіння і клінічні прояви вікових змін повік.

### Література

1. Адамян А.А. Клиноморфологические аспекты бескровной подтяжки кожи лица нитями «Aptos» / А.А. Адамян, М.А. Суламанидзе, Э.Р. Хуснутдинова // Анналы пластической, эстетической и реконструктивной хирургии. – 2002. - № 2. – С. 19-24.
2. Каган И.И. Соединительнотканые структуры органов в аспекте микрохирургии / И.И. Каган // Морфология. – С. Петербург. – 2002. – Т. 12, № 2-3. – С. 45-49.
3. Казикова О.Г. Возрастные изменения тканей шейно-лицевой области / О.Г. Казикова, А.А. Адамян // Анналы пластической, эстетической и реконструктивной хирургии. – 2000. - № 1. – С. 49-56.
4. Мяделец О.Д. Функциональная морфология и общая патология кожи / О.Д. Мяделец, В.П. Адашкевич. – Витебск, 1997. – С. 139-144.
5. Утенова Г.С. Хирургическая и функциональная анатомия круговой мышцы глаза : автореф дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.03.01 – «Нормальная анатомия» / Г.С. Утенова. – Уфа, 2004. – 22 с.
6. Ali-Salaam P. Persing Anatomy of the Caucasian alar groove / P. Ali-Salaam, M. Kashgarian, J. Davila // Plast. Reconstr. Surg. - 2002. - №1. - P. 261-266.
7. McCord C.D. Upper lid blepharoplasty and eyebrow surgery / C.D. McCord // Oculoplastic surgery the essentials. – 2001. - № 10. – P. 124-138.



© Инояттов А.Ш., Шаропов С.Г., Гаффоров С.А.

УДК: 616.36-053.1-(575.1) : 502.3.-7-(571.53) : 551.51 : 330.15

## АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВРОЖДЕННЫХ РАСЩЕЛИН ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЁБА В НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ НАВОИЙСКОЙ ОБЛАСТИ

Инояттов А.Ш., Шаропов С.Г., Гаффоров С.А.

Бухарский медицинский институт, г. Бухара

*В настоящей статье проведено эпидемиологическое исследование по изучению распространения врождённых расщелин верхней губы и нёба (РВГН) в Навоийской области за период с 2005 по 2009 годы. Было выявлено 136 случаев рождения детей с РВГН. В среднем по области частота рождаемости с РВГН составила 27,2. Отмечено непрерывный рост в динамике (по годам) числа врождённых РВГН. В Навоийской области и г. Навои наблюдается высокая частота распространения врождённых РВГН. Для данного региона характерным является неблагоприятная ситуация по эпидемиологической распространённости врождённых РВГН. В Навоийской области выявлена аналогичная с Аральским регионом эпидемиологическая картина частоты распространённости врождённых РВГН.*

**Ключевые слова:** врождённая расщелина верхней губы и нёба, эпидемиологическое исследование, неблагоприятные экологические условия, Навоийская область.

Навоийская область расположена в аридной зоне Узбекистана. На территории Навоийской области расположен ряд промышленных предприятий. Для данного региона, помимо резко континентального климата и высокого уровня инсоляции, типичного для всей республики, характерен высокий уровень специфического техногенного воздействия, обусловленный эксплуатацией Навоийского горно-металлургического комбината (НГМК) как основного субъекта макроэкономики региона. НГМК не только выбрасывает в атмосферу вредные вещества, но и обуславливает высокую долю занятости трудоспособного населения на рабочих местах с вредными условиями труда. Эти техногенные факторы воздействия на здоровье населения можно отнести к так называемым управляемым факторам риска, исходя из чего представляется целесообразной разработка и реализация в регионе целевой комплексной программы по профилактике и лечению врожденных пороков развития (ВПР), в том числе и врожденных расщелин верхней губы и нёба (РВГН) [2-5, 8-10].

РВГН в структуре антенатальной патологии занимают второе место среди других врожденных уродств человека. РВГН составляют до 90% от всех зубочелюстных аномалий (ЗЧА) [1, 6].

По данным USBC (United States Bureau of Census) средняя частота рождения детей с врождённой ЗЧА в мире составляет 1:600 [1, 6].

Влияние неблагоприятных факторов в первой половине беременности, начиная с 4 недели, может привести к формированию врождённой РВГН. В настоящее время имеются достоверные доказательства, что лишь 20% пороков развития связаны с генными, 10% хромосомными, а остальные 70% обусловлены влиянием экзогенных факторов [2, 6, 9, 10].

Неблагоприятное воздействие внешних факторов (физических, химических и биологических) при наличии у будущих родителей соответствующего фактора

риска способно привести к рождению детей с ЗЧА [3-5, 9].

### Материалы и методы исследования

В основу эпидемиологического мониторинга положена тщательная регистрация носителей врождённых РВГН. Только основываясь на точных данных о частоте этого порока вначале по областям, а затем в целом по республике, можно решить вопрос о диспансеризации таких детей и определить требуемый объём педиатрической, специальной хирургической и фониатрической помощи.

В связи с вышеотмеченным, нами были разработаны карты обследования больных на каждого ребёнка, куда мы вносили объективную информацию начиная от начала беременности матери, развития ребёнка до момента обращения в клинику челюстно-лицевой хирургии Бухарской областной клинической больницы.

Нами были использованы архивные материалы родильных домов г. Навои и Навоийской области. В родильных домах были изучены и проанализированы все истории родов и истории развития новорождённых за период с 2005 по 2009 гг.

### Результаты и их обсуждение

В результате исследования было установлено, что во всех населённых пунктах Навоийской области за 5 лет было зарегистрировано рождение 84159 живых детей. Среди них выявлено 136 случаев рождения детей с врождёнными РВГН. В соответствии общепринятой формулой учёта частоты врождённых РВГН можно заключить, что средняя частота данного порока развития на нашем материале составила 1 случай на каждые 620 случаев рождения ( $\lambda=1,62$ ).

В рассматриваемый промежуток времени - 5 лет - по Навоийской области родилось разное число детей с врождёнными РВГН. Однако в среднем ежегодно наблюдалось 27,2 новорождённых с отмеченной патологией (таблица).

Таблица.

Количественная характеристика новорождённых с РВГН в Навоийской области за период с 2005 по 2009 гг.

Годы	Количество новорождённых с РВГН	Односторонняя РВГН	Двухсторонняя РВГН	Расщелины мягкого и твёрдого нёба	Частота ( $\lambda$ ) на 1000 живорождённых
2005	18	11	4	3	1,12 // 1 : 894
2006	22	14	5	3	1,34 // 1 : 744
2007	27	19	4	4	1,61 // 1 : 623
2008	32	22	8	2	1,85 // 1 : 541
2009	37	30	3	4	2,11 // 1 : 474

На основании полученных данных о рождаемости по Навоийской области за 2005 - 2009 гг. можно констатировать, что ежегодно по области в среднем частота рождаемости детей с РВГН составила 27,2 а за 5 лет родились 136 таких ребёнка.

Представляет интерес не только средняя частота эпидемиологической распространенности РВГН в целом по Навоийской области, но и динамика этого показателя в отдельности по годам. За этот период рождалось от 18 (2005 г.) до 37 (2009 г.) детей с указанными патологиями, а относительная частота колебалась в весьма заметной степени - от 1,12 // 1 : 894 до 2,11 // 1 : 474, причем имеет место динамика непрерывного роста частоты врожденных РВГН в данном регионе.

Из полученных данных можно заключить, что в Навоийской области и г. Навои наблюдается высокая частота распространения врожденных РВГН. Для данного региона характерным является неблагоприятная ситуация по эпидемиологической распространенности врожденных РВГН. Здесь соответственно в 1,5 - 2 раза чаще встречаются отмеченные патологии по сравнению со средними показателями по Бухарской области [ 7 ].

Более того, в Навоийской области выявлена аналогичная с Аральским регионом эпидемиологическая картина частоты распространенности (количественные характеристики) врожденных РВГН [ 1 ], что, вероятно, может указывать на то, что неблагоприятные экологические факторы в комплексе отрицательно влияют на здоровье людей [ 8 ] и вносят определенный «вклад» на частоту рождения детей с врожденными РВГН. Однако это положение нуждается в дальнейшей проверке и уточнении, что может быть предметом дальнейших развернутых исследований.

### **Выводы**

1. Были получены предварительные эпидемиологические данные общей картины частоты встречаемости врожденных РВГН в Навоийской области.
2. При этом наблюдали высокую частоту распространения патологий РВГН в Навоийской области.
3. В Навоийской области отмечается непрерывный рост в динамике (по годам) числа врожденных РВГН.

### **Summary**

THE ANALYSIS OF CONGENITAL CLEFT LIP AND PALATE FREQUENCY IN UNFAVOURABLE ECOLOGICAL CONDITIONS OF NAVOIY PROVINCE

Inoyatov A.Sh., Sharopov S.G., Gafforov S.A.

Key words: the congenital cleft lip and palate, epidemiological survey, Navoiy Province.

The article presents the epidemiological survey on the congenital cleft lip and palate (CCLP) distribution, performed in Navoiy Province during the period from 2005 till 2009. 136 cases of birth with CCLP have been examined. On average, the frequency of birth with CCLP was 27.2. The continuous increase in dynamics (by years) of the congenital CCLP number has been observed. In Navoiy Province and there is a high frequency of congenital CCLP proliferation. The unfavourable situation of the congenital CCLP epidemic proliferation is characteristic for this region. In Navoiy Province the epidemiological picture of congenital CCLP prevalence frequency similar to that of Aral region has been detected.

Bukhara State Medical Institute, Bukhara

4. В Навоийской области выявлена аналогичная с Аральским регионом эпидемиологическая картина частоты распространенности врожденных РВГН.

5. По-видимому, комплекс неблагоприятных экологических факторов в Навоийской области влияет на эпидемиологическую ситуацию частоты распространения врожденных РВГН.

6. Исследования в данном направлении следует расширить вследствие её актуальности. Необходимо в дальнейшем детализировать, какие конкретно экологические и/или тератогенные факторы влияют на частоту рождения детей с указанной патологией.

### **Литература**

1. Амануллаев Р.А. Совершенствование медицинской реабилитации детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба. //Автореф. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук. Ташкент, 2005; 27 с.
2. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. //М.: Трида-Х, 2004. - С. 12-87.
3. Беляков Ю.А. Наследственные заболевания и синдромы в стоматологической практике //М.: Медицина, 2000; 198 с.
4. Губина Л.К., Красникова О.П., Русанова Т.А., Харин О.В. Анализ возможных этиологических аспектов, иммунологических нарушений и их коррекция у детей раннего возраста при врожденных расщелинах губы и нёба. //Сб. науч. тр., Воронеж, 1997; Вып. 7. - С. 12-16.
5. Губина Л.К., Красникова О.П. Анализ влияния экзогенных и эндогенных факторов на частоту врожденных расщелин губы и нёба по архивным данным города Воронежа. //Акт. пробл., мед.: Юбилейный сб. науч. тр., Воронеж, 1998. -С. 193-195.
6. Доклад ВОЗ 1998. Эпидемиология врожденных заболеваний; Г.Ф.Шульц-Аален и др. М., 1999; 297 с.
7. Инояттов А.Ш. Характеристика частоты встречаемости врожденных патологий в Бухарской области. //Вісник проблем біології і медицини. - 2010. - Выпуск 1. - С. 238-240.
8. Сулейманов С.Ф., Худайкулова Н.И. Экологические факторы и система иммунитета. //Проблемы биологии и медицины. - 2003. - № 4. - С. 58-59.
9. Черненко Ю.В., Нечаев В.Н. Диагностика, профилактика и коррекция врожденных пороков развития. //Саратовский научно-медицинский журнал. - 2009. - № 3. - С. 379-383.
10. Wyszynsky D.F., Beaty T.H., Maestry N.E. Genetics of non-syndromic oral clefts revisited. //Cleft Palate Craniofac J. 1996. - № 5 (33). - P. 406-417.

*Матеріал надійшов до редакції 09.04.2010 р.*

## АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД РЕАКЦІЙ ТКАНИН РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ НА ЗНІМНІ ЗУБНІ АКРИЛОВІ ПРОТЕЗИ ПРИ ЇХ КОРИСТУВАННІ

Нідзельський М.Я., Криничко Л.Р.

Вищий державний навчальний заклад України „Українська медична стоматологічна академія”

*Анализ изученной нами литературы показал, что съёмные зубные протезы из акриловых пластмасс являются комбинированными раздражителями: способствует интенсивным атрофическим процессам слизистой костной ткани пародонта, оказывая на них и нервно-рецепторный аппарат механическое, химико-токсическое, сенсibiliзирующее термоизолирующие действия. Повышение качества съёмных пластиночных протезов из акрилата является актуальной задачей ортопедической стоматологии.*

Ключевые слова: съёмные зубные протезы, акриловые пластмассы, ткани ротовой полости.

Населення земної кулі через втрату зубів змушене користуватися знімними протезами з акрилових пластмас. Нині в світі від 91-100% знімних протезів виготовляються із співполімерів поліметилметакрилату [1].

Поліметилметакрилат має низку незаперечних переваг перед іншими матеріалами: достатню міцність, пластичність, високу біостабільність, технологічність, низьку собівартість, імітує м'які та тверді тканини порожнини рота, добре забарвлюється [2]. Знімні пластинкові зубні протези сприяють відновленню анатомічної цілісності тканин ротової порожнини, функції жування, естетики, артикуляції мовлення [3].

Водночас протези з акрилових пластмас можуть викликати неприємні відчуття і патологічні зміни в ротовій порожнині, вони нерідко породжують у пацієнтів різноманітні ускладнення у вигляді алергічних, токсичних дій, що виявляються запально-реактивними змінами тканин протезного ложа [4].

Таким чином, узагальнюючи численні літературні дані, можна зробити висновок, що основними недоліками акрилових знімних протезів є:

- подразнювальна дія на слизову оболонку порожнини рота [5].
- втрата акриловими протезами необхідної фіксуючої здатності в умовах змінних механічних навантажень [6].
- порушення нормальної терморегуляції тканин ротової порожнини і створення сприятливих умов для мікробної інвазії [7].
- частий розвиток „протезних стоматитів” [8].

Чимало авторів припускають, що в більшості випадків хіміко-токсична дія акрилових пластмас зумовлена мономером, метилметакрилатом та ефірами метакрилової й акрилових кислот, токсичний вплив яких виявляється тоді, коли їх вміст становить не менше 2,5% [9]. Загальновідомо, що акрилова кислота здатна блокувати тканинне дихання, інактивуючи сульфгідрильні групи і сприяючи утворенню метгемоглобіну з посиленням вільно-радикального окислення. Одним із продуктів біотрансформації метилакрилату є формальдегід, а залишковий мономер, деякі дослідники, розглядають як цитоплазматичну отруту. Крім хімічних речовин, на слизову оболонку впливає також тиск від протезів. На підставі проведених досліджень був зроблений висновок, що навантаження навіть у 20 г/мм вже через 15 хвилин викликає здавлювання слизової оболонки; виникає внутрішньоклітинний і міжклітинний набряк, спостерігаються ознаки запалення [10].

Більшість авторів вважають, що регулярно носіння протеза викликає його біодеструкцію, що призводить до виділення мономера. Нерівномірний розподіл жувального тиску спричиняє атрофічні процеси в слизовій оболонці та кістковій тканині щелеп [11].

Вважається, що хімічні речовини, які виділяються із протезів, з'єднуються з білками слизової оболонки порожнини рота, внаслідок чого вони набувають антигенності і в подальшому можуть стати алергенами.

Аналіз ускладнень, що виникають під час користування пластинковими протезами, а також дані літератури переконують в актуальності вивчення впливу кожного патогенного фактора зокрема і в комплексі. Це необхідно для визначення патогенетичного зв'язку між характером подразника і відповідною реакцією з метою застереження, послаблення і лікування ускладнень. Однак унаслідок зростаючої невідповідності внутрішньої поверхні базису протеза до тканин протезного ложа зміни слизової оболонки альвеолярного гребеня стають усе відчутнішими. Поступово протез із базисної пластмаси трансформується в цілком інкорпороване тіло [12]. При цьому він передає на протезне ложе жувальний тиск від 100-700 г/см<sup>2</sup> у ділянці твердого піднебіння і від 1440-1820 до 4360-5010 г/см<sup>2</sup> у ділянці гребеня альвеолярного відростка. В процесі користування протезом під ним порушуються температурна і больова чутливість, виникає компресний ефект, підвищується проникність розпушеної слизової оболонки, змінюються біоелектрична активність жувальних м'язів, кількість та якісний склад слини [13].

Характер та інтенсивність морфологічних змін слизової оболонки під дією зубних протезів залежить, з одного боку, від інтенсивності подразнення, а з другого – від реактивних властивостей організму [14].

До певної межі подразнення, спричинене протезом, діє як стимулятор і викликає відповідні перетворення в тканинах. Коли ця межа перевершена, подразник набуває ознак і травмувального чинника [15]. Якщо подразнення від протеза сильніше пристосувальної здатності або реактивність зменшена внаслідок певних загальних захворювань, то можуть виникати клінічно виражені зміни слизової оболонки, які виявляються як протезні стоматити, сенсорні порушення і сумісні форми [16].

Чимало дослідників вважають, що основною причиною виникнення запалення слизової оболонки є постійний тиск на неї протеза. Відомо, що слизова оболонка ротової порожнини не має специфічного апарату, здатного сприймати підвищений тиск і трансформувати його в нешкідливе, адаптоване навантаження.



Тому тиск і штовхоподібні зсуви протезів під час жування є основним механічним моментом, який призводить до запалення слизової оболонки протезного ложа [17].

Багато авторів вважають, що етіологічним чинником запалення слизової оболонки протезного ложа є скупчення мікрофлори на поверхні базису протеза. Кількісні та якісні зміни мікрофлори порожнини рота і зростання частоти протезних стоматитів залежить від незадовільної якості самого протеза і специфічної дії, яку він справляє на тканини протезного ложа.

Бактерії-резиденти затримуються в порожнині рота механічно або завдяки адгезії з її структурами чи іншими мікроорганізмами. Деякі мікроби можуть здійснювати адгезію за допомогою слинних полімерів, наприклад, муцина. Інша можливість адгезії – специфічна дія між поверхневими прошарками мікроорганізмів різних видів. Мікроорганізми, що не володіють адгезивними структурами, можуть затримуватися в порожнині рота механічно у проміжках зубів в ясенній борозні.

У ротовій порожнині людини міститься найбільша кількість видів бактерій порівняно з іншими порожнинами у включаючи шлунково-кишковий тракт. За даними різних авторів, кількість видів бактерій, включаючи анаеробні, коливається від 100 до 160. Церезидентна (постійна) бактеріальна флора ротової порожнини, що утворює досить складну і стабільну екосистему. Дуже важливою серед цих особливостей є слина [18].

За даними різних авторів, кількість бактерій у слині коливається від 43 млн. до 5,5 млрд. в 1 мл. Мікробна концентрація в бляшках та ясенній борозні майже в 100 разів вища. Майже половина резидентів мікрофлори є факультативними та облигатно анаеробними стрептококами і пептострептококами. Друга половина резидентної мікрофлори складається з вейлонел і дифтероїдів. Стафілококи, лактобацили, джгутікові мікроорганізми, спірохети, лептоспірили, фузобактерії, бактероїди, нейсерії, спіралеподібні форми, дріжджі, гриби і найпростіші знаходяться в ротовій порожнині в значно меншій кількості. Нейсерії постійно перебувають у ротовій порожнині, досягаючи 3-5% від видимої кількості. Лактобацили, стрептококи і джгутікові форми зазвичай становлять близько 1% від загальної флори. Спірохети характерні для ясенної борозни, де їх кількість становить 1-5% від загальної кількості життєздатних особин. Кандида і поліформи існують у роті майже у половини дорослих людей, але в незначних кількостях. Ці мікроорганізми виділяються із слини, мікробних бляшок зубного каменя; їх отримують із проб від здорових людей і хворих на гінгівіт, пародонтит і карієс. Присутність найпростіших у значних кількостях свідчить про недостатню гігієну ротової порожнини або наявність пародонтиту [19].

У ротовій порожнині здорової людини мікроорганізми колонізуються на поверхневих ділянках ясен, а також на під'ясенній зубній бляшці, де мікрофлора пародонта формує прошарок товщиною до 20 мікробних клітин, серед яких  $\frac{3}{4}$  становлять коки, а  $\frac{1}{4}$  – палички і спірили. Останнім часом у розвитку запальних процесів слизової оболонки порожнини рота важливого значення надають анаеробним актиноміцетам, які виділяються навіть у нормі більш як 50% [20], а при

запаленні в тканинах пародонта були виявлені практично у кожного хворого.

Продукти життєдіяльності мікроорганізмів – токсини і ферменти – справляють не лише руйнівну дію на тканини ротової порожнини, але й опосередковано ініціюють ендogenousні механізми в розвитку запалення. До речовин, що синтезуються мікроорганізмами і патологічно зміненими тканинами порожнини рота, належать жирні кислоти, альдегіди, кетони тощо, які прямо чи опосередковано ініціюють запалення. Ці речовини знаходяться в ротовій рідині та повітряному середовищі порожнини рота [21].

Зв'язок між оральними бактеріями і ясенним епітелієм є важливим аспектом у патогенезі запалення. Досліджено здатність грам-негативних бактерій до адгезії й ураження ясенного епітелію [22].

Відомо, що стійкість тканин ротової порожнини до різноманітних впливів визначається станом неспецифічної і специфічної резистентності. Порушення механізмів резистентності може призвести до зниження мікробної стійкості слизової оболонки ротової порожнини і виникнення алергічних реакцій [23]. Статистичні дані свідчать про те, що у 64,7% пацієнтів, які користуються знімними протезами, розвиваються під їх базисами ураження слизової оболонки, зумовлені мікробною інвазією [24]. Причиною цьому можуть бути недотримання гігієнічних правил догляду за протезами, що призводить до скупчення на них колонії мікробів, продукти життєдіяльності і вони самі є антигенами, які, проникаючи в тканини протезного ложа, можуть спричинити алергічні реакції.

Акриловим пластмасам властива певна гідрофільність, що призводить до виникнення внутрішніх напружень і утворення в них пор, в які проникають мікроби. Як результат – базис протеза покриває міцний мікробний наліт [25]. Цьому сприяє той факт, що ротова порожнина – це ідеальне місце для росту і розмноження мікроорганізмів:  $pH = 7,2 - 7,4$ ,  $t = 37^{\circ}C$ , а також вологість і постійне надходження поживних речовин. Таким чином, наявність мікротріщин, мікропор, неналежна гігієна протезів є чудовим середовищем колонізації їх мікроорганізмами. В кінцевому підсумку це призводить до накопичення мікрофлори на поверхні базису, що є одним із чинників запалення протезного ложа. Тому пацієнтам, які користуються знімними протезами, рекомендують ретельно доглядати за ними із застосуванням гігієнічних засобів.

За даними літератури, мікробний наліт утворюється на різноманітних реставраційних матеріалах. Внаслідок цього утворюються біоплівки, що містять вільні ферменти, полісахариди і бактерії. Утворення мікробних бляшок відбувається в кілька стадій. Спочатку на твердій поверхні з'являється плівка, що складається з білків слини та вільних ферментів. Вільні ферменти, такі як глікозилтрансферази, синтезовані паличкоподібними бактеріями, – важливий компонент цієї стадії формування біоплівки, оскільки саме глікозилтрансферази забезпечують місце для приєднання різних асоціацій бактерій до твердої поверхні [26].

Відомо, що зв'язок між імунною та іншими системами організму здійснюється медіаторами міжклітинних комунікацій або взаємодій – цитокінами. Вони відіграють важливу роль у кровотворенні, фізіологічній та репаративній регенерації, перебігу запального процесу. Цитокіни синтезуються трьома групами клітин:

стромальними [27]; моноцитами-макрофагами; лімфоцитами.

Бактеріальні продукти суттєво посилюють вироблення цитокінів, особливо локально в осередках агресії. Вони активують моноцити-макрофаги, які синтезують значний спектр протизапальних цитокінів, що беруть участь у розвитку і за певних умов у підтримці запального процесу.

У фізіологічних умовах цитокіни відіграють важливу роль у захисті слизових оболонок, зокрема ротової порожнини. За адекватності механізмів резистентності мікробні антигени, проникаючи в слизову оболонку, активують CD4+Th2 - лімфоцити і B-лімфоцити в первинних фолікулах, що знаходяться в слизових оболонках [28].

Таким чином, нормальна і патогенна мікрофлора, а також продукти їх життєдіяльності, проникаючи у тканини пародонта, забезпечують активацію клітинних і гуморальних механізмів, що беруть участь у їх захисті і пов'язані з синтезом відповідних цитокінів та скупченням специфічних антитіл. Водночас збільшення рівня прозапальних цитокінів призводить до деструкції тканин пародонта.

Доведено, що акрилові пластмаси володіють найбільшою абсорбційною властивістю до протеїнів слини, в тому числі до амілази та альбуміну, з іншими ретастраційні матеріали. Порушення співвідношення патогенної та стабілізуючої мікрофлори в порожнині рота призводить до вибіркової бактеріальної абсорбції їх поверхні [29].

До інших механізмів, що виявляють негативну дію на тканини протезного ложа, відносяться ароматичні вуглеводні, які визначаються у повітрі ротової порожнини: бензол, толуол, пара-, орто- і метаксилони, етилбензол, пропил- бензол, що не належать до числа нормальних метаболітів організму людини. Вони утворюються при метаболізмі циклічних ароматичних амінокислот тирозину і фенілаланіну. Ароматичні вуглеводи у високих концентраціях справляють токсичну дію на центральну, нервову, кровотворну системи та інші органи. Етанол та інші спирти ротової порожнини синтезуються мікробами під час спиртового бродіння, що свідчить про активність анаеробної мікрофлори.

Доведено, що у пацієнтів похилого віку з цілковитою втратою зубів знижена колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота. Цьому сприяє розпушення поверхневого прошарку епітелію при постійному користуванні протезами. Як наслідок – додаткова колонізація протезів екзогенною флорою, переважно кишкової групи, стафілококом, а також дріжджеподібними грибами роду кандиди. Частота мікробного обсіменіння знімних пластинкових протезів у пацієнтів похилого віку досить висока. Виявлено значну кількість представників різних мікробних видів, які, як правило, не існують у нормі. Найчастіше зустрічаються ентерококи, мікроаерофільні стрептококи, пептострептококи і представники пародонтогенної флори – бактероїдів, а також грибової флори – кандиди альбіканс. Водночас знижені кількість і частота виділення коринібактерій, лактобактерій, лептотрихії, що свідчить про наявність дисбіоза [30].

Мікробній колонізації сприяють такі фактори, як поглинання протезами води, що призводить до розпушення пластмаси, виникнення внутрішніх напружень і утворення пор. За даними різних авторів J.F.

Raulett, у 74% протезів мають різноманітні за формою та глибиною дефекти в ділянці базису. Під базисами протезів створюється дуже сприятливе середовище для розвитку мікроорганізмів, передовсім грибів роду кандиди. Розвиток мікрофлори оптимізує анаеробні процеси, сприяє скупченню кислот і зниженню величини рН, що викликає прогресування патологічного процесу в ротовій порожнині. Наліт, утворений на базисі знімних зубних протезів, за складом схожий на мікробний наліт на зубах, але існують і певні відмінності. Колонізація протезів мікроорганізмами, передовсім грибами, посилюється у пацієнтів, які не знімають протези на ніч, що провокує розвиток протезних стоматитів. Найбільші зміни виникають при користуванні протезами із Фтораксу, в товщу якого мікроорганізми проникають на глибину до 2,5 мм. Мікрофлора не лише спричинює розвиток запалення, але і призводить до деструкції самої пластмаси, як, приміром, *Pseudomonas Aerobacter*, який руйнує пластифікатори, сприяючи тим самим їхньому розпаду.

Літературні дані переконливо доводять, що в комплексному лікуванні та профілактиці явищ несприятливості протезів із акрилових пластмас для їх обробки слід застосовувати антисептичні засоби, застосування яких при догляді за знімними зубними протезами дозволяє суттєво поліпшити гігієнічний стан і знизити ризик розвитку протезних стоматитів та інших захворювань, зумовлених наявністю мікрофлори на базисі протезів із акрилових пластмас.

Аналіз вивченої нами літератури засвідчив, що знімні зубні протези із базисних акрилових пластмас є комбінованими подразниками: вони сприяють інтенсивним атрофічним процесам слизової та кісткової тканин пародонта, справляючи на них і нервово-рецепторний апарат механічну, хіміко-токсичну, сенсibilізуючу, термоізолюючу дію. З тим щоб застерегти ушкодження слизової оболонки або звести його до мінімуму, хворим треба регулярно знімати протези на ніч, чітко дотримуватися правил гігієни ротової порожнини, а також зубних протезів. Дослідженнями багатьох учених встановлено пряму залежність між недотриманням правил догляду за гігієнічним станом ротової порожнини у осіб, які користуються ними та інтенсивністю запальних процесів слизової оболонки протезного ложа [31].

Проаналізувавши чисельні літературні джерела останніх років, ми переконалися в тому, що протези із акрилових пластмас, будучи недорогими і досить простими у виготовленні та доступними для більшості населення, нині є і, вірогідно, ще довго залишаться основними для масового застосування. Водночас, попри широкі дослідження протезів із базисних акрилових пластмас у всьому світі, зумовлені постійно зростаючими потребами населення у знімному протезуванні, існує чимало проблем щодо їх використання. Підвищення якості знімних пластинкових протезів із акрилатів є актуальним завданням ортопедичної стоматології, що перебуває в центрі уваги вітчизняних і зарубіжних дослідників.

### Література

1. Лабунець В.А. Розробка наукових основ планування стоматологічної ортопедичної допомоги на сучасному етапі її розвитку: Автореф. дис. д-ра мед. наук: спец. 14.00.22 / В.А. Лабунець – К., 2000. – 36 с.

2. Гаджиев С.А. Качество съёмных пластинчатых протезов // Мед. Технол.–1992.–№4.–С. 29-30.
3. Нідзельський М.Я., Чикор В.П. Роль фонетики в покращенні якості зубних протезів // Матеріали II (X) з'їзду Асоціації стоматологів України. – Київ, 2004.–С. 434-435.
4. Сысоев Н.П. Методы и средства профилактики патологических изменений тканей протезного ложа при пользовании съёмными протезами: Автореф. дисс....д-ра мед. наук.– Киев, 1992.–46 с.
5. Годзь А.В. Клинико-лабораторное обоснование лечения больных с полной адентией верхней челюсти зубными протезами с титановыми базами, полученными методом сверхпластической формовки. //Дисс...канд.мед.наук. М., 1999.–112 с.
6. Нідзельський М.Я. Механізми адаптації до стоматологічних протезів. – Полтава, 2003. – С. 115.
7. Stevenson G.C., Connolly M.E. Titanium palate maxillary over-denture: a clinical report.//J. Prosthodont. – 1992/ - Vol. 1, №1. – P. 57-60.
8. Рогачев Г.И. К вопросу организации неотложной стоматологической помощи городскому населению.// Здравоохранение РФ. 1993 (4). – С. 12-15.
9. Dasker R.M.
10. Ряховский А.Н. Модификация жевательной пробы.// Стоматология – 1989. – №5. – С. 61.-66.
11. Малевич О.Е., Житний Н.И. Функциональная электромиография жевательных мышц // Стоматология: Респ. межвед. зб. – Киев: Здоровье, 1991; вып. 26. – С. 76-80.
12. Воронов И.А. Разработка и клинико-лабораторное обоснование применения материала „Протоплен-М” при ортопедическом лечении больных с полной утратой зубов // Дисс. Канд. мед. наук М., 2002. – 158 с.
13. Трезубов В.Н. /ред./ Ортопедическая стоматология (факультативный курс): Учебник для мед. ВУЗов СПб.: Спец. лит, 2001. – 351 с.
14. Larsen H.D., Finger J.M., Guerra L.K., Kent S.N. Prostodontic management of the hydroxylapatite. Denture patient; A preliminary report // J. Prosthen. Dent. - 1983/ - vol. 49, №4. 416-470.
15. Саввиди Г.Л. Методика повторного протезирования пожилых пациентов с полной потерей зубов // Стоматология. 1990. №3. – С. 57-59.
16. Сочнев В.Л. Эффективность применения металлических съёмных пластиночных протезов из сплавов титана. // Автореф. Дисс....канд.мед. наук. Пермь, 1994. – 22 с.
17. Пшеничный Н.М. Клинические особенности разлитого воспаления слизистой оболочки полости рта при пользовании пластмассовыми протезами. – Киев, 1987. – С. 45-49.
18. Заблочкий Я.В. Повышение биологической индифферентности съёмных зубных протезов из акриловых пластмасс. // Автореф. дисс. ... канд.мед.наук Львов, 1990. – с. 15.
19. Ломакина Н.А. Использование лекарственных форм пролонгированного действия на биополимерной пленке с комплексным лечением воспалительных заболеваний пародонта.: Автореф. дисс....канд.мед.наук.–Москва, 2001.С. 3-5.
20. Gordon D.F., Jr, Gibbons R.J. Studies of the predominant cultivable microorganisms from the human tongue. // Arch. Oral. Biol.–1966.-Vol. 11. – P. 627-632.
21. Царев В.Н., Ушаков Р.В. Лекции по клинической микробиологии для студентов стоматологических факультетов. Иркутск, 1996. – 80 с.
22. Fomina O.L., Petrovich Yu.A., Volozhin A.I. et.al. C2-C12 aldehydes, fatty acids in saliva and expired air during periodontitis // Clinical Chemistry Labor. Med. 2001-Vol. 39.-P. 293.
23. Филатова Е.С., Барер Г.М., Воложин А.И. и др. Особенности химического состава воздушной среды и смывов полости рта в норме. 2002.
24. Гожая Л.Д. Аллергические и токсико-химические стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов: Методическое пособие для врачей-стоматологов. – М.–2000.–31 с.
25. Драговецкий М.К. Зуботехническая кювета для дублирования съёмных протезов // Методика диагностика, лечение и профилактика основных стоматологических заболеваний. – Киев, 1990. – С. 247-248.
26. Ali, Bates J.F. The burning mouth sensation related to the wearing of acrylic dentures // an investigation. Brit. Dent. J. – 1986.–№12.–P. 444-447.
27. Воложин А.И. Непереносимость металлов и металлических сплавов в стоматологии – М.: ММСИ, 1997.–69 с.
28. Олейник И.И. Микробиология и иммунология полости рта. В кн. Биология полости рта. М., Медицина.–1991. С. 226-260.
29. Воронов И.А. Разработка и клинико-лабораторное обоснование применения материала „Протоплен-М” при ортопедическом лечении больных с полной утратой зубов.// Дисс. ...канд.мед.наук. М., 2002. – 158 с.
30. Сахарова Э.Б. Приоритеты индивидуальной профилактики. // Стоматология для всех. М., 2001. – №2. – С. 4-6.
31. Трезубов В.Н., Щербаков А.С., Мишнев Л.М. Ортопедическая стоматология (Пропедевтика и основы частного курса). СПб.: Спец. Лит. 2001. – 480 с.

### Summary

#### THE ANALYTICAL REVIEW OF ORAL TISSUE REACTIONS TO ACRYL DENTURES WHEN IN USE

Nidzelsky M.Ya., Krynychko L.R.

Key words: overdentures, acrylic resin, oral cavity tissues.

The analysis of literature indicated that dentures made of acrylic resin are the combined irritants: they promote the intensive atrophy processes of mucous and bone tissues of paradontium, producing on them and neuro-receptor apparatus the mechanical, chemico-toxic and sensitizing thermal effect. The improvement in quality of laminar acrylic dentures is the topical issue of orthopaedic stomatology.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava.

Матеріал надійшов до редакції 09.09.2010 р.

© Шинкевич В.І., Кайдашев І.П.

УДК:616.31-002.2-02-092(048)

## РОЛЬ TOLL-РЕЦЕПТОРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

Шинкевич В.І., Кайдашев І.П.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Toll-рецепторы слизистой оболочки полости рта (СОПР), первыми распознают инородные агенты, и принадлежат к врожденному звену иммунитета, предопределяющему последующие защитные события и иммунный ответ. Клетки, экспрессирующие Toll-рецепторы в СОПР это: резидентные клетки, а также субпопуляции циркулирующих лейкоцитов. Сигнализация от Toll-рецепторов в норме обеспечивает индукцию защитных механизмов. В статье приведены современные научные данные о функционировании Toll-рецепторов при физиологических условиях и патологии, а также о значении полиморфизмов генов этих рецепторов в предрасположенности к заболеваниям.*

Ключевые слова: Toll-рецепторы, заболевания слизистой оболочки полости рта, врожденный иммунитет.

У порожнині рота виявлено понад 750 [1] видів та філотипів бактерій, близько половини з яких не піддаються культивуванню, та багато з них здатні брати участь у захворюваннях порожнини рота чи системних [2]. Кожний відділ порожнини рота покривають численні бактеріальні комплекси, що формують бактеріальну біоплівку. Певні бактерії викликають карієс та запальні захворювання пародонту, що вважаються найпоширенішими інфекціями людини. Бактерії порожнини рота беруть участь в ініціації системних захворювань, таких як бактеріальний ендокардит, аспіраційна пневмонія [3], остеомієліт [4], можуть зумовлювати серцевосудинні захворювання [5, 6].

Індукція імунної толерантності по відношенню до коменсальної мікрофлори, у поєднанні із здатністю адекватно відповідати на патогенну, становить сутність імунного гомеостазу порожнини рота. Одна з родин рецепторів, що першими специфічно розпізнають та «відрізняють» коменсальні й патогенні мікроорганізми на слизових оболонках рота – це патерн-розпізнаючі рецептори (PRR), зокрема Toll-рецептори – рецептори «поховального дзвону» (TLR).

TLR покривних тканин, зокрема слизової оболонки порожнини рота (СОПР), першими розпізнають чужорідні агенти, і належать до вродженої ланки імунітету, яка зумовлює подальші захисні події й імунну відповідь.

TLR2, як показано, передає сигнал від бактеріальних ліпопротеїнів, ліпотейхоєвої кислоти, пептидоглікана та зимозана. Підтверджено, що TLR2 людини взаємодіє з CD14 та формує ЛПС-рецепторний комплекс. TLR2 самостійно, та в поєднанні із TLR1/6, розпізнає грампозитивні пептидоглікани, які належать коменсалам ротової порожнини [7].

TLR2 є рецептором для різних структурно не пов'язаних між собою мікробних патернів, а саме: для ліпопротеїдів, пептидоглікану (як зазначено) гліколіпідів спірохет, для ліпоарабіноманану мікобактерії, поринів *Neisseria*, ліпотейхоєвої кислоти [8]. Хоча останнім часом росте кількість свідчень, що бактеріальні ліпопротеїди є основною, якщо не єдиною TLR2-активаторною молекулою грампозитивних бактерій [9].

TLR4 – основний трансдуктор ЛПС, специфічно зв'язує ліпід А в комплексі ЛПС. Прицільна делеція

TLR4 відміння спроможність відповіді на ЛПС у лінії мишей CEN/HeJ і C57BL/10ScCR [10]. TLR4 макрофагів переважно розпізнає ЛПС грамнегативних мікроорганізмів. Протеїн MD2 формує комплекс з TLR4 та потрібен для поверхневої експресії і ЛПС-регулюємої активації TLR4. ЛПС опсонується ЛПС-зв'язуючим протеїном (LBP) та розпізнається молекулою CD14 на макрофагах. CD14 – глікозилфосфатиділ інозитол-анкерний рецептор, який самостійно не здатний генерувати трансмембранний сигнал. Комплекс ЛПС-LBP-CD14 активує TLR4, який передає сигнал через адапторний протеїн MyD88 та серинову кіназу IRAK4 й інший адапторний протеїн TRAF6, що, в кінцевому рахунку, призводить до активації ядерного фактору NF-κB та MAP-кіназ і запускає продукцію цитокінів [11]. Отже, TLR4 з CD14 та іншими адапторними молекулами розпізнає патоген-асоційовані молекулярні патерни, такі як ЛПС грамнегативних бактерій [7].

Клітинами, які здатні експресувати Toll-рецептори у СОПР є: резидентні клітини – епітеліоцити, а також макрофаги, дендритні клітини (ДК), циркулюючі моноцити, нейтрофіли та ін.. *Отже, особливості експресії та сигналізації від TLR СОПР становить важливість для розуміння схильності до тих, або інших бактеріальних інфекцій й розвитку захворювань.*

Епітеліоцити СОПР експресують різні типи TLR, сигналізація з яких, за нормальних умов, у відповідь на мікробні молекулярні патерни, призводить до секреції антимікробних факторів, але не прозапальних факторів, що попереджує запалення навіть при бактеріальній інвазії [12].

Сигналізація від Toll-рецепторів забезпечує цілу низку вроджених механізмів захисту покривних тканин, зокрема СОПР. Так, мікробні компоненти здатні стимулювати експресію антимікробних пептидів епітеліоцитами СОПР та ясен – β-дефензинів: hBD-1, hBD-2, та -3 [13]. *Fusobacterium nucleatum* та *Porphyromonas gingivalis*, а також TNF-α, IL-1β стимулюють hBD-2. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, а також IFN-γ індукують експресію hBD-3 в епітеліоцитах СОПР [14]. Роль hBD-1 може полягати у захисті від коменсальної мікрофлори та опортуністичних патогенів, а роль hBD-2 й hBD-3 може бути важливішою у захисті від інших патогенних мікроорганізмів. Нейтрофіли, моноцити/макрофаги, епітеліоцити СОПР здатні

експресувати кальпротектин або кальгранулін, згадуваний у літературі також як S100A8 і S100A9, який бере участь у міграції лейкоцитів та метаболізмі арахідонової кислоти [15]. У відповідь на мікробну стимуляцію живими грампозитивними та грамнегативними бактеріями, ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$ , епітелій СОПР (а також шкіра, епітелій респіраторного і шлункового трактів) виробляє багатофункціональний протеїн із антимікробними властивостями – аденомедулін [16].

Стимуляція епітеліальних Toll-рецепторів патогенами або ендogenousними лігандами опосередковує секрецію хемокинів, посилює експресію внутріклітинної адгезивної молекули-1 та запускає відбір лімфоцитів й секрецію цитокінів [17,18].

Епітеліоцити СОПР у спокої рефрактерні до багатьох бактеріальних компонентів, однак, після обробки ІФН- $\gamma$ , вони набувають здатності експресувати TLR/MyD88 і реагувати. Якщо після обробки ІФН- $\gamma$  ці клітини стимулювати ЛПС та нейтрофільною протеазою PR3, то вони починають продукувати ІЛ-18, який є критичним для розвитку T $\alpha$ 1/T $\alpha$ 2 відповіді. Ця реакція епітеліоцитів може регулюватися в процесі запалення. *Отже, особливості локального функціонування епітелію мають важливе значення у топічних проявах патологічних процесів.*

Макрофаги СОПР експресують TLR-2 та TLR-4, які розпізнають більшість мікроорганізмів-коменсалів ротової порожнини [19]. У нормі, відповіді з TLR чітко врегульовані, що попереджує запалення слизових оболонок. Активація ж TLR спричиняє негайну відповідь (моноцитів та нейтрофілів), направлену на знешкодження чужорідних патогенів, а саме: індукцію запальних цитокінів, оксиду азоту [20] та вивільнення активних форм кисню [21].

Моноцити/макрофаги людини відповідають за початкові стимули від ЛПС, зокрема, *Porphyromonas gingivalis*, який вважається одним з головних пародонтопатогенів [22], розпізнаючи їх через TLR2 й TLR4. В результаті чого, в моноцитах індукується мРНК ІЛ-1 $\beta$  та реалізується секреція протеїнів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-10, ІЛ-6 і ІЛ-8, [23], що веде до запальної відповіді.

Зв'язування TLR4 на клітинах Лангерганса (КЛ) СОПР має роль не лише у розпізнаванні антигену, але і робить внесок у підтримання толерогенного стану ротової слизової [24]. Дослідження Allam J.P., Peng W.M., Appel T. et al. (2008) уточнили механізм толерогенної дії при сублінгвальної імунотерапії (СЛІТ). Так, показано, що зв'язування TLR4 КЛ СОПР агоністом – монофосфатом ліпідом А, посилює експресію коінгібіторних молекул В7-Н1 та В7-Н3, у той час, як експресія коstimуляторної молекули – CD86, одночасно знижується. Зв'язування TLR4 на КЛ СОПР також посилювало вивільнення клітинами Лангерганса протизапального цитокіну ІЛ-10, та знижувало стимуляторну здатність епітеліоцитів по відношенню до Т-клітин. TLR4-зв'язування на КЛ призводило до індукції трансформуючого фактору росту (ТФР- $\beta$ 1), Forkhead box protein 3, ІФН- $\gamma$ , а також до продукції ІЛ-2 Т-клітинами.

*Сигналізація від TLR залежить від виду клітин, їх функціонального стану, але також і від локалізації в специфічних анатомічних відділах.* Стимуляція TLR4 на КЛ й епітеліоцитах СОПР, як зазначено вище, веде до посилення вивільнення протизапального цитокіну ІЛ-10, й до зниження стимуляторної здатності епітелі-

оцитів по відношенню до Т-лімфоцитів [24]. А от активація TLR на ДК моноцитарного походження призводить до прискорення фагосомального визрівання через формування та злиття лізосом із фагосомами й наступним процесингом й завантаженням антигенних пептидів в ГКГС II класу, сприяючи індукції імунних відповідей [26]. Далі, кістково-мозкові CD11c<sup>+</sup>ДК експресують достатні рівні TLR4 та його корецептору MD-2 [25] для швидкого розпізнавання небезпечних патогенів, а CD11c<sup>+</sup>ДК власної пластинки кишечника підтримують низький рівень TLR4 для розпізнавання безпечних ЛПС у вмісті кишечника.

*Таким чином, порушення експресії TLR на резидентних й імунних клітинах слизових оболонок може спричиняти розвиток патології, пов'язаної із запаленням.*

Багато захворювань СОПР, а також хронічні форми пародонтиту, мають зв'язок з більшістю патологічних процесів в органах і системах організму, системною імунною патологією, тощо. Зміни СОПР нерідко є першими та/або єдиними клінічним симптомом гіповітамінозів, захворювань крові, шкірних, венеричних захворювань. Тож існують спільні механізми патогенезу захворювань порожнини рота із системними. TLR, як доведено у ряді досліджень, можуть бути кандидатами цього загального патогенезу. Наприклад, доведено, що порушена регуляція експресії TLR2, TLR4 і CD14 на клітинах кишечника, становить ланку патогенезу неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона [27], які можуть маніфестуватися ХРАС [28].

Хвороба Бехчета є прикладом єдиного плану ураження слизових оболонок порожнини рота, статевих органів та шкіри. У пацієнтів з цією хворобою периферичні лімфоцити мають підвищений рівень експресії мРНК TLR4, що свідчить про надмірну активацію вроджених механізмів імунітету в патогенезі цієї хвороби [29]. Це відображає, що стимуляція мікроорганізмами може надмірно активувати вроджені ланки імунітету, що зумовлює клініку хвороби Бехчета.

Toll-рецептори здатні зв'язувати ендogenousні молекули такі як білки теплового шоку (HSP) [30]. HSP – це так звані, молекули стресу, які відіграють важливу роль в імунних та запальних процесах. При плескато-му лише СОПР епітеліоцити експресують підвищені рівні HSP-60 та HSP-70 [31]. HSP-60 є лігандом для TLR2 [32]. Однак, молекулярний аналіз СОПР показав різке зниження експресії мРНК TLR2 в епітеліоцитах. Це може відображати порушене співвідношення грампозитивної/грамнегативної мікрофлори порожнини рота при захворюванні та імунomodуляцію внаслідок цього, що бере участь в патогенезі [19].

Дослідження при хронічному пародонтиті показали, що моноцити людини *in vitro*, у відповідь на початкову стимуляцію ЛПС, походженням від *Porphyromonas gingivalis* (PgLPC), або ЛПС від *Escherichia coli* (ЕсЛПС) посилюють експресію мРНК і протеїни TLR2 й TLR4; також, посилюють експресію мРНК ІЛ-1 $\beta$  і секрецію протеїнів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-10, ІЛ-6 і ІЛ-8. Повторна ж стимуляція моноцитів і PgLPC, і ЕсЛПС пригнічує експресію мРНК і протеїнів TLR2 і TLR4 та мРНК ІЛ-1 $\beta$ , й призводить до зниження секреції ФНП- $\alpha$  приблизно у 10 разів, що є свідченням індукції толерантності до ендотоксину ліпополісахариди зазначених бактерій. Менш чутливими до толерантності, порівняно із ФНП- $\alpha$ , були ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-



8. Повторні стимуляції моноцитів/макрофагів ЛПС також призводять до пригнічення експресії TLR на цих клітинах – розвивається толерантність до ендотоксину [23]. Однак, наразі не встановлено остаточно, чи є ці механізми переважно захисними, чи вони мають переважно патогенетичне значення при розвитку пародонтиту.

Генетичні поліморфізми TLR можуть обумовлювати розвиток патології слизових оболонок. Встановлено зв'язок між поліморфізмами TLR2 та TLR4 з хронічним запаленням слизових оболонок при астмі, atopії та коліті [33, 34].

При плескатому лишаї СОПР відзначена відсутність окремих поліпептидів TLR2 та TLR4 у ротовій рідині, що також може бути наслідком генетичних поліморфізмів TLR-2 та/або TLR4 [19].

Ряд генетичних дефектів, що впливають на функцію TLR, пов'язані із рецидивуючими та/або обтяженими інфекціями [35].

Відомо про ряд генетичних поліморфізмів в межах гену TLR2 людини. Їх клінічне значення ще не встановлено, окрім як для варіанту Arg753Gln. TLR2 є основним рецептором ссавців, який розпізнає ЛПС таких бактерій як *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum* та *Mycoplasma fermentans*. Дослідження функціонального значення поліморфізму TLR2 Arg753Gln показали достовірне зниження рівню відповіді на бактеріальні пептиди *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*. Ще більшу важливість становлять дані, що всі особи із поліморфізмом TLR2 Arg753Gln страждають на стафілококові інфекції. Це свідчить, що мутація гену TLR2 може відповідати за індивідуальну пожиттєву схильність до бактеріальних інфекцій [36].

Інша мутація TLR2 – Arg447stop, – призводить до передчасної зупинки кодону в позаклітинній порції рецептору. Специфічна стимуляція TLR2 клітин цільної крові, отриманої від гетерозиготних донорів по цій мутації, характеризувалася зниженими рівнями секреції прозапальних цитокінів [37]. Поширеність поліморфізму серед європейської популяції складає 9,4%.

Епітеліоцити ясен, гетерозиготні за поліморфізмом TLR4 Asp299Gly, мають функціонально знижену здатність до відповіді на *Porphyromonas gingivalis*, про що свідчила різниця в експресії МРНК BD-2, та продукція протеїнів і МРНК прозапальних цитокінів і хемокинів [38]. Це може зумовлювати схильність до інфекції зазначеним мікроорганізмом, а отже, і до генералізованих рефрактерних форм пародонтиту.

Генетичні поліморфізми при хронічному пародонтиті досліджуються досить широко: окрім ряду поліморфізмів різних цитокінів, при цьому захворюванні обговорюється роль поліморфізмів генів TLR2 і TLR4 [39]. Два поліморфізми TLR4 – Asp299Gly і Thr399Ile, стосуються позаклітинного домена протеїну TLR4, й призводять до ослаблення сигналізації від ЛПС та зниження рівня подальшого запалення [40]. Поліморфізм гену TLR4 Asp299Gly корелює із сепсисом та інфекціями, викликаними грамнегативними бактеріями [41]. Ці поліморфізми досліджувалися декількома групами вчених на предмет асоціації із хронічним пародонтитом, однак, не дивлячись на функціональну важливість, достовірного зв'язку із пародонтиом не було встановлено [42-47].

Дев'ять однонуклетидних поліморфізмів в генах TLR 2 і TLR4 були досліджені у японській популяції

[48] та встановлено, що поліморфізм TLR4 +3725 асоційований із хронічним пародонтитом.

Важливим є поширення тих або інших поліморфізмів серед різних популяцій. Так, локус TLR2 677 не є поліморфним серед європейської та японської популяцій [48-50], але гетерозиготний фенотип було виявлено у 100% серед китайської популяції [51]. Поліморфізми TLR2 753 та TLR4 мають невелике поширення або не поширені взагалі серед азіатської популяції. А серед європейців TLR4 299 та 399 поширеність більш рідкісної алелі становить від 4% до 25%. Таким чином, наразі не виявлено чітких зв'язків між поліморфізмами Toll-рецепторів та схильністю до хронічного пародонтиту.

Отже, топичність патологічних процесів зумовлюється особливостями будови та функції бар'єрних покривних тканин. Ці особливості включають по-перше: характеристику резидентних клітин, з яких складається тканина; та особливості молекул, що опосередковують міжклітинні зв'язки й взаємодії, а також взаємодії з імунними клітинами, ціла низка таких молекул є унікальними для кожного відділу слизових оболонок. По-друге, це особливості, безпосередньо, імунних клітин, що забезпечують первинний контакт з антигеном на локальному рівні та здатні реагувати на особливості й зміни умов мікроорточення. З огляду на те, що Toll-подібні рецептори забезпечують початкові взаємодії СОПР з будь-яким мікроорганізмом, дослідження їх особливостей і поліморфізмів можуть мати визначну роль у подальшому розумінні патогенезу захворювань СОПР.

## Висновки

1. Toll-подібні рецептори СОПР першими розпізнають молекулярні патерни мікроорганізмів, що зумовлює подальші захисні події й імунну відповідь.
2. Сигналізація від Toll-рецепторів забезпечує секрецію антимікробних пептидів епітеліоцитами СОПР.
3. Стимуляція епітеліальних Toll-рецепторів патогенними мікроорганізмами, на відміну від комменсальних, стимулює секрецію хемокинів й цитокінів, що призводить до локального залучення лейкоцитів й розвитку запалення.
4. Зв'язування TLR4 на клітинах Лангерганса СОПР бере участь у підтриманні толерогенного стану ротової слизової оболонки.
5. Порушення експресії Toll-рецепторів, встановлені при виразковому коліті, хворобі Крона, хворобі Бехчета, є прикладом єдиного плану ураження слизових оболонок, включаючи СОПР.
6. Поліморфізми генів, які кодують рецептори TLR2 та TLR4 можуть зумовлювати схильність до інфекції певними мікроорганізмами.

## Література

1. Jenkinson H.F., Lamont R.J. Oral microbial communities in sickness and in health // Trends Microbiol.-2005.-Vol.13.-P. 589-595.
2. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity / J.A. Aas,B.J. Paster, L.N. Stokes et al. // J Clin Microb.-2005.-Vol.43, No. 11.-P.5721-5732.
3. Scannapieco F.A. Role of oral bacteria in respiratory infection // J. Periodontol.-1999.-Vol.70.-P.793-802.
4. Dodman T., Robson J., Pincus D. Kingella kingae infections in children // J. Paediatr. Child. Health.-2000.-Vol.36.-P.87-90.

5. Periodontal disease and cardiovascular disease / J.Beck, R. Garcia, G. Heiss et al. // J. Periodontol.-1996.-Vol. 67.-P.1123-1137.
6. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study / T. Wu, M. Trevisan, R.J. Genco et al. // Arch. Intern. Med.-2000.-Vol.160.-P.2749-2755.
7. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components / O. Takeuchi, K. Hoshino, T. Kawai et al. // Immunity.-1999.-Vol.11.-P.443-451.
8. The Staphylococcus aureus Lipoprotein SitC Colocalizes with Toll-Like Receptor 2 (TLR2) in Murine Keratinocytes and Elicits Intracellular TLR2 Accumulation / P. Müller, M. Müller-Anstett, J. Wagener et al. // Infection and Immunity.-2010.-Vol. 78, No. 10.-P.4243-4250.
9. The triacylated ATP binding cluster transporter substrate-binding lipoprotein of Staphylococcus aureus functions as a native ligand for Toll-like receptor 2 / K. Kurokawa, H. Lee, K.B. Roh et al. // J. Biol. Chem.- 2009. -Vol.284.-P.8406-8411.
10. Endotoxin-tolerant mice have mutations in Toll-like receptor 4 (Tlr4) / S.T. Qureshi, L. Lariviere, G. Leveque et al. // J Exp Med.-1999.-Vol.189.-P.615-625.
11. Kawai T., Akira S. TLR signaling // Cell Death Differ. -2006.-Vol.13.-P.816-825
12. Innate immune responses in oral mucosa / Sugawara S, Uehara A, Tamai R, Takada H. // J Endotoxin Res.-2002.-Vol.8, N 6.-P.465-468.
13. Dale B.A., Fredericks L.P. Antimicrobial Peptides in the Oral Environment: Expression and Function in Health and Disease // Curr Issues Mol Biol.-2005.-Vol.7, N 2.-P.119-133.
14. Identification of a novel, multifunctional beta-defensin (human beta-defensin 3) with specific antimicrobial activity. Its interaction with plasma membranes of Xenopus oocytes and the induction of macrophage chemoattraction / J.R. Garcia, F. Jaumann, S. Schulz et al. // Cell Tissue Res.-2001.-Vol.306.-P.257- 264.
15. S100A9/S100A8: Myeloid representatives of the S100 protein family as prominent players in innate immunity / W. Nacken, J. Roth, C. Sorg, C. Kerkhoff // Microsc Res Tech.-2003.-Vol.60.-P.569-580.
16. Adrenomedullin expression in pathogen-challenged oral epithelial cells / S. Kapas, A. Bansal, V. Bhargava et al. // Peptides.-2001.-Vol.22.-P.1485-1489.
17. Dutz J.P. T-cell-mediated injury to keratinocytes: insights from animal models of the lichenoid tissue reaction // J Invest Dermatol.-2009.-Vol.129, N 2.-P.309-314.
18. Yamamoto T., Nakane T., Osaki T. The mechanism of mononuclear cell infiltration in oral lichen planus: the role of cytokines released from keratinocytes // J Clin Immunol.-2000.-Vol.20.-P.294-305.
19. Soluble forms of Toll-like receptor 4 are present in human saliva and modulate tumour necrosis factor-alpha secretion by macrophage-like cells / S.L. Zunt, L.V. Burton, L.I. Goldblatt et al. // Clin Exp Immunol.-2009.-Vol.156, N 2.-P.285-293.
20. Induction of direct antimicrobial activity through mammalian toll-like receptor / S. Thoma-Uszynski, S. Stenger, O. Takeuchi et al. // Science.-2001.-Vol.291.-P.1544-1547.
21. Remer K.A., Brcic M., Jungi T.W. Toll-like receptor-4 is involved in eliciting an LPS-induced oxidative burst in neutrophils // Immunol. Lett.-2003.-Vol.85.-P.75-80.
22. New Bacterial Species Associated with Chronic Periodontitis / P.S. Kumar, A.L. Griffen, J.A. Barton et al. // J Dent Res.-2003.-Vol.82, N 5.-P.338-344.
23. Muthukuru M., Jotwani R., Cutler C.W. Oral Mucosal Endotoxin Tolerance Induction in Chronic Periodontitis // Infect Immun.-2005.-Vol.73, N 2.-P. 687-694.
24. Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal Langerhans cells / J.P. Allam, W.M. Peng, T. Appel et al. // J Allergy Clin Immunol.-2008.-Vol. 121, N 2.-P.368-374.
25. Yanagawa Y., Onoe K. Enhanced IL-10 production by TLR4- and TLR2-primed dendritic cells upon TLR restimulation // J Immunol.-2007.-Vol.178.-P.6173- 6180.
26. Blander J.M., Medzhitov R. Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors // Science.-2004.-Vol.304.-P.1014-1018.
27. Cario E., Gerken G., Podolsky D.K. Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function // Gastroenterology.-2007.-Vol.132, N 4.-P.1359-1374.
28. Шинкевич В.І., Труфанова В.П. Актуальность этиологии и патогенеза хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Обзор литературы // Современная стоматология.-2009.-№ 5.-С.32-37.
29. Association of reduced heme oxygenase-1 with excessive Toll-like receptor 4 expression in peripheral blood mononuclear cells in Behçet's disease / Y. Kirino, M. Takeno, R. Watanabe et al. // Arthritis Research & Therapy.-2008.-Vol.10.-P.R16.
30. Asea A. Heat shock proteins and Toll-like receptors // Handb Exp Pharmacol.-2008.-Vol.111.-P.27.
31. Oral lichen planus: an immunohistochemical study of heat shock proteins (HSPs) and cytokeratins (CKs) and a unifying hypothesis of pathogenesis / P. Chaiyarit, A.H. Kafrawy, D.A. Miles et al. // J Oral Pathol Med.-1999.-Vol.28.-P.210-215.
32. Kirschning C.J., Schumann R.R. TLR2: cellular sensor for microbial and endogenous molecular patterns // Curr Top Microbiol Immunol.-2002.-Vol.270.-P.121-144.
33. The C-159T polymorphism in the CD14 promoter is associated with serum total IgE concentration in atopic Chinese children / T.F. Leung, N.L. Tang, Y.M. Sung et al. // Pediatr Allergy Immunol.-2003.-Vol.14.-P.255-260.
34. Common human Toll-like receptor 4 polymorphisms – role in susceptibility to respiratory syncytial virus infection and functional immunological relevance / S.C. Paulus, A.F. Hirschfeld, R.E. Victor et al. // Clin Immunol.-2007.-Vol.123.-P.252-257.
35. Deering R.P., Orange J.S. Development of a Clinical Assay To Evaluate Toll-Like Receptor Function // Clinical and Vaccine Immunology.-2006.-Vol. 13, No. 1.-P 68-76.
36. A Novel Polymorphism in the Toll-Like Receptor 2 Gene and Its Potential Association with Staphylococcal Infection / E. Lorenz, J.P. Mira, K.L. Cornish et al. // Infection and Immunity.-2000.-Vol.68, No. 11.-P.6398-6401.
37. Characterization and investigation of single nucleotide polymorphisms and a novel TLR2 mutation in the human TLR2 gene / S. Merx, M. Neumaier, H. Wagner et al. // Clinical and Vaccine Immunology.-2006.-Vol.13, N 1.-P.68-76.
38. Gingival epithelial cells heterozygous for Toll-like receptor 4 polymorphisms Asp299Gly and Thr399Ile are hyporesponsive to Porphyromonas gingivalis / D.F. Kinane, H. Shiba, P.G. Stathopoulou et al. // Genes Immun.-2006.-Vol.7, N 3.-P.190-200.
39. Laine M.L., Loos B.G., Crielaard W. Gene Polymorphisms in Chronic Periodontitis // Int J Dent.-2010.Vol.2010.-ID324719.-22p.
40. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans / N.C. Arbour, E. Lorenz, B.C. Schutte et al. // Nature Genetics.-2000.-Vol.25, N 2.-P.187-191.
41. Human Toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections / D.M. Agnese periodontitis / P.M. Brett, P. Zygogianni, G.S. Griffiths et al. // Journal of Dental Research.-2005.-Vol.84, N 12.-P.-1149-1153.
42. Polymorphisms in the CD14 and IL-6 genes associated with periodontal disease / T. Tervonen, T. Raunio, M. Knuuttila, R. Karttunen // Journal of Clinical Periodontology.-2007.-Vol.34, N 5.-P.377-383.
43. CD14 and TLR4 gene polymorphisms in adult periodontitis / M.L. Laine, S.A. Morré, L.S. Murillo et al. // Journal of Dental Research.-2005.-Vol.84, N 11.-P.1042-1046.
44. Polymorphisms of TLR4 but not CD14 are associated with a decreased risk of aggressive periodontitis / J.A.James, K.V. Poulton, S.E. Haworth et al. // Journal of Clinical Periodontology.-2007.-Vol.34, N 2.P.111-117.
45. Impact of genetic variants of CD14 and TLR4 on subgingival periodontopathogens / S. Schulz, N. Zissler, W. Altermann et al. // International Journal of Immunogenetics.-2008.-Vol.35, N 6.-P.457-464.
46. Lack of association between chronic periodontitis and the Toll-like receptor 4 gene polymorphisms in a Czech population / L.I. Holla, D. Buckova, A. Fassmann et al. //

- Journal of Periodontal Research.-2007.-Vol.42, N 4.-P.340–344.
47. Evidence for association between a Toll-like receptor 4 gene polymorphism and moderate/severe periodontitis in the Japanese population / T. Fukusaki, N. Ohara, Y. Hara et al. // Journal of Periodontal Research.-2007.-Vol.42, N 6.-P.541–545.
48. TLR2 Arg753Gly, TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile gene polymorphisms are not associated with chronic periodontitis in a Turkish population / A. Berdeli, G. Emingil, B. Han Saygan et al. // Journal of Clinical Periodontology.-2007.-Vol.34, N 7.-P.551–557.
49. Toll-like receptor (TLR) 2 and 4 mutations in periodontal disease / M. Folwaczny, J. Glas, H.-P. Torok et al. // Clinical and Experimental Immunology.-2004.-Vol.135, N 2.-P.330–335.
50. Toll-like receptors 2 and 4 gene polymorphisms in a Chinese population with periodontitis / G. Zhu, C. Li, Z. Cao et al. // Quintessence International.-2008.-Vol.39, N 3.-P.217–226.

### Summary

#### THE ROLE OF TOLL-RECEPTORS IN ORAL MUCOSA DISEASE PROCESS

Shinkevich V., Kaidashev I.

Key words: Toll-like receptors (TLRs), diseases of oral mucosa, innate immunity.

Oral mucosa Toll-receptors (TLRs) are the first to recognize the heterogeneous agents and belong to the innate immunity which presupposes the consequent defence actions and immune responses. The cells expressing TLRs in oral mucosa are the resident cells, as well as the circulating leukocytes subpopulations. The signalling from TLRs ensures the induction of defence mechanisms. The article reviews the present-day knowledge of TLRs functioning at physiologic conditions and pathologies, as well as the significance of TLRs' gene polymorphisms in diseases susceptibility.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

*Матеріал надійшов до редакції 04.10.2010 р.*

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Кіреєва С.С., Юрченко Н.П., Іщенко В.В., Скрипникова Т.П., Баштан В.П.

УДК 616.31-006.6:611-018.07.

### **P53 ТА KI-67 ЯК БІОМАРКЕРИ ОБ'ЄКТИВІЗАЦІЇ ГІСТОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПЕРЕДПУХЛИННИХ СТАНІВ ТА РАКУ СЛИЗОВОЇ ПОРОЖНИНИ РОТА НА БІОПСІЙНОМУ МАТЕРІАЛІ**

Кіреєва С.С., Юрченко Н.П., Іщенко В.В., Скрипникова Т.П., Баштан В.П.

Відділення біотехнічних проблем діагностики ІПКК НАН України, м. Київ,  
Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

*Исследовалась роль иммуногистохимического определения биомаркеров p53 и Ki-67 при гистологической диагностике предопухолевых состояний и рака слизистой полости рта на биопсийном материале. Материалом исследования были биопсии слизистой полости рта, взятые у 21 пациента, которые по гистологическому диагнозу представлены: плоскоклеточная папиллома (2 набл.), лейкоплакия (2 набл.) дисплазия (3 набл.), интраэпителиальный рак (3 набл.), плоскоклеточный рак (12 набл.). Обработку материала проводили согласно традиционной гистологической техники. Иммуногистохимическое определение белка p53 и Ki-67 проводили используя первичные моноклональные антитела (антиген p53, clone DO-7, который содержит антитела как к дикому, так и мутированному типу белка p53; антиген Ki-67, clone MIB-1) и системы визуализации, "Dako Cyto-mation", Дания. Отрицательный контроль проводили без первичного антитела. Окрашивали белки с помощью хромогена-3-диаминобензидина тетрагидрохлорида (ДАБ). Препараты докрашивали гематоксилином. Результаты иммуногистохимической реакции оценивали, подсчитывая процент положительно окрашенных ядер клеток (5-10 полей) и средний показатель определяли как индекс мечения (ИМ%). Проведенный анализ уровня клеток с p53 и Ki-67 на биопсийном материале предопухолевых состояний и рака слизистой полости рта показал, что применение иммуногистохимических технологий определения белка гена супрессора опухолевого роста p53 и белка пролиферирующих клеток Ki-67 при гистологической диагностике позволяет дать более объективную индивидуальную оценку процессам, которые происходят в предопухолевых состояниях слизистой полости рта, оценить риск малигнизации, пролиферативный потенциал и спрогнозировать злокачественность опухоли.*

Ключевые слова: предопухолевые состояния, плоскоклеточный рак слизистой полости рта, p53, Ki-67, гистологическая диагностика

Рак порожнини рота складає приблизно 3% серед усіх злоякісних пухлин і є суттєвою всесвітньою проблемою здоров'я [5, 6, 12, 14]. Не дивлячись на суттєвий прогрес у методах лікування, 5-ти річне виживання не покращилось за декілька останніх десятиліть і все ще складає приблизно 50-60% [12]. Більш ніж 80% раків порожнини рота - плоскоклітинна карцинома, яка розвивається із епітелію слизової через прогресію від гіперплазії до дисплазії та карциноми *in situ* і далі до інвазивного раку. Суттєва частка плоскоклітинної карциноми розвивається з передзлоякісних ушкоджень. Не дивлячись на доступність порожнини рота для клінічного обстеження, великий відсоток пухлин діагностуються не на рівні передпухлинних станів, а на останніх стадіях хвороби. Раннє виявлення раку слизової порожнини рота має критичне значення для лікування, тому що строки виживання помітно покращуються, якщо патологія у слизовій порожнини рота виявляється на ранній стадії та кваліфіковано діагностується [1, 6, 8, 9, 12]. Слід відмітити, що передпухлинні стани та рак на ранній стадії у слизовій протікають переважно безсимптомно. Суттєвий відсоток пе-

редпухлинних станів слизової порожнини рота може бути виявленим не тільки онкологами, а також отоларингологами та стоматологами при огляді порожнини рота у пацієнтів, що звертаються з хворобами їх профілю [1, 3, 4, 7, 10, 14].

У теперішній час мутації в гені P53 або втрата цього гену в хромосомі 17p найбільш розповсюджена генетична аномалія, яка відмічається у злоякісних пухлинах людини епітеліального генезу (від 40% до 60%). І найбільший відсоток припадає на рак слизової порожнини рота (60-80%) [19, 20]. У клітині головна функція продукту гену супресору пухлинного росту білку p53 полягає у регуляції нормальної проліферації, активації та транскрипції генів, що задіяні у репарації ДНК при її пошкодженні, та регуляції апоптозу. Мутації в гені P53 та надекспресія протеїну p53 вважається початковою подією у розвитку карцином у порожнині рота та аеродегестивного шляху і є показником прогресії патологічного фенотипу, що має вже генетичні зміни в клітинах [13, 17, 19, 20]. Білок Ki-67 належить до білків регуляторів клітинного циклу. Швидкість росту пухлинних клітин є ключовою харак-

теристикою, що обумовлює агресивність пухлини. Визначення рівня експресії білку Ki-67 дозволяє об'єктивно оцінити проліферативну активність пухлин епітеліального генезу [17, 18]. Для того, щоб попередити переродження передпухлинних станів у слизовій порожнини рота, потрібні багаторазові адресні методи скринінгу серед груп ризику (тютюнопаління у поєднанні зі зловживанням алкоголю, професійні тривалі контакти з мутагенами та канцерогенами) для виявлення передпухлинних станів та об'єктивізації методів діагностики з використанням сучасних технологій визначення біомаркерів, що передують розвитку раку [1,5,7,8,9].

Мета роботи: дослідити та оцінити рівень клітин з p53 та Ki-67 при передпухлинних станах та у раку слизової порожнини рота для об'єктивізації гістологічної діагностики на біопсійному матеріалі.

### Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження були біопсії слизової порожнини рота, взяті у 21 пацієнтів, які за клінічним діагнозом мали патологічні зміни у слизовій, передпухлинні стани та новоутворення, що потребували гістологічної верифікації. Методи дослідження: гістологічні та імуногістохімічні технології виявлення ядерного білку гену супресора пухлинного росту p53 та ядерного білку Ki-67, що експресується у проліферуючих клітинах.

Отриманий матеріал фіксували у 10 % нейтральному формаліні. Обробку матеріалу проводили згідно традиційної гістологічної техніки. З кожного спостереження готували декілька препаратів. Препарати фарбували гематоксілін-еозином для гістологічної діагностики, решта препаратів використовували для імуногістохімічних технологій. Зміни у слизовій оцінювались згідно критеріїв міжнародної гістологічної класифікації (UICC) [16].

Імуногістохімічне виявлення окремо білків p53 та Ki-67, проводили використовуючи первинні моноклональні антитіла (антиген p53, clone DO-7, що містить антитіла до дикого та мутованого білку p53; антиген Ki-67, clone MIB-1) та системи візуалізації, "Dako Cyto-mation", Данія. Негативний контроль проводили без первинного антитіла. Забарвлення білків здійснювали за допомогою хромогену-3-діамінобензидину тетрахлориду (ДАБ). Препарати дофарбовували гематоксіліном. Результати імуногістохімічної реакції оцінювали шляхом підрахунку кількості позитивно забарвлених ядер клітин. Рівень мічених клітин p53 та Ki-67 визначали у відсотках - підраховували відсоток клітин з маркером у 5-10-ти полях по 100 клітин, визначали середній відсоток і його показник оцінювали як індекс мічення (IM %).

### Результати та їх обговорення

Розподіл досліджених біопсій за гістологічним діагнозом та рівнем p53 та Ki-67 представлено у таблиці 1. За гістологічним діагнозом досліджені біопсії розподілились: плоскоклітинна папілома (2 спост.), лейкоплакія (2 спост.), дисплазія (3 спост.), інтраепітеліальний рак, (*Ca in situ*) (3 спост.), плоскоклітинний рак (12 спост.).

Проведений аналіз клітин з експресією p53 та Ki-67 виявив індивідуальні особливості як у рівнях експресії досліджених біомаркерів, так і їх розподілу у досліджених спостереженнях. Так, серед гістологічно

визначеного папіломатозу (плоскоклітинна папілома) у слизовій відмічена різниця у експресії p53 та Ki-67. Одне спостереження було з ознаками незначної дисплазії епітелію (низька), де клітин зр53 не було виявлено, лише мали місце поодинокі клітини з Ki-67 у окремих полях гіперплазованого папіломатозного епітелію. У другому спостереженні відмічені папіломатозні розростання клітин багатошарового плоского епітелію з ознаками дисплазії та експресією p53 у клітинах у зоні проліферуючих клітин, у клітинах супрабазального шару, безпосередньо за парабазальним шаром клітин епітелію. У окремих ділянках папіломатозних виростів виявлено поодинокі клітини з p53 у базальному та парабазальному шарі та у клітинах поверхневих супрабазальних шарів та клітини з експресією Ki-67 у полях клітин з ознаками дисплазії. Їм клітин з p53 та Ki-67 склав 29,6% з коливаннями у окремих полях від 19% до 42% та 17,2% з коливаннями 10%-24%, відповідно. Слід відмітити, що дисплазія у цьому спостереженні морфологічно була невисокого рівня, суб'єктивно на рівні середньої, але визначення суттєвого рівня клітин з p53 і особливо у клітинах поверхневих супрабазальних шарів та проліферуючих клітин з Ki-67 дало підстави визначитись на користь малігнізації.

Це спостереження демонструє як визначення досліджених біомаркерів та їх топографія дозволяють гістологу позбутись суб'єктивних оцінок при постановці діагнозу та об'єктивізувати індивідуальну діагностику.

Серед досліджених лейкоплакії у одному спостереженні не виявлено клітин ні з p53, ні з Ki-67, що свідчить про відносно спокійний стан епітелію у біопсійному матеріалі цієї лейкоплакії. У другому спостереженні була діагностована лейкоплакія з ознаками дисплазії та проліферації клітин базального шару та суттєвим рівнем клітин з p53 (IM 24,6%, коливання 12%-33% ) та Ki-67 (IM 14,5%, коливання 6%-21%, відповідно), що може свідчити про порушення у гені супресорі пухлинного росту P53 та його білку p53, що призводять до порушень у регуляції нормальної проліферації, репарації ДНК та апоптозу [19,20 ]. Про це свідчить і відмічена проліферація клітин базального шару епітелію та визначений рівень проліферуючих клітин у цій лейкоплакії.

У літературі накопичені ретроспективні дані, про малігнізацію таких лейкоплакії та розвиток раку з них через певний термін часу і такі лейкоплакії потребують моніторингу після проведеного лікування [1,9,15,16].

Серед діагностованих дисплазій епітелію слизової у одному спостереженні з незначною дисплазією клітин багатошарового плоского епітелію (дисплазія від низької до середньої) клітин з p53 та Ki-67 не було виявлено. У другому спостереженні багатошарового плоского епітелію з полями дисплазії (низька) виявлено поодинокі клітини з p53 з дуже слабкою імуноекспресією (IM 1%, коливання 1-2%) і з поодинокими клітинами з експресією Ki-67 (IM 0,4%, коливання 0-2%). Для третього спостереження, де було цитоморфологічно виявлено багатошаровий плоский епітелій з ознаками дисплазії (середня), у великому сегменті гістологічного зрізу при імуногістохімічному дослідженні визначено високий рівень клітин з p53 та Ki-67 (p53, IM 44,9%, коливання 35-55%; Ki-67, IM 27,5%, коли-



вання 20-34%, відповідно). Характерним для цього спостереження були розміщені, не зливаючись один з одним, розрізнені групи клітин, що виглядали як окре-

мі клони клітин з інтенсивною експресією p53 у супра-базальних шарах епітелію.

*Таблиця 1*  
*Розподіл досліджених біопсій за патогістологічним діагнозом та рівнем клітин з p53 та Ki-67*

№ п/п	№ біопсії	Клінічний діагноз	Патгістологічний діагноз	p53 (IM %) коли-вання	Ki67 (IM %) коли-вання
1	2	3	4	5	6
1	49895/08	Бластома лівої гайморової пазухи	Папіломатоз	0,0	0,2 0-2
2	49891-2/08	Пухлина лівої гайморової пазухи (B1)	Папіломатоз з малігнізацією (дисплазія середня)	29,6 19-42	17,2 10-24
3	13743/04	Лейкоплакія бокової поверхні язика	Лейкоплакія	0,0	0,0
4	24134	Гіперкератоз червоної кайми нижньої губи	Лейкоплакія (дисплазія висока)	24,6 12-33	14,6 6-21
5	29118-20	Відокремлений гіперкератоз червоної кайми нижньої губи	Дисплазія епітелію (низька)	0,0	0,0
6	4814/04	Рак слизової твердого піднебіння	Дисплазія епітелію (висока)	44,9 35-55	27,5 20-24
7.	37437/08	Рак слизової дна порожнини рота	Дисплазія епітелію (низька)	1,0 1-2 (слабка експресія у поодиноких клітинах)	0,4 0-2
8.	5697/04	Підозра на рак губи	Дисплазія епітелію (висока), інтраепітеліальний рак	8,0 2-6	8,4 5-12
9.	48891-2/08	Підозра на рак слизової оболонки дна порожнини рота	Дисплазія епітелію (висока), інтраепітеліальний рак	34,9 10-60	15,1 1-2
10.	20539/04	Підозра на рак губи	Дисплазія епітелію (висока), інтраепітеліальний рак	69,2 62-77	9,6 7-12
11.	44888/08	Ділянка слизової дна порожнини рота з післяпроменевим рубцем	Залишки плоско-клітинного раку з проникненням пухлинних клітин у гранулоцитарну тканину	3,1 1-6	1,7 1-7
12	35951/05	Рак слизової м'якого піднебіння	Плоскоклітинний рак	1,0 0-3	1,0 1-2
13	49839/08	Підозра на рак губи	Плоскоклітинний рак	3,75 0-15	8,1 3-26
14	4812/04	Рак слизової твердого піднебіння	Плоскоклітинний рак	15,5 6-32	0,4 0-2
15	30059/04	Рак слизової дна порожнини рота	Плоскоклітинний рак	27,6 13-59	7,8 5-14
16	30058/04	Рак слизової дна порожнини рота	Плоскоклітинний рак	39,3 28-47	16,3 0-48
17	49893/08	Кусок пухлини лівої гайморової пазухи	Плоскоклітинний рак	34,5 16-45	16,4 4-26
18	4603/04	Підозра на рак губи	Плоскоклітинний рак	30,4 21-45	4,2 0-9
19	49894/08	Кусок пухлини лівої гайморової пазухи	Плоскоклітинний рак	18,1 2-38	10,8 6-23
20	4602/03	Підозра на рак губи (B1)	Плоскоклітинний рак	23,4 10-43	22,3 10-43
21	29120/04	Обмежений гіперкератоз червоної облямівки нижньої губи	Плоскоклітинний рак	15,3 9-22	13,2 7-22
22	19406/0 4	Підозра на рак губи	Плоскоклітинний рак з орого-вінням	0,0	0,0

Згідно даних літератури, виявлена супрабазальна імуноекспресія p53 строго асоціюється зі ступенем прояву дисплазії і ризиком малігнізації таких дисплазій [2, 17].

Інтраепітеліальний рак (3 спост.) було діагностовано також із залученням до гістологічної характеристики рівня клітин з p53 та Ki-67 у цих спостереженнях.

Для двох спостережень характерним був високий рівень дисплазії та показників досліджених біомаркерів (p53, IM 69,2% , колювання 62%-77% та IM 29,6%, колювання 19-42%; Ki-67, IM 9,6%, колювання 7-12% і IM 17,2%, колювання 10-24%, відповідному цих двох спостереженнях у ділянках багатошарового плоского епітелію з ознаками високої дисплазії клітини з p53 та

Ki-67 переважали у поверхневих супрабазальних шарах епітелію. У одному спостереженні у багатошаровому плоскому епітелію за цитоморфологічними знаками відмічена висока дисплазія, але з незначним рівнем клітин з p53 та Ki-67 (p53, IM 8,0%, колювання 2-6%, Ki-67, IM 8,4%, колювання 5-12%, відповідно). Але визначена експресія цих білків у ядрах клітин поверхневих супрабазальних шарів епітелію та суттєвий показник проліферуючих клітин також на рівні поверхневих супрабазальних шарів, де у нормі проліферуючі клітини майже відсутні, (у окремих полях їх рівень доходив до 12% ) дозволив у дослідженому біопсійному матеріалі поставити діагноз не дисплазія, а інтраепітеліальний рак. Це спостереження чітко демонструє

як за допомогою імуногістохімічного дослідження біомаркерів p53 та Ki-67 на біопсійному атеріалі можна об'єктивізувати патгістологічну діагностику змін у слизовій порожнини рота.

Як свідчать дослідження, за допомогою гістологічного аналізу потенційну загрозу раку при передпухлинних станах слизової можна визначити, але подальшу біологічну поведінку їх передбачити не можливо. Проте визначення експресії досліджених біомаркерів p53 та Ki-67 дозволяє об'єктивно підійти до індивідуальної оцінки рівня дисплазії цього передпухлинного стану та подальшої тактики лікування [7, 19, 20].

Серед біопсій (12 спост.), де цитоморфологічно було діагностовано плоскоклітинний рак слизової порожнини рота, також виявлені індивідуальні особливості як у рівні експресії досліджених біомаркерів, так і їх розподілу у досліджених пухлинах, що дозволяє індивідуально оцінити їх злоскісність та проліферативний потенціал [17,18,19]. Так, у одному спостереженні, де було діагностовано рак з ороговінням, клітин з p53 та Ki-67 не було виявлено. Існують спостереження плоскоклітинного раку, коли білок p53 мутованого гену імуногістохімічно не виявляється у пухлинних клітинах, але це не виключає мутацій у гені P53.

У двох спостереженнях раку визначено низький рівень клітин з дослідженими біомаркерами, що у одному випадку було пов'язано з тим, що у гістологічний зріз для імуногістохімії не потрапила суттєва частина зрізу з пухлинною тканиною (p53, ІМ 1%, коливання 0-3%, Ki-67, ІМ 1%, коливання 1-2%, відповідно) і друге спостереження з ІМ p53- 3,75%, але з коливаннями івня p53 у досліджених полях пухлинних клітин від 0 до 15% та суттєвим рівнем клітин з Ki-67 (ІМ, 1%, коливання 3-26%).

У одному спостереженні з діагнозом плоскоклітинний рак слизової порожнини рота після опромінення (біопсія тканини рубця після опромінення) серед грануляційної тканини виявлено поля епітеліальних клітин з ознаками променевого патоморфозу та поля клітин з ознаками дисплазії (висока), а імуногістохімічно визначено клітини з p53 (ІМ 3,1%, коливання 1 - 6% ) та Ki-67 (ІМ 1,7%, коливання 1% -7%). Збереження пухлинних клітин з p53, для яких властива більша злоскісність, та проліферуючих клітин серед них свідчить про можливість рецидиву пухлини у зоні сформованого рубця після опромінення. Це спостереження демонструє можливість при імуногістохімічному дослідженні рівня клітин з p53 та Ki-67 більш об'єктивно оцінити стан слизової після проведеного лікування. В інших спостереженнях плоскоклітинного раку (9 спост.) ІМ клітин з p53 коливався у межах від 15,3% до 39,3%, а ІМ клітин з Ki-67 у межах від 0,4% до 22,3%, відповідно.

Високий рівень експресії молекулярних біомаркерів p53 та Ki-67 у плоскоклітинному раку порожнини рота свідчить про високий злоскісний потенціал цих пухлин. Рівень пухлинних клітин з p53 є визначальним індивідуальним біомаркером оцінки злоскісності плоскоклітинного раку порожнини рота [18,19].

Таким чином, проведений аналіз рівня клітин з p53 та Ki-67 на біопсійному матеріалі передпухлинних станів та раку слизової порожнини рота свідчить, що застосування імуногістохімічних технологій визначення білку гену супресору пухлинного росту p53 та білку проліферуючих клітин Ki-67 при гістологічній діагнос-

тиці дозволяє дати більш об'єктивну індивідуальну оцінку процесам, що відбуваються у передпухлинних станах слизової порожнини рота, оцінити ризик малигнізації, проліферативний потенціал та прогнозувати злоскісність пухлини.

### Література

1. Driemelo Kunkel H., Hullman Bornstein MM., Luond-Valesheviciute I., Altermatt H.J., Stauffer E., Buser D Oral mucosal lesions diagnosed in a stomatology service. An examination of clinico- pathological findings from the years 2003//Schweiz Monatschr zanzmed.-2006.-№11(5).-P.468-475.
2. Cruz IB, Napier S S, van der Waal I, Snijders P J F , Wal-boomers J M M , Lamey J , Cowan C G, Gregg T A, Maxwell C, Meijer C J . Suprabasal p53 mmunoexpression is strongly associated with high grade dysplasia and risk for alignant transformation in potentially malignant oral lesions from Northern Ireland //J of Clinical Pathology.-2002.-Vol.55.-P.98-104.
3. Epstein J., Gorsky M., Cabay R.,Gonsalves W Screening for diagnosis of oral remalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma// Can Fam hisician.-2008.-Vol.54(6).-P.870-875.
4. Epstein JB, Gorsky M, Lonky S, Silverman S, Jr, Epstein JD, Bride MY The efficacy of oral lumenoscopy (ViziLite) in visualizing oral mucosal lesions//Spec are Dentist.-2006.-Vol.26(4).-P.171-174.
5. Kademani D Oral cancer. //Mayo Clin Proc.-2007.-Vol.82(7).-P.878-887.
6. Nagao T., Ikeda N., Fucano H.,Miyazaki H.,Yano M., Warkakulasuriya S Outcome following a population screening programme for oral cancer and precancer in Japan//Oral Oncol.-2000.-Vol.36(40).-P.340-346.
7. Napier SS, Speight PM Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature//J Oral Pathol Med.-2008.-Vol.37(1).-P.1-10.
8. Neville BW, Day TA Oral cancer and precancerous lesions//Ca Cancer J Clin.-2002.-Vol.52(4).-P.195-215.
9. Patton LL The effectiveness of community-based visual screening and utility of adjunctive diagnostic aids in the early detection of oral cancer// Oral Oncol.-2003.-Vol. 39(7).-P.708-723.
10. Pinborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, Van der Waal I //World Health Organization international Histological Classification of Tumours Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa.-Berlin: Springer, 1997.
11. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlander N, Horner MJ, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Altekruse SF, Lewis DR, Clegg L, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK (eds). SEER // Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/csr/19752005/>, based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008 [database online]. 2008 Updated 2008.
12. Shin D., Rim J., Ro JY. et al. Activation of p53 gene expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis // Cancer Res. 1994; 54: 321-326.
13. Silverman S Jr // Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge. J Am Dent Assoc. 2001; 132 Suppl: 7S-11S..
14. Silverman S, Jr, Gorsky M, Lozada V// Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. Cancer. 1984; 53(3): 563-568.
15. McDowel J.D. An overview of epidemiology and common risk factors for oral squamous cell carcinoma//Otolaryngol Clin North Am.-2006.-Vol.39(2).-P.277-294.
16. Schepman KP, van der Meij EH, Smelee LE, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands//Oral Oncol.-1998.-Vol.34(4).-P.270-275
17. Takeda T., Sugihara K., Hirayama Y., Hirano M., Tanuta J-I., Semba I. Immunohistological evaluation of Ki 67, p63, CK19 and p53 expression in oral epithelial dysplasias //J of Oral Pathology and Medicine.-2006.-Vol.35(6).-P.369-375.
18. Tumuluri V., Thomas GA., Fraser IS// Analysis of the Ki-67 antigen at the invasive tumor front of human oral squamous

- cell carcinoma//J Oral Pathol Med.-2000.-Vol.31(10).-P.598-604.
19. Van Houten V.M.M., Tabor M. P., van den Brekel M.W.M., Kummer J.A., Denkers F., Dijkstra J., Leemans C.R., van der Waal I., Snow G.B., Brakenhoff R.H. Mutated P53 as molecular marker for the diagnosis of head and neck cancer // J. Pathol.-2002.-Vol.198.-P.476-486
20. Voravud N., Chin DM., Ro JY., Lee JS., Hong W., Hittelman WN. Increased polysomies of chromosomes 7 and 17 during head and neck multistage tumorigenesis // Cancer Res.-1993.-P.53(12).-P.2874-2883.
21. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I//Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa//J Oral Pathol Med.-2007.-Vol.36(10)P.575-580.
22. Zakrzewska JM, Martin IC// Oral cancer screening//Br Dent J.-2000.-Vol.189(3).-P.124 – 125.

### Summary

**P53 AND KI-67 AS BIOMARKERS FOR HISTOLOGICAL DIAGNOSTICS OBJECTIFICATION OF PRECANCER AND ORAL MUCOSA CANCER BASED ON BIOPSY MATERIALS.**

Kirieleva S.S., Yurchenko N.P., Ishchenko V.V., Skrypnikova T.P., Bashtan V.P.

Key words: precancer, oral cancer, p53, Ki-67, histological diagnosis.

The article examines the role of immunohistochemical identification of p53 and Ki-67 biomarkers in histological diagnostics of precancer and oral cancer based on the biopsy materials. The materials were the biopsy specimens of oral mucosa obtained from 21 patients with precancerous lesions and oral mucosa cancer: squamous cell papilloma (2 observations), leukoplakia (2 observations), dysplasia (3 observations), intraepithelial cancer (3 observations), oral squamous cell carcinoma (OSCC) (12 observations). The material was processed in accordance with the traditional histological technique. The immunohistochemical identification of p53 and Ki-67 protein was performed using the monoclonal antibodies: antigen p53 (clone DO-7), antigen Ki-67 (clone MIB-1), and Daco Cytomation imaging system (Denmark). The negative control was performed without the primary antibody. The proteins were stained with chromogen - 3-diaminobenzidine tetrachloride, and counterstained with hematoxylin. The results of immunohistochemical reaction were assessed by counting the rate of positively stained nuclei (5-10 fields), the average rate was assessed as the labeling index (LI%).

The performed analysis suggests that the use of immunohistochemical technologies of identification of the tumor growth suppressor gene protein p53 and proliferating cells protein Ki-67 provides the opportunity to give more objective individual estimation of the oral mucosa precancer processes, to assess the risk for malignant transformation; proliferative capacity, as well as to prognosticate tumors.

Ministry of Public Health of Ukraine

Department IPKK diagnosis biotechnical problems of NAS of Ukraine, Kyiv

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

*Матеріал надійшов до редакції 03.09.2010 р.*

© Крамарева В.Н.

УДК 616.12-008.331.1:612.115.1

## СОСТОЯНИЕ ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ ЭСSENЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ

Крамарева В.Н.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

*Метою дослідження було вивчення стану фібринолізу та активності природного антикоагулянта протеїну С у 53 хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (АГ) у віці 27-68 років (в середньому  $54,6 \pm 6,7$  роки). У 14 хворих визначений кардіоваскулярний ризик  $<4\%$  (1 група), у 20 хворих -  $4-5\%$  (2 група), у 19  $\rightarrow 5\%$  (3 група). Аналізувалися наступні показники: активність та рівень антигену тканинного активатора плазміногену, рівень інгібітора тканинного активатора плазміногену, активність протеїну С. Активність та рівень антигену тканинного активатора були достовірно підвищені у 1,2,3 групах хворих в порівнянні з контролем. Рівень інгібітора тканинного активатора плазміногену був значимо підвищений у хворих 2, 3 груп в порівнянні з контролем. Активність протеїну С була високою у хворих 2-ї групи в порівнянні з контролем, але була знижена у хворих 3-ї групи в порівнянні з хворими 2-ї групи. Корекція даних порушень призведе до зниження ризику тромбозу.*

Ключові слова: есенціальна артеріальна гіпертензія, кардіоваскулярний ризик, активність та антиген тканинного активатора плазміногену, інгібітор тканинного активатора плазміногену, протеїн С.

Артериальная гипертензия (АГ) сопровождается сложными изменениями коагуляционного гемостаза, приводящими к развитию тромбоза. Процесс фибринообразования находится под контролем противосвертывающей системы, включающей в себя систему плазминогена и естественных антикоагулянтов. Система плазминогена обеспечивает фибринолиз за счет основного фермента плазмина, его активаторов и ингибиторов. Важную роль при этом играет тканевый активатор плазминогена (t-PA) и ингибитор тканевого активатора плазминогена (PAI-1) [1]. Система естественного антикоагулянта протеина С вовлечена в контроль фибринолиза и регулирует процесс генерации тромбина. Протеин С является витамин-К зависимым белком плазмы, контролирующим свертывание крови по принципу отрицательной обратной связи [2]. Естественным активатором протеина С является альфа-тромбин. Степень тромбогенного риска закономерно возрастает по мере снижения активности противосвертывающей системы. В связи с этим представляет интерес изучение ее показателей у больных эссенциальной АГ.

Целью исследования явилось определение активности и уровней антигена тканевого активатора плазминогена, его ингибитора и протеина С у больных эссенциальной АГ с различным кардиоваскулярным риском.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 53 больных эссенциальной АГ 1-й и 2-й степени согласно критериям ВОЗ/МОАГ (2003) [3], в том числе 28 женщин и 25 мужчин в возрасте от 27 до 68 лет (в среднем  $54,6 \pm 6,7$  года).

У 3 (5,7%) больных на момент включения в исследование отмечалась стабильная стенокардия I-II функционального класса. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 5 (9,4%) больных, ишемический инсульт – у 3 (5,7%) больных. Дислипидемия наблюдалась у 47 (88,7%) больных, курили 18 (34%) больных. Сахарным диабетом 2-го типа страдали 8 (15,1%) больных.

Средний индекс массы тела составил  $27,1 \pm 1,4$  кг/м<sup>2</sup>. Больные СД были обследованы в состоянии хорошей и удовлетворительной клинико-метаболической компенсации заболевания. Группу контроля составили 12 здоровых.

Показатели фибринолитической системы – уровень антигена t-PA и содержание PAI-1, а также показатель активности протеина С определяли иммуноферментным методом ELISA с использованием наборов реактивов фирмы «Technoclone» (Австрия). Показатель активности t-PA определяли с использованием хромогенных субстратов той же фирмы.

Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) определяли ферментным методом с помощью наборов фирмы «Human» (Германия) на биохимическом полианализаторе «Human», уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – тем же методом после осаждения из сыворотки апо-В-содержащих липопротеидов раствором  $1,1$  mM фосфольфрамата натрия с  $45$  mM  $MgCl_2$ . Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда [4].

Все больные были разделены на 3 группы по величине суммарного кардиоваскулярного риска, рассчитанного согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (European Guidelines on CVD Prevention, 2007) [5]: 1-я группа – пациенты с риском  $<4\%$  (14 человек), 2-я группа – с риском  $4-5\%$  (20 человек), 3-я группа – с риском  $>5\%$  (19 человек).

Статистические данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения ( $Mean \pm SD$ ). Достоверность различий оценивали по критерию t Стьюдента. Уровень значимости  $p < 0,05$  считали достоверным.

### Результаты и их обсуждение

Исходные данные обследуемых больных представлены в таблице 1

Таблица 1  
Клиническая характеристика больных

Показатель	Больные АГ (n=53)
Возраст, годы	54,6±6,7
Мужчины/женщины, %	47/53
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,1±1,4
Курение, %	34
Стабильн.стенокард. I-II функ.кл., %	5,7
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	9,4
Ишемический инсульт в анамнезе, %	5,7
Сахарный диабет, %	15,1
САД, мм рт. ст.	157,9±4,6
ДАД, мм рт. ст.	88,4±4,3
Общий ХС, ммоль/л	5,9±1,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,7±0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4±0,7
ТГ, ммоль/л	1,9±0,4
Глюкоза крови, ммоль/л	5,3±0,8

Изучение показателей фибринолиза показало, что у всех обследованных больных эссенциальной АГ существенно повышалась активность тканевого активатора плазминогена с ростом степени риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с контролем ( $p<0,05$ ). Показатели антигена t-PA также были высокими во всех трех группах обследуемых больных по

сравнению с контролем (все  $p<0,05$ ). Ингибитор тканевого активатора плазминогена достоверно возрастал во 2-й и 3-й группах по сравнению с контролем (все  $p<0,05$ ).

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2  
Показатели фибринолиза у больных эссенциальной АГ с различным кардиоваскулярным риском

Показатели	1-я группа: Больные АГ с риском <4% (n=14)	2-я группа: Больные АГ с риском 4-5% (n=20)	3-я группа: Больные АГ с риском >5% (n=19)	Здоровые (n=12)
Активность тканевого активатора плазминогена, и/мл	0,0065±0,001*	0,007±0,001*	0,098±0,001*	0,0004±0,0002
Антиген тканевого активатора плазминогена, нг/мл	1,15±0,2*	0,8±0,2*	1,25±0,1*	0,38±0,12
Ингибитор тканевого активатора плазминогена, нг/мл	11,4±2,2	27,5±8,1*	23,5±5,4*	10,5±1,64
Протеин С, %	43,6±2,2	47,3±3,1*	41,5±3,1	40,2±3,2

Примечание. \* -  $p<0,05$  при сравнении показателя с контролем

Следует подчеркнуть, что в 3-й группе с очень высоким кардиоваскулярным риском у некоторых больных, преимущественно с сахарным диабетом, данный показатель имел нулевые значения, что свидетельствовало о возникновении процессов тромбообразования и вторичном потреблении PAI-1. У этих больных были диагностированы тромб ушка левого предсердия, тромбозмелких ветвей легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения. У остальных больных данный показатель значительно повышался, что также отражало торможение фибринолиза и опасность тромбообразования. Антикоагулянтная активность протеина С была значимо повышена лишь у больных 2-й группы с риском 4-5% ( $p<0,05$ ). У большинства больных 3-й группы с риском >5%, преимущественно с СД, отмечалось снижение активности естественного антикоагулянта протеина С ниже нормальных значений, что являлось фактором риска возникновения тромбозов [6].

Таким образом, у больных эссенциальной АГ с низким риском кардиоваскулярных осложнений уже имеются изменения в системе фибринолиза в виде повышения активности и антигена t-PA в ответ на действующие факторы риска. Напряжение системы фибринолиза еще больше усиливалось во 2-й группе больных с риском 4-5%. Кроме того, у данных больных резко возрастало содержание ингибитора PAI-1,

который оказывал тормозящее действие на фибринолитическую активность [7]. В ответ на эти изменения у больных 2-й группы произошло достоверное повышение активности естественного антикоагулянта протеина С, что свидетельствует о компенсаторной реакции системы гемостаза у больных с риском 4-5%. У больных 3-й группы с наибольшей степенью риска на фоне такой же высокой величины ингибитора PAI-1 активность протеина С достоверно снижалась, что свидетельствовало об истощении резервов противосвертывающей системы и угрозе тромбообразования. Действительно, в этой группе больных были диагностированы тромботические осложнения.

Итак, выявленные у обследованных больных низкой и средней степенью риска изменения фибринолиза в ответ на нарушения в системе гемостаза свидетельствуют о возможности тромботических осложнений. Это обосновывает необходимость больным с риском <4% и 4-5% даже при клинически относительно благополучии включать в проводимую терапию дезагреганты и антикоагулянты, инактивирующие действие тромбоцитов и тромбина.

## Выводы

1. У больных эссенциальной АГ с кардиоваскулярным риском <4%, 4-5% и >5% достоверно увеличены



активность и уровень антигена тканевого активатора плазминогена по сравнению с контролем.

2. У больных эссенциальной АГ с кардиоваскулярным риском 4-5% и >5% достоверно повышен уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена по сравнению с контролем.

3. У больных эссенциальной АГ с кардиоваскулярным риском 4-5% значимо повышена активность протеина С по сравнению с контролем, в то время как у больных эссенциальной АГ с риском >5% наблюдается снижение активности протеина С по сравнению с больными с риском 4-5%.

### Литература

1. Banfi C., Mussoni L., Tremoli E. PAI-1 the primary plasmatc inhibitor of fibrinolysis. Physiopathologic role and molecular mechanisms // *Minerva Endocrinol.* – 2002. – Vol. 27 – P. 181-191.
2. Griffin J.H., Evantt B.L., Wideman C. Anticoagulant protein C pathway defective in a majority of thrombophilic patients // *Blood.* -1993.- Vol. 92.- P. 989-993.

3. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of eight societies and by invited experts) // *Eur Heart J.* 2003. – Vol. 24. – P. 1601-1610.
4. Friedwald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge//*Clin.Chem.* – 1972. – Vol.18. – P. 499-502.
5. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) (2007) Guidelines for the management of arterial hypertension// *Eur. Heart J.* 2007. – Vol. 28(12). – P. 1462-1536.
6. Pabinger J., Kyrie P., Heisteringer M. et al. The risk of thromboembolism in asymptomatic patients with protein C and protein S deficiency. A prospective cohort study. *Thrombos// Haemostas.* – 1994. – Vol. 71 – P. 441-445.
7. Juhan Vague I., Alessi M.C. PAI-1 and atherothrombosis // *Thromb Hemost.* – 1993. Vol.70. – P. 138-153.

### Summary

#### THE CONDITION OF FIBRINOLYSIS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION AT DIFFERENT CARDIOVASCULAR RISK

Kramareva V.

Key words: essential arterial hypertension, cardiovascular risk, activity of tissue plasminogen activator, antigen of tissue plasminogen activator, type 1 plasminogen activator inhibitor, protein C.

The aim of the research was to evaluate the condition of fibrinolysis and protein C activity in 53 patients with essential hypertension (EH) aged 27-68 years (on average 54,6±6,7 years). 14 patients (group 1) had low cardiovascular risk <4%, 20 patients (group 2) had cardiovascular risk 4-5%, 19 patients (group 3) had cardiovascular risk >5%. The following parameters were analyzed: the activity and antigen level of tissue plasminogen activator, the level of tissue plasminogen activator's inhibitor and protein C activity. The activity and level of tissue plasminogen activator's antigen were significantly higher in patients of groups 1,2,3 as compared to the control. The level of tissue plasminogen activator's inhibitor was increased in patients of groups 2,3 as compared to the control. Protein C activity was high in group 2 as compared to the control and suppressed in EH patients of group 3 with cardiovascular risk >5% (3 group) as compared to groups 2. The amendment of the aforesaid disorders will reduce the risk of thrombosis.

Ministry of Public Health of Ukraine

O.O. Bogomolets National Medical University, Kiev

*Матеріал надійшов до редакції 22.09.2010 р.*

© Кривчун А.М., Литвиненко Н.В., Кайдашев І.П., Шликова О.А., Смирнова І.П., Горбась І.М  
УДК 616.813-005-071

## ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНУ II ПЕРШОГО ТИПУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У МЕШКАНЦІВ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Кривчун А.М., Литвиненко Н.В., Кайдашев І.П., Шликова О.А., Смирнова І.П., Горбась І.М

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава,

ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска» АМН України, м.Київ

*Исследовались особенности течения гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии в зависимости от полиморфизма A1166C гена рецептора ангиотензина II 1 типа у жителей Полтавской области. Показано, что для носителей генотипа CC характерны более выраженные проявления субъективных клинических симптомов и патологические изменения в неврологическом статусе. Таким образом, наличие генотипа CC влияет на тяжесть гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии. Полученные данные могут быть использованы для определения у пациентов наличия полиморфных вариантов A1166C гена рецептора ангиотензина II 1 типа с целью прогнозирования развития гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии, а также ее профилактики.*

Ключевые слова: гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия, полиморфизм гена рецептора ангиотензина II первого типа.

В зв'язку зі зростанням хронічних порушень мозкового кровообігу головного мозку, зумовлених артеріальною гіпертензією (АГ), проблема їх ранньої діагностики, лікування і профілактики є однією з найбільш актуальних проблем сучасної ангіоневрології. АГ відноситься до числа захворювань, у розвитку яких генетичний компонент займає одне з провідних місць. Одним із основних напрямлень цих досліджень є пошук так званих генів-кандидатів, продукти експресії яких пов'язані з регуляцією тону судин і розвитком судинної патології.

Серед найбільш вагомих генів-кандидатів, які беруть участь в розвитку АГ, розглядаються гени, що кодують білки – компоненти ренін-ангіотензинової системи: ангіотензинперетворюючого ферменту, рецепторів ангіотензину II першого типу та інші [6,8,10]. Останнім часом зростає кількість досліджень, в яких доводиться роль поліморфізму гена рецептора ангіотензину II першого типу (AT1P) в виникненні та перебігу АГ [7].

В популяції мешканців Полтавської області продемонстровано зв'язок розвитку АГ із поліморфізмом A1166C гена AT1P [3], визначені особливості перебігу артеріальної гіпертензії (ураження органів-цілей, чутливість до окремих антигіпертензивних препаратів, тощо) [1,2]. Таким чином, проведені дослідження обґрунтовують необхідність вивчення особливостей перебігу судинних захворювань головного мозку в залежності від генетичних факторів, зокрема, поліморфізму гена AT1P. Актуальність даного напрямку досліджень підтверджена зростаючою кількістю зарубіжних публікацій про роль поліморфізму AT1P в розвитку дисциркуляторної енцефалопатії та мозкових інсультів [5,11,12,13].

Метою нашого дослідження стало вивчення особливостей клінічного перебігу гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії (ГДЕ) в залежності від поліморфізму A1166C гена AT1P у мешканців Полтавської області.

### Матеріали та методи дослідження

При проведенні епідеміологічного обстеження разом із співробітниками відділу епідеміології ННЦ «Ін-

ститут кардіології ім.М.Д. Стражеска» АМН України, м.Київ (проф. Смирнова І.П.) серед населення Полтавського та Диканського районів Полтавської області була виділена група з 79 пацієнтів з ГДЕ II стадії. Під час проведення дослідження було проведено анкетування хворих, збір і деталізація скарг, ретельне вивчення особистого і родинного анамнезу, визначення артеріального тиску, молекулярно-біологічне обстеження (виділення геномної ДНК з венозної крові), клініко-неврологічне та нейропсихологічне обстеження.

Встановлення діагнозу дисциркуляторної енцефалопатії I, II, III стадії проводилося згідно методичних рекомендацій інституту неврології, психіатрії, наркології АМН України (1993, м. Київ). Основним критерієм відбору хворих була наявність АГ не менше 3 років, що є основним критерієм ГДЕ. Згідно критеріям ВООЗ групу осіб з АГ склали обстежені з рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) 140 мм.рт.ст. та більше, і (або) з діастолічного артеріального тиску (ДАТ) 90 мм рт. ст. та більше, і (або) з нормальним рівнем артеріального тиску (АТ) при антигіпертензивній терапії протягом останніх 2 тижнів.

Для визначення алелів поліморфної ділянки (A1166C) гена судинного рецептора (тип 1) ангіотензину II проводили виділення геномної ДНК з венозної крові обстежуваних методом фенол-хлороформної екстракції [9].

У людей забір крові проводили натщесерце за допомогою одноразових пластикових шприців з кубітальної вени в силіконовані пробірки з розчином гепарину (25 ОД на 1 мл крові). Суспензію лейкоцитів отримували шляхом інкубації при 37°C протягом 1 години з додаванням 1,8% розчину декстрану (Fluka) в співвідношенні 2:1, з наступною дворазовою відмивкою фізіологічним розчином.

Клітини лізували буфером, що містить 10 Мм трис-НCl (pH 8,0), 10 Мм EDTA, 0,5% додецилсульфата натрію. ДНК екстрагували сумішшю хлороформ-фенол після обробки їх проназою і преципітували крижаним етанолом у кінцевій концентрації 70%. Зразки ДНК, розчиняли в 10 Мм трис-НCl буфері (pH 8,0), що містить 1 Мм EDTA. Поліморфну ділянку гену AT2R1 ампліфікували за допомогою полімеразної ла-

нціюгової реакції в 25 мкл реакційної суміші на ампліфікаторі "Терцик" („ДНК-Технологія", Москва). Для ідентифікації алелей до 15 мкл ампліфікаційної суміші додавали 5U рестриктази Bst I з 10-кратним буфером G (ТОО «Сибензим», Новосибірськ). Проби витримували протягом ночі при 65°C [4]. Продукти розщеплення поліморфної ділянки гену AT2R1 виявляли за допомогою електрофорезу у 6% поліакриламідному або в 2,5% агарозному гелях. В якості маркера молекулярної ваги ДНК використовували ДНК лямбда-фага, що розрізана рестриктазою pst1. Гелі фарбували етидіумом бромідом з наступною візуалізацією результатів в УФ-світлі.

Для порівняльної характеристики груп хворих, ступеню вираженості суб'єктивних симптомів і детальної оцінки проявів об'єктивних неврологічних порушень нами була розроблена шкала: відсутні, легкі, помірні, виражені симптоми.

Для оцінки загальної когнітивної продуктивності використовували коротку шкалу обстеження психічно-

го статусу MMSE (Mini Mental State Examination). Показники оцінювали в балах: 28-30 балів - немає когнітивних порушень; 24-27 балів - переддементні порушення; 20-23 бала - деменція легкого ступеня; 11-19 балів - деменція помірного ступеня; 0-10 балів - тяжка деменція.

Отримані цифрові значення обробляли параметричними та непараметричними методами.

### Результати та їх обговорення

Було оглянуто 858 осіб (548 жінок і 310 чоловіків) у віці 18-64 роки, з яких було виділено 449 нормотензивних пацієнтів і 409 з АГ. Серед них 89 осіб з АГ без порушень неврологічного статусу та 320 пацієнтів з ГДЕ (106 пацієнтів з ГДЕ I стадії, 201 - з ГДЕ II ст. та 13 - із ГДЕ III ст.). Результати проведеного клініко-епідеміологічного обстеження 858 мешканців Полтавської області представлені у таблиці 1.

Таблиця 1  
Клініко-епідеміологічні показники у обстежених мешканців Полтавської області (М±m)

Показник	Нормотензивні особи (n=449)	Гіпертензивні пацієнти без ДЕ (n=89)	Гіпертензивні пацієнти з ДЕ I ст. (n=106)	Гіпертензивні пацієнти з ДЕ II ст. (n=201)	Гіпертензивні пацієнти з ДЕ III ст. (n=13)
Вік, роки	37,86±0,54	46,21±1,09 p <sub>0</sub> <0,001	45,74±0,85 p <sub>0</sub> <0,001	53,48±0,45 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	55,54±1,88 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,005 p <sub>2</sub> <0,001
САТ, мм рт.ст.	116,67±0,55	138,25±1,06 p <sub>0</sub> <0,001	148,67±1,46 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	169,00±1,44 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	154,69±8,49 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05
ДАТ, мм рт.ст.	72,17±0,40	85,76±0,94 p <sub>0</sub> <0,001	90,75±1,15 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,002	99,16±0,80 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	95,92±4,36 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Вік виявлення гіпертензії, роки		44,72±1,14	41,30±0,87 p <sub>1</sub> <0,02	43,61±0,61 p <sub>2</sub> <0,05	46,54±2,11 p <sub>2</sub> <0,05
Тривалість гіпертензії, роки		1,45±0,17	4,36±0,26 p <sub>1</sub> <0,001	9,88±0,39 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	9,00±1,18 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Примітка: p<sub>0</sub> – показник достовірності відмінностей із нормотензивними особами;

p<sub>1</sub> – показник достовірності відмінностей із гіпертензивними пацієнтами без ДЕ;

p<sub>2</sub> – показник достовірності відмінностей пацієнтами з ДЕ I ст.;

p<sub>3</sub> – показник достовірності відмінностей із гіпертензивними пацієнтами з ДЕ II ст.

Для подальшого клінічного та молекулярно-біологічного обстеження нами були відібрані 112 пацієнтів у віці 30-60 років з ГДЕ різної стадії. В групу обстежених не включали хворих з порушенням серцевого ритму і цукровим діабетом. Для дослідження зв'язку поліморфізму гена рецептора АТ1Р з розвитком та

клінічним перебігом ГДЕ відповідно до визначеного поліморфного варіанту пацієнти були розділені на три групи (табл. 2):

- 1 група- гомозиготи СС (26 пацієнти);
- 2 група- гетерозиготи АС (62 пацієнти);
- 3 група- гомозиготи АА (24 пацієнти).

Таблиця 2  
Розподіл пацієнтів за стадією ГДЕ та генотипом АТ1Р (%)

Групи пацієнтів з генотипом	ГДЕ I ст. (n=26)	ГДЕ II ст. (n=80)	ГДЕ III ст. (n=6)
СС (n=26)	11,11	20,78	83,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05
АС (n=62)	62,96	56,97 p <sub>0</sub> <0,05	0 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
АА (n=24)	25,93	20,25	16,7

Примітка: (тут та далі)

p<sub>0</sub> – показник достовірності відмінностей між групами ГДЕ I ст. і ГДЕ II ст.;

p<sub>1</sub> – показник достовірності відмінностей між групами ГДЕ I ст. і ГДЕ III ст.;

p<sub>2</sub> – показник достовірності відмінностей між групами ГДЕ II ст. і ГДЕ III ст..

Згідно представлених в таблиці 2 даних, ГДЕ I ступеня була переважно діагностована у хворих з генотипом АС (62,96%) та АА (25,93%), тобто за наявності алеля А. В той же час, ГДЕ III ступеня виявлена переважно у хворих із генотипом СС – 83,3%. Потрібно підкреслити, що в групі пацієнтів із ГДЕ I та II ст. переважав генотип АС, при ГДЕ III ст. – СС.

Основним питанням для нас стало виявлення зв'язку між проявами неврологічної симптоматики у хворих на ГДЕ та генотипом АТ1Р. З цієї метою була виділена однорідна група хворих на ГДЕ II ст. (80 пацієнтів).

Аналіз скарг хворих показав (табл. 3), що пацієнтів всіх груп найбільше турбувало незначне і помірне головокружіння, але для носіїв генотипу СС характерна більша інтенсивність проявів. Так, на виражене головокружіння скаржилось 38,89% пацієнтів з генотипом СС, 6,67% - з генотипом АС і лише 5,88% з генотипом АА. Найбільша кількість помірного головокружіння (64,44%) характерна для хворих з генотипом АС, незначне головокружіння спостерігали у переважній кількості пацієнтів з генотипом АА - 70,59% і тільки у 11,11% - з генотипом СС. Помірну хиткість при ході відмічали 38,89% пацієнтів з генотипом СС і лише 11,76% - з генотипом АА, відсутність цього симптому спостерігали у 16,67% у групі з генотипом СС і в

52,94% - з генотипом АА. На виражену втомлюваність скаржились 61,11% пацієнтів з групи з генотипом СС, 31,11% - з генотипом АС і 29,41% - з генотипом АА; помірна втомлюваність переважала в носіїв генотипу АС (44,44%) і незначна (35,29%) більш характерна для пацієнтів з генотипом АА; відсутність втомлюваності також виявлена тільки у групі з генотипом АА-11,76%.

Звертала на себе увагу ступінь виразності головного болю. В носіїв генотипу СС переважав незначний та помірний головний біль (50% та 27,78% відповідно), в пацієнтів з генотипом АА - виражений характер головного болю (70,59%). У 22,22% хворих з генотипом СС і лише у 5,88% з генотипом АА головний біль був відсутній. Таким чином, відсутність головного болю у групі пацієнтів з генотипом СС можливо можна вважати несприятливим фактором, внаслідок "маскування" симптомів у хворих з цим генотипом. Подібна картина спостерігалася і при аналізі скарг на роздратованість, так відсутність роздратованості виявили у 33,33% носіїв генотипу СС і у 5,88% - генотипу АА, виражену - у 47,06% хворих з генотипом АА і лише у 5,56% - з генотипом СС. Враховуючи вище сказане можна передбачати, що у пацієнтів з генотипом АА переважав головний біль невротичного ґенезу.

Таблиця 3  
Суб'єктивні клінічні симптоми у хворих на ГДЕ II ст з різним генотипом АТ1Р (%)

Скарги		Група з генотипом СС (n=18)	Група з генотипом АС (n=45)	Група з генотипом АА (n=17)
Головний біль	відсутній	22,22	11,11	5,88
	незначний	50,	37,78	17,65 $p_1 < 0,04$
	помірний	27,78	42,22	5,88 $p_2 < 0,006$
	виражений	0	8,89	70,59 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Головокружіння	відсутнє	5,56	2,22	5,88
	незначне	11,11	26,67	70,59 $p_1 < 0,0003$ $p_2 < 0,0015$
	помірне	44,44	64,44	17,65 $p_2 < 0,001$
	виражене	38,89	6,67 $p_0 < 0,002$	5,88 $p_1 < 0,02$
Хиткість при ході	відсутня	16,67	42,22	52,94 $p_1 < 0,03$
	незначна	44,44	42,22	35,29
	помірна	38,89	15,56 $p_0 < 0,04$	11,76
Роздратованість	відсутня	33,33	8,89 $p_0 < 0,016$	5,88 $p_1 < 0,04$
	незначна	33,33	48,89	23,53 $p_2 < 0,042$
	помірна	27,78	46,77	29,17
	виражена	5,56	4,44	47,06 $p_1 < 0,009$ $p_2 < 0,0002$
Втомлюваність	відсутня	0	0	11,76
	незначна	0	24,44 $p_0 < 0,02$	35,29 $p_1 < 0,005$
	помірна	38,89	44,44	23,53
	виражена	61,11	31,11 $p_0 < 0,03$	29,41

Аналізуючи дані неврологічного статусу (табл. 4) ми виявили, що більш виражена рефлексорно-

пірамідна недостатність характерна для пацієнтів з генотипом СС. Так, у цій групі полікінетичні рефлекси

виявлені у 22,22%, (5,88% - у пацієнтів з генотипом АА; 11,11% – з генотипом АС), високі у 50,0%. В порівнянні з хворими з генотипом АС і АА, у пацієнтів з генотипом СС значно виражені пірамідні знаки ( у 22,22% виражені і у 55,56% наявні) у вигляді патологічних ступеневих та кистьових рефлексів. Непостійні патологічні знаки переважають у носіїв генотипу АС - 62,22%, а у 11,76% пацієнтів з генотипом АА вони взагалі відсутні, в групі з генотипом СС хворих з відсутніми пірамідними знаками не виявлено. Наявні субкортикальні знаки спостерігали в усіх хворих на ГДЕ II ст. Грубі субкортикальні рефлексів переважали у хворих з генотипом АС - 28,89%, 22,22% - з генотипом СС, а в групі з генотипом АА їх виявили лише у

11,76%. Більш виражені мозочкові і вестибулярні порушення також спостерігалися у пацієнтів з генотипом СС. Так, грубий ністагм виявлено у 23,08% носіїв генотипу СС, 3,23% - у пацієнтів з генотипом АС, 0% - з генотипом АА, а у 58,82% хворих з генотипом АА, у 31,11% - з генотипом АС і у 16,67% - з генотипом СС ністагм відсутній. Найбільша кількість грубих порушень кординаторних проб і вираженої хиткості в позі Ромберга виявлена у носіїв генотипу СС (11,11%), 5,88% - у генотипу АА, при цьому стійкість в позі Ромберга і чіткість при виконанні координаторних проб виявлена у 17,65% у пацієнтів з генотипом АА і у 15,56% - з генотипом АС, носіїв генотипу СС в даній підгрупі не спостерігали.

Таблиця 4  
Об'єктивні неврологічні симптоми у хворих на ГДЕ II ст з різним генотипом АТ1 (%)

Показник		I група з генотипом СС (n=18)	II група з генотипом АС (n=45)	III група з генотипом АА (n=17)
Рефлекси	нормальні	0	11,11	17,65 $p_1 < 0,05$
	пожвавлені	27,78	42,22	47,06
	високі	50,00	35,56	29,41
	полікінетичні	22,22	11,11	5,88 $p_1 < 0,05$
Пірамідні знаки	відсутні	0	4,44	11,76
	непостійні	22,22	62,22 $p_0 < 0,004$	35,29
	наявні	50,56	33,33	52,94
	виражені	22,22	0 $p_0 < 0,001$	4,17 $p_1 < 0,05$
Субкортикальні рефлексів	непостійні	5,56	20,00 $p_0 < 0,003$	17,65
	наявні	72,22	51,11	70,59
	виражені	22,22	28,89	11,76
Ністагм	відсутній	16,67	31,11	58,82 $p_1 < 0,04$
	непостійний	22,22	31,11	58,82 $p_1 < 0,05$
	наявний	44,44	40,00	29,41
	виражений	23,08	3,23 $p_0 < 0,002$	0 $p_1 < 0,05$
Порушення координаторних проб	відсутні	0	15,56 $p_0 < 0,05$	17,65 $p_1 < 0,05$
	непостійні	38,89	13,33	47,06 $p_2 < 0,05$
	наявні	44,44	42,22	29,41
	виражені	11,11	2,22	5,88
Поза Ромберга	стійкість	0	15,56 $p_0 < 0,05$	17,65 $p_1 < 0,05$
	похитування	38,89	44,44	47,06
	помірна хиткість	50,00	35,56	29,41
	виражена хиткість	11,11	4,44	5,88

При обстеженні когнітивних розладів (табл. 5) легка деменція виявлена тільки у пацієнтів з генотипом СС - 11,11% , преддементні розлади переважають в

усіх групах, відсутність когнітивних порушень виявлено лише у 5,88% пацієнтів з генотипом АА .

Таблиця 5  
Дані нейропсихологічного статусу шкала MMSE ( в %)

ПОКАЗНИК	Група з генотипом СС (n=18)	Група з генотипом АС (n=45)	Група з генотипом АА (n=17)
Когнітивні порушення відсутні	0	0	5,88
Преддеменція	84,89	100,0 $p_0 < 0,02$	94,12
Легка деменція	11,11	0 $p_0 < 0,02$	0



### Висновки

Таким чином, отримані нами результати показують вплив поліморфізму гена АТ1Р на клінічний перебіг ГДЕ. Наявність генотипу СС зумовлює більш виражене головокружіння, хиткість при ході та втомлюваність. Наявність генотипу АА впливає на інтенсивність головного болю таневротичні прояви.

Об'єктивні порушення неврологічної симптоматики чітко переважали в пацієнтів з генотипом СС. Для них характерні більш інтенсивні прояви патологічних змін в неврологічному статусі: виражені рефлексорно-пірамідні, координальні та когнітивні порушення. Таким чином, наявність алеля С (переважно в гомозиготній формі) визначає тяжкість перебігу ГДЕ.

Отримані нами дані є підставою для визначення у пацієнтів поліморфізму гена АТ1Р, зокрема, мутації А1166С з метою формування групи ризику розвитку ГДЕ та прогнозування її перебігу.

### Література

1. Кайдашев І.П. Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу визначає важкість перебігу ренопаренхімної гіпертензії / Кайдашев І.П., Расин М.С., Борзих О.А., Шликова О.А. // Кровообіг та гемостаз.-2006.-№2.- С.54-58.
2. Кайдашев І.П. Комбинации полиморфных генов регуляторных белков могут определять течение артериальной гипертензии / Кайдашев И.П., Расин А.М., Ножинова О.А., Якимина Л.И., Расин М.С. // Буковинский медицинский журнал.-2007.-№2.- С.22-26.
3. Кайдашев И.П. Фармакогенетический подход к применению кандесартана в лечении эссенциальной гипертонии / Кайдашев И.П., Расин М.С., Савченко Л.Г., Шликова О.А., Якимина Л.И. // Цитология и генетика.-2005.-№5.- С.51-55.
4. Чистяков Д.А. Полморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина – II и сердечно-сосудистые заболевания / Чистяков Д.А., Кобалова Ж.Д., Терещенко С.Н. и др. // Тер. архив.-2000.-№4.-С.9-12.
5. Behravan J. Polymorphism of angiotensin II type 1 receptor gene in essential hypertension in Iranian population / Behravan J., Naghibi M., Mazloomi M., Hassany M. // Daru.-2006.-v.14,N 2.-P.82-86.
6. Fukazawa R. Possible synergic effect of angiotensin-I converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and angiotensin-II type 1 receptor 1166 A/C gene polymorphism on ischemic heart disease in patients with Kawasaki disease / Fukazawa R., Sonobe T., Hamamoto K., Hamaoka K. Et al. // Pediatric Research.- 2004.-v.56,N4.-P. 597-601.
7. Lapierre A.V. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and essential hypertension in San Luis / Lapierre A.V., Arce M.E., Lopez J.R., Cluffo G.M. // Biocell.-2006.-v.30,N3.-P.447-455.
8. Marre M. Contribution of genetic polymorphism in the rennin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes/ Marre M., Oeunemaitre X., Gallois Y., Rodier M. et al. // J Clin Invest.-1997.-v.99,N7.-1585-1595.
9. Max E.. Detection of isotype switch rearrangement in bulk culture by PCR / Max E., Mills F.C., Chu Ch // Current Protocols in Immunology. Ed. f. E. Coligen and other, New York.-1992.- P. 110.22.4 – 110.22.5.
10. Ntzani E.E. Genetic effects versus bias for candidate polymorphisms in myocardial infarction: case study and overview of large-scale evidence/ Ntzani E.E., Rizos E.C., Ioannidis J.P. // Am J Epidemiology.-2007.-v.165,N9.-P. 973-984.
11. Rijn M.J.. Polymorphisms of the rennin angiotensin system are associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology/ Rijn M.J., Bos M.J., Isaacs A., Yazdanpanah M et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry.-2007.-78.-P. 1083-1087.
12. Szolnoki Z. Angiotensin II type-1 receptor A1166C polymorphism is associated with increased risk of ischemic stroke in hypertensive smokers / Szolnoki Z., Havasi V., Talian G., Bene J. et al. // J Molecular neuroscience.-2006.-v.28,N 3.-P.285-290.
13. Szolnoki Z. The combination of homozygous MTHFR 677T and angiotensin II type-1 receptor 1166C variants confers the risk of small-vessel-associated ischemic stroke / Szolnoki Z., Maasz A., Magyari L. et al // J Mol Neurosci.-2007.-v.31,N 3.- P. 201-207.

### Summary

POLYMORPHISM OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR TYPE 1 GENE: ITS INFLUENCE ON THE CLINICAL COURSE OF HYPERTENSIVE DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY AMONG THE RESIDENTS OF POLTAVA REGION  
Kryvchun A.M., Lytvynenko N.V., Kaidashev I.P., Shlykova O.A., Smyrnova I.P., Gorbis I.M.

Key words: hypertensive dyscirculative encephalopathy, polymorphism of angiotensin II receptor type 1 gene of the first type.

The article deals with the peculiarities of hypertensive dyscirculative encephalopathy clinical course depending on the polymorphism of A1166C angiotensin II receptor type 1 gene of the first type among the residents of Poltava region. It has been revealed, that for the patients with genotype CC more expressed manifestations of subjective clinical symptoms and pathological changes at neurological status are typical. Thus, the presence of allele C influences upon the severity of hypertensive dyscirculative encephalopathy. The obtained materials can be used for the diagnostics of polymorphic variants of A1166C angiotensin II receptor type 1 gene of the first type with the aim of hypertensive dyscirculative encephalopathy prognostication, as well as its preventive treatment.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava.

Матеріал надійшов до редакції 6.09.2010 р.

© Литвиненко Н.В., Фисун Ю.О., Фисун С.Ю.

УДК 616.857 – 084

## ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ МІГРЕНІ ТА МІГРЕНЕПОДІБНОГО ГОЛОВНОГО БОЛЮ

Литвиненко Н.В., Фисун Ю.О., Фисун С.Ю.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Несколько тысячелетий мир знает о таком заболевании как мигрень, однако, интерес к этой болезни не только не снижается, но и постоянно возрастает. Это не только старая, но и одна из наиболее распространенных болезней человека наших дней, существенно препятствующая осуществлению жизненных планов и нарушающая качество жизни. В последние годы удалось значительно продвинуться в понимании природы заболевания и выработке эффективных методов ее лечения. Все это вместе взятое хорошо объясняет большой интерес к мигрени и определяет необходимость знания ее диагностических критериев врачами широкого профиля. В этой статье авторы предлагают современную схему профилактического лечения мигрени.*

Ключевые слова: мигрень, мигреноподобная головная боль, профилактическое лечение.

Медичний термін «мігрень» уперше почав застосовуватись у Франції, але має походження від грецького «гемікранія», що значить «половина голови». Історія вивчення мігрені відноситься до сивої давнини, про це захворювання згадують стародавні манускрипти шумерів та етрусків. В наш час мігрень справедливо вважають одним із найбільш розповсюджених захворювань людства. Статистичні данні щодо цього захворювання в популяції часто значно відрізняються через використання різних діагностичних критеріїв. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, у розвинених країнах Європи й Америки від мігрені страждає від 3 до 16% населення, а за деякими даними – й до 30%, серед жінок на мігрень хворіють 18%, серед чоловіків – 6% і серед дітей – 4% [1]. Більшість авторів вважають, що більше 70% людей протягом свого життя перенесли один або декілька нападів мігрені. У ¼ випадків початок захворювання відмічається до тридцятирічного віку, а найбільша частота захворювання – у віці від 25 до 45 років. У людей, старших 50 років, мігрень виникає дуже рідко [2].

Доведено, що основними провокуючими факторами нападу мігрені є психоемоційні перенапруження (стрес, фрустрації, депресія, тривожність), вживання харчових продуктів, що містять велику кількість тіраміну (горіхи, тверді сири, шоколад, копчення, цитрусові, червоні вина та ін.), зміна геофізичних погодних умов, вживання оральних контрацептивів, менструація, менопауза, черепно-мозкова травма [3].

Не дивлячись на величезний досвід накопичений лікарями всього світу щодо патогенезу мігрені, не всі механізми, відповідальні за походження нападів головного болю, є достатньо з'ясованими. Більшість сучасних дослідників погоджуються, що в основі мігрені лежить складний комплекс взаємодій між мозковими судинами і центральною нервовою системою. Виділяють три групи взаємопов'язаних патогенетичних механізмів мігрені: нейрогенний, судинний та ендокринно-гуморальний. Вони характеризуються порушенням взаємодії ноцицептивної і антиноцицептивної систем зі зниженням активності протибольової системи; особливостями функціонального стану ядер трійчастого комплексу і трійчастого нерва, що іннервує судини твердої мозкової оболонки; вегетативною недостатністю і пов'язаною з нею денерваційною гіпер-

чутливістю судин до екзогенних і ендогенних (гормони, простагландини, біогенні аміни та ін.) впливів; недостатністю регуляції метаболізму моноамінів мозку і дисфункцією тромбоцитів. Головним генератором болю є судини твердої мозкової оболонки, великі судини мозку, а перша гілка трійчастого нерва та спинномозкові нерви C<sub>I</sub>–C<sub>III</sub> – основними провідниками ноцицептивної інформації до стовбурових структур, таламусу і кори головного мозку [4, 5].

### Матеріали та методи дослідження

На сучасному рівні, при лікуванні хворих на мігрень, призначення профілактичної терапії є доцільним при наявності двох і більше мігренозних нападів на місяць. Для наших пацієнтів профілактичні препарати були вибрані з групи антидепресантів (Есциталопрам «Ципралекс») та з групи бета-блокаторів (Бісопролол «Конкор»). Призначення комбінації бета-блокатора і антидепресанта є досить класичним і не новим, але в своєму дослідженні ми застосували сучасний високоселективний бета-блокатор і сучасний селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну. Хворі отримували есциталопрам у дозі 10 мг та бісопролол у дозі 5-10 мг вранці не залежно від прийому їжі. Стан пацієнтів і повсякденна активність оцінювався за шкалою МІДАС (Migraine Disability Assessment) [6], а тяжкість цефалгічних нападів, що виникали у пацієнтів, – в балах Візуальної аналогової шкали (ВАШ – 100 балів) [7].

### Результати та їх обговорення

У нашому дослідженні пацієнти хворі на мігрень були поділені на три групи відповідно до сучасної класифікації головного болю. Першу групу складали пацієнти хворі на мігрень (мігрень без аури, проста форма), загалом – 32 особи (25 – жінки віком від 29 до 49 років, та 8 – чоловіки віком від 35 до 40 років). Всіх пацієнтів першої групи було тестовано за шкалою МІДАС, де 5 осіб отримали I-й ступінь (мала інтенсивність болю, відсутність або мінімальне зниження повсякденної активності), 23 особи – II-й ступінь (помірний/виражений біль, незначне обмеження повсякденної активності) і 4 особи – III-й ступінь (сильний біль, виражене обмеження повсякденної роботи). Показники ВАШ при мігренозних нападах у пацієнтів I-го сту-

пеню (за шкалою МІДАС) склали в середньому 23,4 бали, II-го – 39,8 балів, III-го – 67,3 бали.

Другу групу склали пацієнти з класичною мігренню (мігрень з аурую, класична форма), загалом 24 особи (21 – жінки віком від 23 до 50 років та 3 – чоловіки віком від 31 до 45 років). Пацієнтів другої групи було тестовано за шкалою МІДАС, де 3 особи отримали I-й ступінь, 16 осіб – II-й ступінь, 5 осіб – III-й ступінь. Показники ВАШ у пацієнтів I-го ступеню склали в середньому 22,3 бали, II-го – 42,3 бали, III-го – 72,2 бали.

Третю групу склали пацієнти з пароксизмальним головним болем, що за описами нагадував мігрень,

але, на нашу думку, не виключався головний біль змішаного характеру та головний біль, що зумовлений іншими захворюваннями, але без структурних уражень нервової системи. В цій групі було 20 осіб (15 – жінки віком від 43 до 55 років та 5 – чоловіки віком від 39 до 62 років). За шкалою МІДАС пацієнти отримали I-й ступінь – 10 осіб, II-й ступінь – 8 осіб, III-й ступінь – 2 особи. Показники ВАШ у пацієнтів I-го ступеню склали в середньому 29,4 бали, II-го – 41,9 бали, III-го – 75,9 бали (табл. 1).

Таблиця 1  
Співвідношення показників шкали МІДАС та балів ВАШ у пацієнтів 3-х груп до та після лікування

	До лікування		Після лікування	
	МІДАС	ВАШ	МІДАС	ВАШ
перша група – мігрень без аури (проста форма)	I-й ступінь – 5 осіб II-й ступінь – 23 особи III-й ступінь – 4 особи	23,4 бали 39,8 бали 67,3 бали	I-й ступінь – 15 осіб II-й ступінь – 12 осіб III-й ступінь – 2 особи	23,2 бали 40,1 балів 66,2 балів
друга група – мігрень з аурую (класична форма)	I-й ступінь – 3 особи II-й ступінь – 16 осіб III-й ступінь – 5 осіб	22,3 бали 42,3 бали 72,2 бали	I-й ступінь – 10 осіб II-й ступінь – 10 осіб III-й ступінь – 4 особи	20,4 бали 40,2 бали 72,4 бали
третя група – мігреноподібний головний біль	I-й ступінь – 10 осіб II-й ступінь – 8 осіб III-й ступінь – 2 особи	29,4 бали 41,9 бали 75,9 балів	I-й ступінь – 10 осіб II-й ступінь – 6 осіб III-й ступінь – 0 осіб	22,1 бали 33,4 бали –

Профілактична терапія продовжувалася протягом трьох місяців. У 3-х пацієнтів першої групи профілактичне лікування було не ефективним і потребувало медикаментозної корекції. У 29-ти пацієнтів відмічалося зменшення частоти мігренозних нападів і за шкалою МІДАС хворі розподілялися таким чином: I-й ступінь – 15 осіб, II-й – 12 осіб, III-й – 2 особи. Відповідно і тяжкість цефалгічних нападів (ВАШ) становила: I-й ступінь – 23,2 бали, II-й – 40,1 бали, III-й – 66,2 бали.

Пацієнти другої групи не потребували медикаментозної корекції і по закінченню профілактичного лікування оцінка за шкалою МІДАС показала, що I-й ступінь у 10 осіб (ВАШ – 20,4 бали), II-й ступінь – 10 осіб (ВАШ – 40,2 бали), III-й ступінь – 4 особи (ВАШ – 72,4 бали).

У пацієнтів третьої групи профілактичне лікування було не ефективним у 4 чоловік і потребувало зміни препаратів. Після оцінки за шкалою МІДАС I-ий ступінь склали 10 осіб (ВАШ – 23,1 бали), II-ий – 6 осіб (ВАШ – 33,4 бали).

Отримані результати свідчать, що у пацієнтів, хворих на мігрень без аури, профілактичне лікування було ефективним у 31,2% осіб. Вибули з дослідження два пацієнти, що мали III-й ступінь зниження повсякденної активності за шкалою МІДАС та один пацієнт, що мав II-й ступінь за шкалою МІДАС. Обмеження повсякденної активності у 10-ти пацієнтів за шкалою МІДАС стало відповідати першому ступеню. Слід відмітити, що за даними Візуальної аналогової шкали цефалгічні пароксизми у пацієнтів першої групи практично не змінили своєї інтенсивності.

Обговорення результатів лікування пацієнтів другої групи (мігрень з аурую) дозволило констатувати, що корекції та зміни лікування не потребував жоден з пацієнтів. Лікування було ефективним у 33,3% пацієнтів, що підтверджено даними оцінювання за шкалою МІДАС, відповідно з якими 7-м пацієнтів, які мали II-й ступінь зменшення повсякденної активності, перейшли на I-й ступінь, а один пацієнт з III-го ступеню на II-й

ступінь. За даними ВАШ інтенсивність нападів мігрени у пацієнтів практично не змінилася.

Оцінка результатів профілактичного лікування пацієнтів з мігреноподібним головним болем свідчить про зменшення інтенсивності головного болю за даними ВАШ у 80% чоловік. У 20% пацієнтів лікування було не ефективним і потребувало зміни препаратів, це були два пацієнти III-го ступеню і два пацієнти II-го ступеню за шкалою МІДАС. У інших пацієнтів достовірне збільшення повсякденної активності не спостерігалось.

### Висновки

1. Профілактичне лікування хворих на мігрень (проста і класична форми) комбінацією селективного антидепресанта (есциталопрам «Ципралекс») у дозі 10 мг на добу і селективного бета-блокатора (бісопролол «Конкор») у дозі 5–10 мг на добу є найбільш ефективним у пацієнтів, що мають I-й і II-й ступінь зменшення повсякденної активності за шкалою МІДАС.

2. Застосування комбінації препаратів есциталопрам і бісопролол у хворих на мігреноподібний головний біль ефективно зменшує інтенсивність болю, але не впливає на частоту мігреноподібних нападів.

### Література

1. Дубенко О.Є., Сотников Д.Д. Профілактичне лікування мігрени: учора, сьогодні, завтра // Міжнародний неврологічний журнал. – 2009. - №5(27). – С.67-72.
2. Dodic D.W., Silberstein S.D. Migraine prevention // Practical Neurologi. – 2007. – Vol. 7. – P. 383-393.
3. Silberstein S.D. Preventive treatment of migraine // Rev. Neurol. Dis. – 2005. – Vol. 2. – P. 167-175.
4. Скоромец А.А. Справочник врача-невролога // Санкт-Петербург, Изд. «СОТИС». – 2009. – 326 с.
5. Штальман Д.Р., Левин О.С. Справочник практического врача по неврологии // Москва, Изд. «Советский спорт». – 2007. – 720 с.
6. Амелин А.В. Мигрень: от приступа до профилактики // Санкт-Петербург. – 2005. – 53 с.
7. Вейн А.М., Артеменко А.Р. Амигренин в лечении приступа мигрени // Лечение нервных болезней. – 2003. – №4, С.34-38.

**Summary**

**PREVENTIVE TREATMENT OF MIGRAINE AND MIGRAINE-LIKE HEADACHE**

Lytvynenko N.V., Fysun Yu.O., Fysun S.Yu.

Key words: migraine, migraine-like headache, preventive treatment.

Despite the extensive research on migraine treatment, the importance of this problem is constantly increasing. It is one of the oldest and most common human diseases of our time, it significantly impedes the implementation of our plans and disturbs the life quality. In recent years one can observe the considerable progress in understanding the nature of the disease and in developing effective methods of treatment. It all explains the great interest in migraine and identifies the necessity to know its diagnostic criteria by practitioners. The authors of the article offer the modern migraine prophylactic treatment scheme.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava.

*Матеріал надійшов до редакції 06.09.2010 р.*

© Перцева Т.А., Гашинова Е.Ю., Ефимова Н.А.

УДК 616. 24 – 007. 272 – 072 : 661. 5

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ (ХОЗЛ)

Перцева Т.А., Гашинова Е.Ю., Ефимова Н.А.

Днепропетровская государственная медицинская академия, г. Днепропетровск

Метою дослідження було вивчення концентрації NO в повітрі, що видихається (NOвид), у пацієнтів з ХОЗЛ, що не палять, без супутньої патології серцево-судинної системи, в залежності від стадії захворювання. Обстежено 25 чоловіків, хворих на ХОЗЛ, з I по IV стадії в ремісії та загостренні та 11 практично здорових чоловіків. Всі вони ніколи не палили. Визначалась функція зовнішнього дихання (ФЗД), концентрація NOвид. Встановлено, що в фазу ремісії та при загостренні ХОЗЛ концентрація NOвид перевищує середні значення в групі контролю ( $p < 0,05$ ). При загостренні ХОЗЛ I – II стадії рівень NOвид підвищується в порівнянні з ремісією ( $p < 0,05$ ), але при ХОЗЛ III і IV стадії таке підвищення недостовірне ( $p > 0,05$ ). При загостренні ХОЗЛ III – IV стадії встановлено кореляційний зв'язок між концентрацією NOвид та тривалістю захворювання ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,02$ ). Не виявлено зв'язку між рівнем NOвид та віком пацієнтів, частотою загострень в год, а також показниками ФЗД.

Ключові слова: ХОЗЛ, загострення, ремісія, оксид азоту (NO), ендотеліальна дисфункція, паління.

Согласно данным, приведенным в Глобальной стратегии по диагностике, лечению и профилактике ХОЗЛ (GOLD), наряду с поражением лёгких, данное заболевание характеризуется значительными внелёгочными эффектами. Их наличие позволяет определять ХОЗЛ как системную патологию [13].

В последние годы экстрапульмональные проявления болезни обсуждаются все шире [11]. Показано, что развитие внелёгочных эффектов ХОЗЛ имеет важное клиническое и прогностическое значение [12].

В качестве одного из потенциальных системных проявлений ХОЗЛ рассматривают кардио-васкулярные нарушения, наиболее ранним из которых является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [10].

Эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, вырабатывающим все сосуды организма. Эндотелий вырабатывает вазорелаксирующие (эндотелиальный фактор релаксации – оксид азота (NO), простациклин, эндотелиальный фактор гиперполяризации) и вазоконстрикторные (эндотелин-1, тромбоксан A2) вещества [1].

В последнее десятилетие интенсивно исследуется роль NO в патогенезе различной патологии легких и сердечно-сосудистой системы. В покое эндотелий постоянно секретирует NO, поддерживая нормальный тонус артерий. NO синтезируется из L-аргинина под влиянием NO-синтаз (NOS) при участии кальция и кофактора. Известно 3 формы NOS: эндотелиальная, макрофагальная – нейронная, которые ведут к локальному синтезу NO и определяют его влияние на респираторную систему. NO, выделяемый эндотелиальными клетками, обладает сосудорасширяющим действием на уровне мелких артерий и артериол, регулируя сосудистое сопротивление [2,16]. При этом установлено, что гипоксия снижает синтез NO. В нормальных условиях NO-синтазная активность в легких обнаруживается в эндотелии крупных и средних сосудов. Гипоксия стимулирует синтез макрофагальной NOS в гладкомышечных клетках мелких сосудов, где в норме макрофагальная NOS не определяется. При гипоксии содержание эндотелиальной NOS в легочных сосудах снижается, возникает дефицит эндотелиального NO, что приводит к вазоконстрикции и раз-

витию легочной гипертензии, и одновременно – гиперпродукции NO в гладкой мышце, вызывая повреждение сосудов [2, 4].

В физиологических условиях между эндотелий-зависимыми вазодилататорами и вазоконстрикторами существует равновесие, нарушение которого ведет к локальному спазму и повышению сосудистого тонуса. Рецепторы, находящиеся в эндотелии, преобразуют механические сигналы, индуцируют NO-синтазу, что приводит к накоплению NO и вазодилатации [2, 7].

Макрофагальный NO участвует в противомикробной защите путем усиления внутриклеточного разрушения микроорганизмов. Способность альвеолярных макрофагов продуцировать NO играет важную роль в поддержании местного иммунного гомеостаза респираторного тракта [2].

Накопление NO вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов за счет снижения концентрации  $Ca^{2+}$  в цитоплазме, опосредованного цГМФ, а также нейтрализует бронхоконстрикторное влияние ацетилхолина. Данные, позволяющие рассматривать NO в качестве медиатора, препятствующего бронхоконстрикции, получены в экспериментах на моделях изолированных трахеи и бронхов. [2].

NO химически нестабилен и существует всего несколько секунд. Он диффундирует внутрь сосудистой стенки и в тромбоциты, которые находятся в тесном контакте с эндотелием, поскольку в просвете сосудов находятся на периферии потока крови [6]. В просвете сосуда NO быстро инактивируется растворенным кислородом, супероксидными анионами и гемоглобином. Это, в свою очередь, предотвращает действие NO на расстоянии от места его секреции. Поэтому NO действует как локальный регулятор сосудистого тонуса и функции тромбоцитов, и нарушение или отсутствие его продукции при ЭД не компенсируется высвобождением из здоровых эндотелиальных клеток [2].

Согласно современным представлениям нормальная концентрация NO в бронхах составляет в среднем 7 (от 3 до 11) ppb (part per billion – молекул на 1 млрд молекул воды) [2, 5]. Встречаются данные, указывающие на более высокие показатели NO в бронхах – от 5 до 25 ppb [14]. Мы в своей работе ориентировались на средние показатели концентрации NO в



выдыхаемом воздухе у здоровых людей в группе контроля, которые составили 12,1 ppb.

Также повышение уровня NO в выдыхаемом воздухе зависит от наличия воспалительных изменений в бронхах, которые влияют на активность NOS [5, 6]. Брадикинин, ацетилхолин, гистамин, тромбин и физические факторы (поток крови, пульсовое давление), а также антидиуретический гормон стимулируют секрецию NO [2, 15].

В ряде исследований показано, что при заболеваниях, сопровождающихся воспалением дыхательных путей (острая респираторная вирусная инфекция, обострение ХОЗЛ, хронический бронхит с бронхоэктазами) содержание NO в выдыхаемом воздухе возрастает. В настоящее время NO признан важным маркером активности воспаления при бронхиальной астме [5].

Таким образом, NO играет важную роль в регуляции функции легких и в патофизиологии заболеваний системы дыхания [17].

Исходя из выше изложенного, при ХОЗЛ имеется достаточно факторов, определяющих развитие ЭД, таких как гипоксия, повышение содержания различных биологически активных веществ и др. [3]. С другой стороны, распространенность сердечно-сосудистой патологии, сопровождающейся поражением эндотелия, среди пациентов с ХОЗЛ больше, чем в целом в популяции [13, 19]. Поэтому вопрос о причинно-следственных связях в развитии ЭД у пациентов с ХОЗЛ остается до конца не решенным.

Табакокурение является доказанным фактором, определяющим развитие ЭД и маскирующим тенденцию к повышению уровня NO при обострении ХОЗЛ. Действие табачного дыма и воспаление бронхиальной стенки относят к потенциальным механизмам ЭД на ранних стадиях заболевания [1, 18].

Вместе с тем, в литературе нам не встретилось исследований по сопоставлению ЭД и респираторных нарушений у некурящих больных ХОЗЛ без сопутствующей кардиальной патологии на ранних и более поздних стадиях заболевания в обострении и ремиссии.

Цель – изучение концентрации NO в выдыхаемом воздухе у некурящих пациентов ХОЗЛ без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы в ремиссии и обострении, в зависимости от стадии заболевания.

#### Материалы и методы исследования

Обследовано 25 мужчин (средний возраст – 61,13 ± 2,10 год, средняя длительность заболевания – 11,97 ± 0,63 лет), страдающих ХОЗЛ с I по IV стадии. Все они либо никогда не курили, либо воздерживались от курения более пяти лет. Диагноз ХОЗЛ уста-

навливался в соответствии с критериями, изложенными в Приказе МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 года. Все пациенты принимали стандартную терапию в зависимости от стадии заболевания [8].

Критерием исключения из исследования являлась любая сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы (по данным анамнеза, объективного исследования, измерения АД, ЭКГ, ЭхоКГ, определения липидов крови).

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от стадии патологического процесса: группу 1 составили 13 больных ХОЗЛ с I и II стадиями, группу 2 – 12 больных ХОЗЛ с III и IV стадиями. Все пациенты были обследованы и в обострении, и в ремиссии.

В контрольную группу 3 было включено 11 практически здоровых добровольцев, никогда не куривших, с нормальными показателями функции внешнего дыхания (ФВД), цифрами артериального давления и концентрацией общего холестерина плазмы менее 5,5 ммоль/л.

Для верификации диагноза ХОЗЛ определялись показатели ФВД с помощью спирографа MasterLab (Jaeger, Германия): анализировались уровни объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ<sub>1</sub>; проводился тест на обратимость бронхиальной обструкции с β<sub>2</sub>-агонистом короткого действия (вентолин).

Концентрацию NO в выдыхаемом воздухе определяли с помощью аппарата Niox Mino (Aerocrine, Швеция) в начале исследования и во время первого обострения.

Исследования проводились с 8 до 10 утра, натощак, до приема лекарственных препаратов.

Количество обострений в году изучалось проспективно. Период наблюдения составил 12 месяцев.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа «Статистика 6» с определением средней арифметической, критерия достоверности различий, уровня значимости отличий. Также проводился корреляционный анализ между показателями уровня NO в выдыхаемом воздухе и показателями ФВД, возрастом пациентов, длительностью ХОЗЛ и частотой обострений в году.

#### Результаты и их обсуждение

Обе группы больных и пациенты контрольной группы были сопоставимы по возрасту, однако группы больных имели различную длительность и стадию заболевания. Пациенты группы 2 продемонстрировали достоверно большее количество обострений в году (табл. 1).

Таблица 1  
Характеристика обследованных больных

Показатели	Группы		
	1 (n = 13)	2 (n = 12)	3 (n = 11)
Стадия заболевания	I-II	III-IV	-
Возраст (M ± m, годы)	59,05 ± 1,82	63,20 ± 2,38	57,72 ± 2,87
Длительность заболевания (M ± m, годы)	8,11 ± 0,49	15,83 ± 0,76	-
Число обострений в году (M ± m)	1,02 ± 0,18	2,11 ± 0,26	-

Примечание.  $p > 0,05$  для показателя «возраст» во всех группах больных,

$p < 0,05$  для показателей длительности заболевания и числа обострений в году в 1 и 2 группах больных.

Средние значения показателей ФВД в группах в периоды ремиссии, обострения и контрольной группе представлены в таблице 2.

Таблиця 2  
Показатели ФВД обследованных больных в зависимости от стадии и фазы заболевания.

Показатели	Группы				
	1 (n = 13)		2 (n = 12)		3 (n = 11)
	ремиссия	обострение	ремиссия	обострение	контроль
ОФВ <sub>1</sub> (М ± m, % к должным)	78,32 ± 3,67	67,95 ± 3,01	41,22 ± 2,38	37,25 ± 2,51	98,32 ± 4,21
ФЖЕЛ (М ± m, % к должным)	98,02 ± 3,81	86,70 ± 3,50	69,68 ± 2,49	68,72 ± 3,85	111,83 ± 3,98
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	68,56 ± 2,1	61,65 ± 1,78	44,68 ± 2,25	40,67 ± 2,72	89,52 ± 1,46

Как видно из таблицы 2, показатели уровня ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ достоверно снижались в фазу обострения в группе 1 с нетяжелым течением заболевания ( $p < 0,05$ ), где хронический воспалительный процесс протекает на фоне выраженного отека слизистой бронхов, гиперсекреции слизи и бронхоспазма гладкой

мускулатуры [9]. Показатели ФВД в группе контроля нарушены не были.

Уровень NO в выдыхаемом воздухе в группе контроля составил  $12,10 \pm 1,4$  ppb. Результаты измерения уровня NO в выдыхаемом воздухе у больных в зависимости от стадии и фазы ХОЗЛ представлены на рисунке 1.

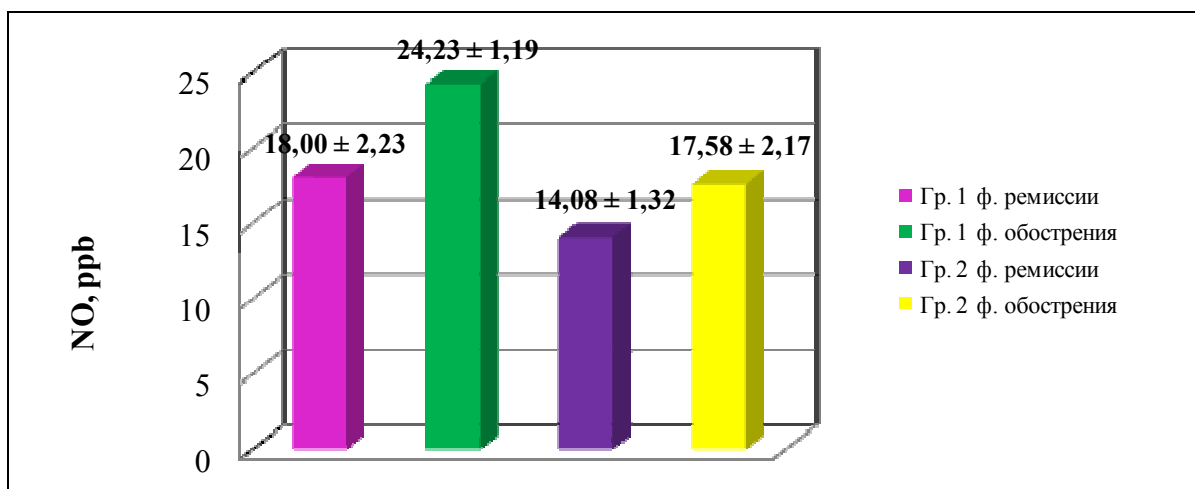


Рис. 1. Уровень NO в выдыхаемом воздухе у пациентов в группах в зависимости от фазы заболевания.

Как видно из представленного рисунка, у некурящих пациентов ХОЗЛ в фазу обострения и даже в фазу ремиссии концентрация NO в выдыхаемом воздухе достоверно превышала средние значения в группе контроля ( $p < 0,05$ ), что наиболее вероятно обусловлено персистированием воспаления в дыхательной системе у пациентов независимо от фазы заболевания. При этом показатели в группе 1 были достоверно выше, чем в группе 2 ( $p > 0,05$ ). Вероятно, у больных ХОЗЛ в отсутствие воздействия табачного дыма как мощного фактора оксидативного стресса эндотелиальная дисфункция не выражена или выражена минимально.

Прием ингаляционных глюкокортикостероидов, являющихся стандартом терапии для больных с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ, может объяснить относительное снижение продукции NO во 2-й группе больных [2].

В обострении у больных ХОЗЛ с нетяжелым течением заболевания (I – II стадии) уровень NO в выдыхаемом воздухе статистически значимо повышался по сравнению с ремиссией ( $p < 0,05$ ). Такое повышение

могло быть обусловлено увеличением макрофагальной NOS (в ответ на воздействие инфекционных агентов) и стимулирующим воздействием медиаторов воспаления при сохраненном уровне эндотелиальной NOS. Следовательно, данные изменения скорее можно трактовать как компенсаторную реакцию в ответ на острое воспаление дыхательных путей.

Достоверно менее выраженное повышение уровня NO в выдыхаемом воздухе во время обострения при III и IV стадиях ХОЗЛ, вероятно, свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов и потере способности сосудистого эндотелия адекватно реагировать на нарушения вентиляционной функции лёгких и гипоксию.

При изучении связи между концентрацией NO в выдыхаемом воздухе и длительностью заболевания в разных группах при обострении и ремиссии обратило на себя внимание то, что только во время обострения у пациентов группы 2 уровень эти показатели достоверно коррелировали ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,02$ ) (рис. 2), в то время как в остальных группах корреляционной связи между ними зарегистрировано не было (рис. 3 – 5).

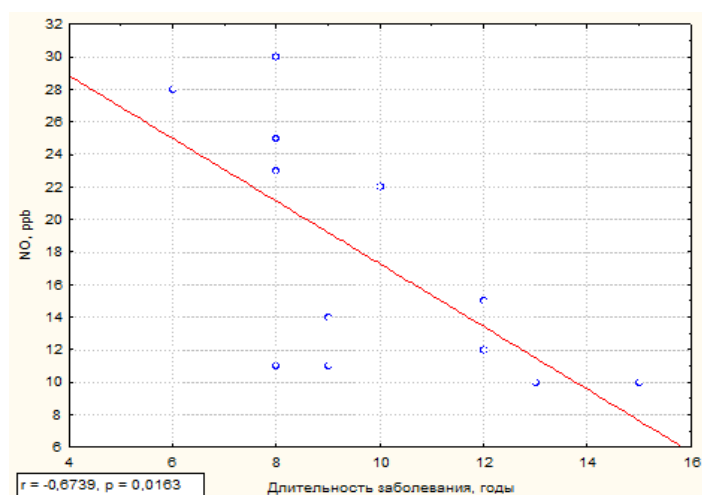


Рис. 2. Взаимосвязь уровня выдыхаемого NO и длительности заболевания в группе 2 при обострении.

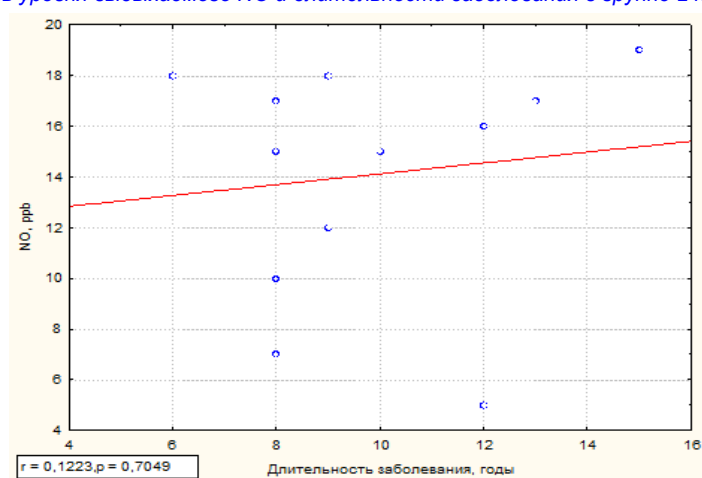


Рис. 3. Взаимосвязь уровня выдыхаемого NO и длительности заболевания в группе 2 в ремиссии.

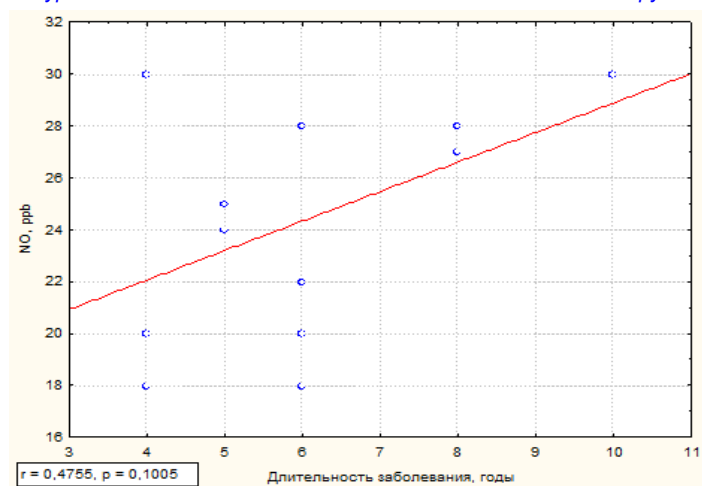


Рис. 4. Взаимосвязь уровня выдыхаемого NO и длительности заболевания в группе 1 при обострении.

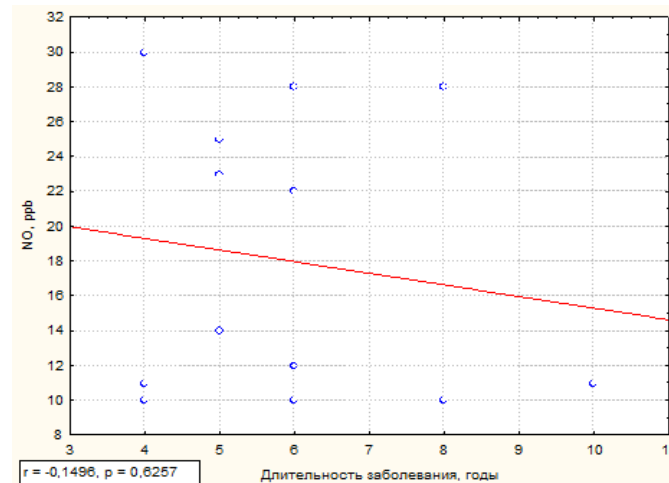


Рис. 5. Взаимосвязь уровня выдыхаемого NO и длительности заболевания в группе 1 в ремиссии.

С увеличением стажа заболевания во время обострения снижается продукция NO, что, несмотря на отсутствие клинических и лабораторных проявлений легочной гипертензии, вероятно, может служить ранним признаком эндотелиальной дисфункции.

Нами не было обнаружено достоверной корреляционной связи между уровнем NO в выдыхаемом воздухе и возрастом пациентов в группе 1 (в ремиссии –  $r = 0,23$ ,  $p = 0,47$ , в обострении –  $r = 0,14$ ,  $p = 0,28$ ) и в группе 2 (в ремиссии –  $r = -0,11$ ,  $p = 0,37$ , в обострении –  $r = 0,20$ ,  $p = 0,25$ ).

Выявлена не достоверная корреляционная взаимосвязь между уровнем NO в выдыхаемом воздухе и частотой обострений в году как в группе 1 (в ремиссии –  $r = -0,06$ ,  $p = 0,84$ , в обострении –  $r = -0,17$ ,  $p = 0,57$ ), так и в группе 2 (в ремиссии –  $r = -0,16$ ,  $p = 0,61$ , в обострении –  $r = 0,23$ ,  $p = 0,47$ ).

Нами не выявлена зависимость между основными показателями, характеризующими вентиляционную функцию легких, и уровнем NO в выдыхаемом воздухе. Так корреляционная связь с показателем ОФВ1 в группе 1 составила  $r = -0,18$ ,  $p = 0,57$  в ремиссии и  $r = -0,21$ ,  $p = 0,48$  в обострении, в группе 2 –  $r = 0,28$ ,  $p = 0,53$  в ремиссии и  $r = 0,19$ ,  $p = 0,35$  в обострении.

Вероятнее всего, хроническое воспаление дыхательных путей может маскировать ЭД у пациентов с ХОЗЛ. Для более полного понимания патогенетических звеньев развития и формирования дисфункции сосудистого эндотелия у данной категории больных необходимо учитывать изменения других показателей (как лабораторных – эндотелин-1, альвеолярные макрофаги и др., так и инструментальных – окклюзионная проба, проба с нитроглицерином) в сочетании с изменением уровня NO в выдыхаемом воздухе.

### Выводы

1) у некурящих больных ХОЗЛ концентрация NO в выдыхаемом воздухе достоверно повышается по сравнению с показателями группы контроля независимо от стадии и фазы заболевания;

2) в фазе обострения у некурящих больных ХОЗЛ концентрация NO в выдыхаемом воздухе достоверно повышается по сравнению с ремиссией только у пациентов I и II стадий;

3) при обострении ХОЗЛ I и II стадий концентрация NO в выдыхаемом воздухе достоверно выше, чем

при обострении ХОЗЛ III и IV стадий, что, вероятно, отражает степень повреждения сосудов и выраженность компенсаторных реакции в ответ на усиление воспаления;

4) у больных ХОЗЛ III и IV стадий без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы с увеличением стажа заболевания при развитии обострения концентрация NO в выдыхаемом воздухе снижается, возможно, предвещая развитие легочной гипертензии;

5) уровень NO в выдыхаемом воздухе у некурящих больных ХОЗЛ не зависит от возраста пациентов, показателей ФВД и не отражает частоту обострений заболевания.

### Литература

- Ефимов В.В., Блажко В.И., Воейкова Л.С., Крахмалова Е.О. // Показатели функции эндотелия у больных ХОЗЛ различной степени тяжести. – 2005. – № 4. – С. 44-47.
- Звягина Т.В., Аникеева Т.В., Белоконов Т.М. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии // Укр. пульм. Журнал. – 2002. – № 1. – С. 66-68.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2004. – № 4. – С. 70-75.
- Кулакова Н.В., Невзорова В.А., Лукьянова П.Л., Гельцер Б.И. Биохимические маркеры воспаления и обструкции бронхов // Клини. мед. – 2000. – Т. 78, № 3. – С. 36-39.
- Лев Н.С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме // Росс. вестн. перинатал. педиатр. – 2000. – № 4. – С. 51-57.
- Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Окись азота и геморегуляция легких // Пульмонология. – 1997. – № 2. – С. 80-85.
- Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях / Соодаева С.К. В кн. Хронические обструктивные болезни легких под редакцией А.Г. Чучалина. М.: ЗАО «Издательство БИНОМ». – 1999. С. 92-111.
- Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" [Текст] : Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. – Київ, 2007. – 146 с.
- Респираторная медицина / Чучалин А.Г. М.: Издательская группа «Гэотар-Медиа». – 2007. Т. 1. – С. 597-653.
- Сироткин С.А., Прибылов С.А Системная дисфункция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапия. – 2007. – Том 8. – [Электронный ресурс] <http://www.medlin.ru>.
- Agustf A., Nogucra A., Saaleda J. et al. Systemic pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 2003. – 21: 347-360.

12. Andreessen H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. // Eur. Respir. J. – 2003. – 22 (suppl. 46): 2s-4s.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, Updated 2008 [Электронный ресурс] // GOLD website <http://www.goldcopd.com/>
14. Guide to interpreting FeNO values. – 2010. – [Электронный ресурс] <http://www.biomedcentral.com/content/download/xml/1465-9921-11-43.xml>.
15. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease // Ann. Rev. Nutr. – 1996. – Vol. 16. – P. 33-50.
16. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 1693 – 1722.
17. Maziak W., Loukides S., Culpitt S. et al. Exhaled nitric oxide in COPD // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 157. – P. 998 – 1002.
18. Rahman I., Mac Nee W. Oxidant – antioxidant imbalance in smokers and COPD // Thorax. – 1996. – Vol. 51. – P. 348 – 350.
19. Tsoumakidou M., Tzanakis N., Chrysosfakis G., Siafakas NM. Nitrosative stress, heme oxygenase-1 expression and airway inflammation during severe exacerbations of COPD // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 1911 – 1918.

### Summary

#### CLINICAL SIGNIFICANCE OF NITRIC OXIDE CONCENTRATION CHANGES IN EXPIRATORY AIR OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

Pertseva T.A., Hashynova E.Yu., Efimov N.A.

Key words: COPD, exacerbation, remission, nitric oxide (NO), endothelial dysfunction, smoking.

The aim of the research was to reveal the concentration of NO in exhaled air (NOex) in non-smoking patients with COPD without concomitant diseases of the cardiovascular system, depending on the stage of disease. 25 men with COPD of I-IV stages in remission and exacerbation and 11 apparently healthy men were examined. All of them have never smoked. Lung function tests (LF) was performed, NOex concentration defined. The research indicated that COPD remission and exacerbation NOex concentration exceeded the average value in the control group ( $p < 0,05$ ). NOex increased in patients with COPD exacerbation in stage I - II as compared to the remission ( $p < 0,05$ ), but in patients with COPD III and IV this changes were not significant ( $p > 0,05$ ). Correlation between NOex concentration and disease duration was established in patients with exacerbation of COPD III - IV ( $r = 0.67$ ,  $p = 0.02$ ). There were no correlation between the NOex level and age, frequency of exacerbations in the year, as well as markers of airflow obstruction.

Ministry of Public Health of Ukraine

Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnipropetrovsk.

*Матеріал надійшов до редакції 04.10.2010 р.*



## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

© Лисак В.П.

УДК 614.2

### ОЦІНКА МЕДИЧНИМИ ПРАЦІВНИКАМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНОГО ПРОЦЕСУ В ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДАХ

Лисак В.П.

Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ

*В статті наведено результати соціологічного дослідження серед медичних працівників щодо їх оцінки організації лікувально-діагностичного процесу в закладах охорони здоров'я різних рівнів надання медичної допомоги Полтавської області. Результати соціологічних досліджень серед медичних працівників щодо їх оцінки організації лікувально-діагностичного процесу в закладах охорони здоров'я різних рівнів надання медичної допомоги Полтавської області виявили ряд організаційних недоліків які можуть бути усунені прийняттям управлінських рішень та підвищенням рівня процесу управління закладами охорони здоров'я.*

Ключові слова: лікувально-діагностичний процес, лікувально-профілактичні заклади

При підготовці та проведенні реформ охорони здоров'я ВООЗ рекомендує враховувати ступінь задоволеності медичних працівників організацією виробничого процесу, який вивчається за допомогою соціологічних досліджень [1]. Накопичений досвід з цієї проблеми показав, що дані соціологічних досліджень є інформативними показниками для оцінки організації медичної допомоги, обґрунтування та розробки рекомендацій щодо поліпшення діяльності закладів охорони здоров'я та медичної допомоги в цілому [2,3]. Що стосується основних властивостей якості соціологічної інформації, то вона визначається достовірністю, стійкістю та репрезентивністю [4]. З огляду на проведення заходів на державному рівні з оптимізації системи охорони здоров'я [5,6] та враховуючи вищезазначене нами проведене соціологічне дослідження серед медичних працівників закладів охорони здоров'я Полтавської області, які надають медичну допомогу різних рівнів.

Мета дослідження: оцінити рівень організації лікувально-діагностичного процесу в закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу населенню різних рівнів.

#### Матеріали та методи дослідження

308 лікарям та медичним сестрам у 3 лікарнях області (Полтавській обласній клінічній лікарні (ОКЛ), Диканській ЦРЛ, 4-й міській клінічній лікарні (МКЛ) м. Полтави) були роздані спеціально розроблені ан-

кети з проханням заповнити їх та повернути в запечатаному конверті начмеду лікарні. Анкети складалися із семи розділів: безпосереднє керівництво, професійний розвиток, робота лікарні, дотримання санітарно-гігієнічного режиму, відношення до помилок у роботі, лояльність співробітників до лікарні.

Дані із заповнених анкет були перенесені в таблицю MS Excel методом подвійного сліпого набору і після попереднього контролю помилок набору таблицю було перенесено в файл SPSS (RawData.sav) для подальшої обробки. Додатково було проведено аналіз для пошуку статистично достовірних відмінностей між кількістю балів, що їх встановили для кожного питання респонденти різної характеристики (стать, професія, стаж роботи). Якщо ймовірність випадкового отримання такої різниці менше за 5% ( $p < 0,05$ ), то відмінність в оцінці є статистично достовірною і позначалася знаком «+++», якщо  $0,05 \leq p < 0,1$ , то відмінність знаходиться на межі статистичної достовірності і позначалася значком «+». Якщо значення  $p < 0,01$ , то відмінність в оцінці є високо достовірною і позначалася значком «+++».

#### Результати та їх обговорення

Під час опрацювання розділу анкет «Безпосереднє керівництво» були отримані результати, які описані нижче. На рисунку 1 наведені результати відповідей щодо заохочення керівництвом співробітників працювати єдиною командою.



*Рис. 1. Рівень заохочення керівництвом медичних працівників працювати єдиною командою (бали)*

Отримані дані вказують на те, що найкраще (9,36 бали) у цьому контексті поставлена робота в МКЛ №4 м. Полтави, а найгірше (5,27 бали) — у Диканській ЦРЛ, що констатує ситуацію, коли керівництво лікарні

працює само по собі, а медичні працівники — самі по собі.

Участь безпосередніх керівників у рішенні проблем підпорядкованих медичних працівників наведена на рисунку 2.



*Рис. 2. Допомога безпосереднього керівника при виникненні складнощів у роботі*

Дані рисунка 2 вказують на те, що в МКЛ № 4 м. Полтави у 9,33 із 10 випадків безпосередній керівник допомагає медичним працівникам при виникненні складностей у роботі та у 8,66 випадках допомагає у роботі, якщо медичний працівник не встигає її зробити. У ОКЛ дані показники відповідно становлять 8,12 і 6,85 бали. У Диканській ЦРЛ відношення безпосеред-

ніх керівників до роботи медичних працівників є найбільш байдужими (відповідно 5,76 та 4,61 бали).

Наступним кроком дослідження статистично оброблялися та аналізувалися дані розділу анкет «Професійний розвиток». Результати дослідження щодо вивчення питання заохочення медичних працівників до підвищення їх професійного рівня наведено на рисунку 3



Рис. 3. Заохочення безпосереднього керівника медичних працівників до підвищення професійного рівня (бали)

Отримані та наведені на рисунку 3 дані вказують на низький рівень заохочення керівниками медичних працівників до професійного розвитку. Особливо низьким він є у Диканській ЦРЛ (4,82 бали) та вищим у ОКЛ (7,84 бали) і МКЛ № 4 (8,78 бали). При цьому і

самі респонденти низько оцінюють користь від учбових курсів і семінарів, які вони відвідували за останні 12 місяців. Результати оцінки становлять 6,14; 6,92 та 7,43 бали відповідно (рис. 4).

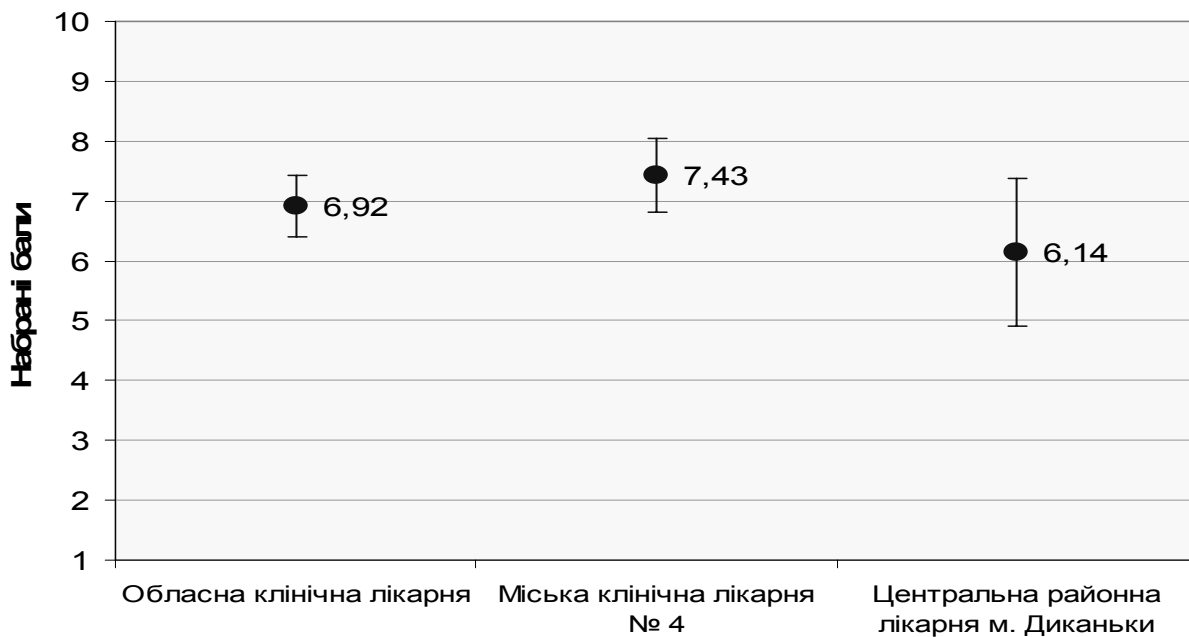


Рис. 4. Оцінка користі від учбових курсів та семінарів

Нижче в таблиці 1 наводиться перелік характеристик респондентів, для яких було виявлено статистич-

но достовірні відмінності в оцінці запитань (без деталізації в чому саме полягає відмінність)

Таблиця 1  
Відмінності в оцінці професійного розвитку за різними категоріями

Запитання	Характеристики респондентів				
	За статтю	За віком	За стажем роботи у лікарні	За стажем роботи за спеціальністю	За посадою / професією
Чи проходили Ви за останні 12 місяців рік курси підвищення кваліфікації?				++	+++
Як би Ви оцінили користь від усіх учбових курсів та семінарів, що Ви їх прослухали протягом останніх 12 місяців?					++
Наскільки активно Ваш безпосередній керівник заохочує Вас до підвищення професійного розвитку?	++	+	++		+
Чи проходили Ви за останні 12 місяців навчання або спеціалізовані тренінги на тему: «Правила поведінки в екстремальних ситуаціях»	++			++	++
Чи проходили Ви за останні 12 місяців навчання або спеціалізовані тренінги на тему: «Правила поведінки при надходженні великої кількості хворих»	++		++		++
Чи проходили Ви за останні 12 місяців навчання або спеціалізовані тренінги на тему: «Контроль за розповсюдженням інфекції»	++				

Отримані та представлені таблиці 1 дані вказують на статистично достовірні дані щодо різних розділів професійного розвитку вказані респондентами різної статі, стажем роботи та за професійною ознакою.

Далі за програмою дослідження статистично оброблялися та аналізувалися результати соціологічного дослідження за розділом роботи. Спершу нами вивчалися питання про роботу медичних працівників в команді для досягнення результатів та колективного обговорення ефективності роботи медичних працівників.

Отримані дані вказують на те, що 89,0% медичних працівників ОКЛ, 86,0% МКЛ № 4 м. Полтави та 66,0% Диканської ЦРЛ можуть працювати в команді. При цьому колективно обговорюється ефективність роботи в команді у 90,0%, 96,0% та 49% випадків відповідно.

Результати діяльності медичних працівників багато в чому залежать від того наскільки чітко вони знають обсяг роботи, який вони мають виконувати та від оцінки їх діяльності керівництвом. Дані, отримані в ході дослідження, вказують на те, що в усіх лікарнях медичні працівники добре інформовані про обсяги роботи, які вони мають виконувати: ОКЛ — 8,85 бали; МКЛ №4 м. Полтави — 9,49 бали та Диканська ЦРЛ — 9,11. Але при цьому рівень інформування медичних працівників про те, наскільки добре вони виконують свою роботу, як шлях до покращення якості медичної допомоги виглядає значно гірше. Так, керівники оцінюють роботу медичних працівників і їх інформують про це в ОКЛ у 76,8%; МКЛ № 4 м. Полтави — 86,7%, Диканській ЦРЛ — 56,1% випадків.

Наступні результати дослідження дозволяють дати характеристику організації робочого процесу в лікарнях (рис. 5)

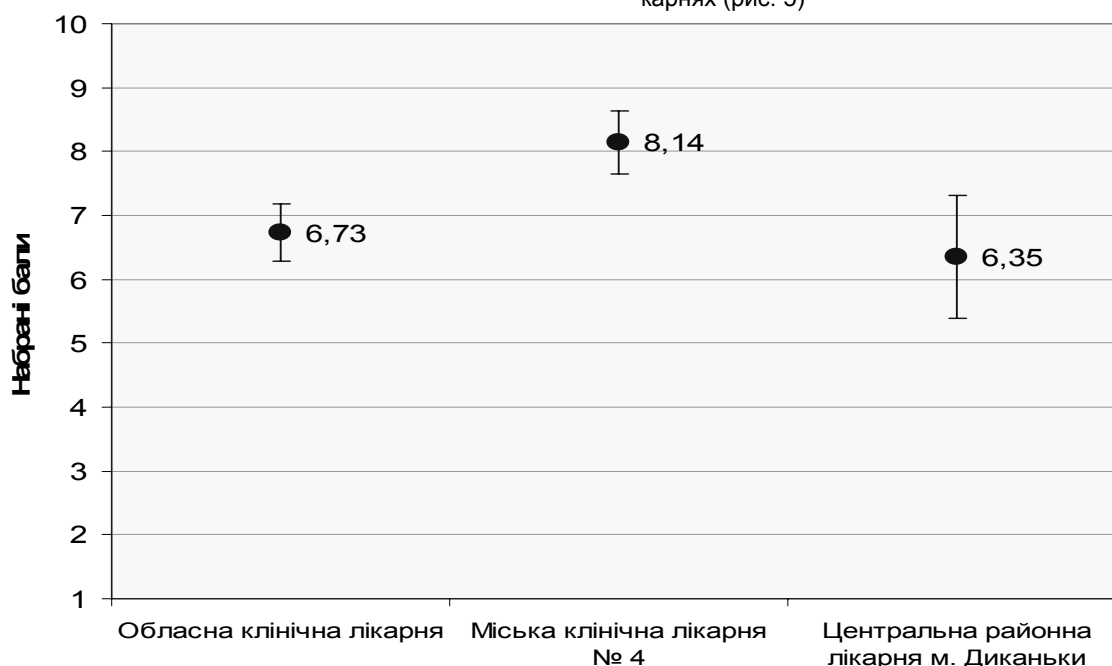


Рис.5. Організація виробничого процесу в лікарнях (бали)

Результати дослідження, які відображені на рисунку 5 вказують на достатньо високу можливість у медичних працівників вільного вибору методів роботи в МКЛ №4 м. Полтави (8,14) і більш низький в ОКЛ (6,73) та Диканській ЦРЛ (6,35), що вказує на високий рівень авторитаризму керівництва цих лікарень.

У той же час можна говорити про надзвичайно велике навантаження на медичних працівників з одного боку та нерациональну організацію виробничого процесу з іншого. Це підтверджується тим, що у медичних працівників постійно не вистачає часу на вико-

нання поставлених задач: ОКЛ — 4,04; МКЛ №4 м. Полтави — 4,04; Диканська ЦРЛ — 4,26. Важливим в організації роботи медичного персоналу є їх визнання керівництвом за добре виконану роботу. Отримані результати у розрізі лікарень мають значні відмінності від 4,17 у Диканській ЦРЛ до 7,96 у МКЛ №4 м. Полтави.

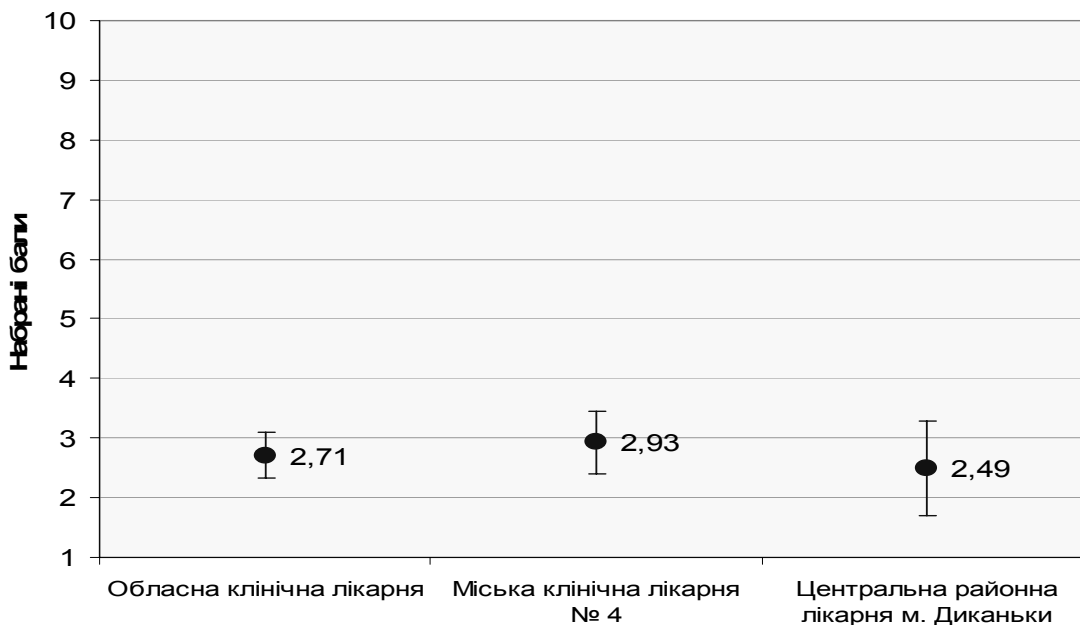
І на кінець у цьому розділі аналізувалися дані щодо можливості медичними працівниками реалізувати свої знання та навички і рівень їх задоволеності заробітною платою (рис. 6).



*Рис. 6. Можливість реалізувати свої знання та навички (бали)*

За результатами дослідження встановлено, що більшість медичних працівників мають можливість реалізувати свої знання та навички. Отримані дані показують рівень реалізації даного питання в ОКЛ — 8,06, в МКЛ №4 м. Полтави — 9,02 та у Диканській ЦРЛ — 7,42

бали. А рівень задоволеності медичних працівників оплатою праці встановлений, навпаки, надзвичайно низький — в ОКЛ — 2,71; в МКЛ — 2,93 та у Диканській ЦРЛ — 2,49. (рис.7).



*Рис. 7. Задоволення рівнем оплати.*



Додатково було проведено аналіз для пошуку статистично достовірних відмінностей між кількістю балів, що їх виставили для кожного запитання респонденти різних категорій. Нижче в таблиці 2 наводиться

лише перелік категорій респондентів для яких було виявлено статистично достовірні відмінності в оцінці запитань (без деталізації, в чому саме полягає відмінність).

Таблиця 2  
Відмінності в оцінці запитань розділу «Робота» різними категоріями

Запитання	Характеристики респондентів				
	За статтю	За віком	За стажем роботи у лікарні	За стажем роботи за спеціальністю	За посадою / професією
Чи працюєте Ви в змінах між 7 вечора та 7 ранку?			++	++	++
Чи доводиться Вам працювати у команді з іншими співробітниками для досягнення певних цілей?					
Чи практикуються у Вас колективні збори, під час яких учасники команди обговорюють ефективність своєї роботи?					
Чи були Ви протягом останніх 12 місяців жертвою фізичного насильства або словесної образи з боку пацієнта або родичів пацієнта?					
Я завжди чітко знаю обсяг своєї роботи.	++				
Мене завжди інформують про те, наскільки добре я виконую свою роботу.			+		+
Зі мною завжди радяться щодо змін, які можуть вплинути на мою роботу.					
В мене постійно не вистачає часу, щоб виконати всю роботу повністю.					++
Відносини між співробітниками в колективі, як правило, досить напружені.			+		
Скоріше за все, я постараюся змінити роботу на протязі наступних 12 місяців.	++				+
Визнання від керівництва за добре виконану роботу.	+				
Підтримка від мого безпосереднього керівника.			+		
Підтримка від моїх колег в робочому колективі.	++		++		
Свобода у виборі методів роботи.					
Відповідальність, яка на мене покладена.	++		+		+
Можливість реалізувати мої знання на навички.	++	++	++	++	
Рівень оплати.					

Дані, що наведені в табл. 2 вказують на достовірні статистичні відмінності в оцінці різних позицій, які відносяться до розділу «Робота» різними категоріями респондентів. Найбільші відмінності в оцінці встановлені за статтю, стажем роботи в лікарні та за професією/посадою.

Наступним кроком дослідження було статистичне опрацювання та аналіз результатів дослідження за розділом соціологічного дослідження «лікарня».

Вивчалось питання наскільки доступним є спілкування рядових медичних працівників з керівництвом лікарні та залучення керівництвом медичних працівників до прийняття важливих рішень розвитку ЛПЗ (рис. 8).



Рис. 8. Залучення керівництвом співробітників для прийняття важливих для лікарні рішень (бали)

Отримані та відображені на рисунку 8 дані вказують на низький рівень залучення співробітників до рішення актуальних проблем ЛПЗ. Це підтверджується результатом статистичної обробки відповідей респондентів: ОКЛ – 5,26; МКЛ – 6,25; Диканська ЦРЛ – 3,54. При цьому значно більша частка респондентів відмічає, що спілкування між керівництвом ЛПЗ і рядовими співробітниками налагоджено ефективно: ОКЛ – 5,83; МКЛ №4 – 7,89; Диканська ЦРЛ – 4,49.

У цілому, аналізуючи рівень співробітництва, у вирішенні актуальних задач ЛПЗ, між керівництвом і співробітниками можна констатувати його як низький і самий низький у ЦРЛ.

Важливим в організації лікувально-діагностичного процесу є рівень співпраці структурних підрозділів ЛПЗ. За даними опитування співпраця структурних підрозділів є актуальною для рішення питань в усіх ЛПЗ (рис. 9).

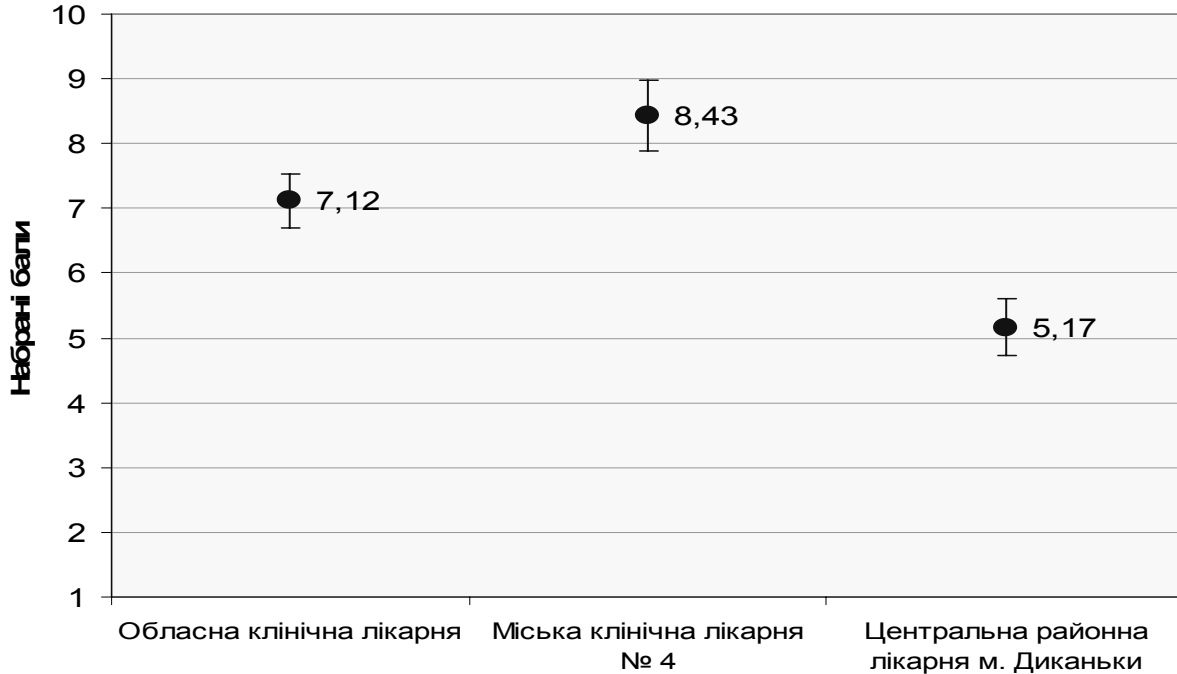


Рис. 9 Рівень співпраці структурних підрозділів ЛПЗ (бали)

Наведені на рисунку 9 дані вказують, що краще налагоджена співпраця між структурними підрозділами в МКЛ №4 м. Полтави (8,43) та ОКЛ (7,12). Недостатньо організована взаємодія структурних підрозділів у Диканській ЦРЛ (5,17).

У створенні позитивного психологічного мікроклімату в медичному колективі важливу роль відіграють відносини між співробітниками в колективі та відношення до працівників керівництва ЛПЗ (рис.10).

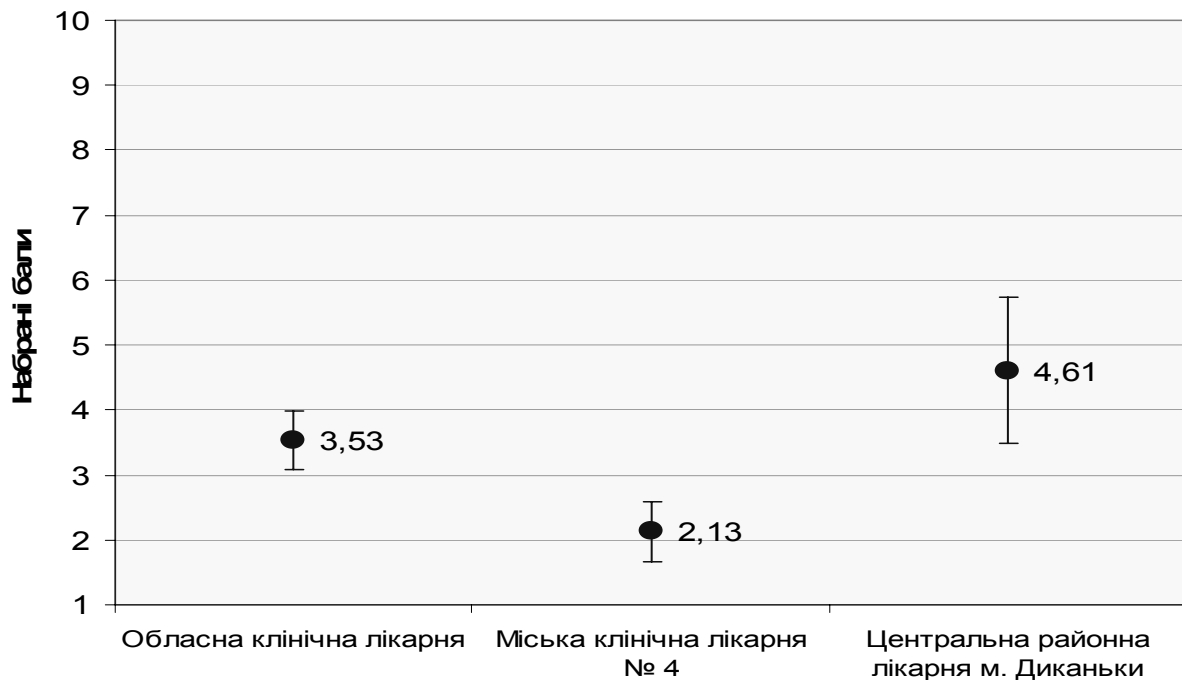


Рис.10. Характеристика відносин в медичному колективі (бали)

Наведені на рис. 10 дані вказують на високий рівень напружених відносин в Диканській ЦРЛ (4,61) та ОКЛ (3,53 бали) і більш низький в МКЛ №4 м.Полтави (2,13).

Логічним, враховуючи попередні результати, є відповіді респондентів щодо дискримінації з боку керівництва ЛПЗ. За результатами відповідей респондентів найвищий рівень дискримінації з боку керівництва відчувають медичні працівники ОКЛ (3,98), а найнижчий – медпрацівники МКЛ №4 м. Полтави (2,45) при рівні дискримінації керівництва ЛПЗ по відношенню до медичних працівників в Диканській ЦРЛ (3,92 бали).

Далі вивчалися та аналізувалися результати дослідження розділу «Відношення до помилок». Отримані дані щодо діяльності керівництва лікарні в плані зменшення медичних помилок вказують, що в ОКЛ співробітників інформують про помилки, що були допущені іншими під час роботи (7,69), при цьому за допущені помилки суворо карають (7,13), респонденти рахують, що до співробітників, які припустили помилок відносяться справедливо (6,86) і керівництво робить все можливе, щоб помилки в майбутньому не траплялися. В МКЛ № 4 м. Полтави співробітників про помилки інших інформують (9,11), допустивши помилки карають суворо за вищим рівнем ніж в ОКЛ (7,69), справедливо ставляться медичних працівників, які допустили помилки (8,39), що все робиться для недопущення помилок респонденти оцінили найбільш високо – 9,41 балів. У Диканській ЦРЛ робота з цього напрямку поставлена найгірше; співробітників інформують про помилки інших (5,41), суворо карають осіб, які допустили помилки (5,54), справедливо ставляться до вказаних працівників (5,11) та робиться все для не повторення помилок (6,68).

У кінці дослідження було вивчено лояльність ставлення медичних працівників до лікарні. Результати дослідження, які характеризувалися можливістю вибору місця роботи продемонстрували найбільш лояльне ставлення до своєї лікарні медичних працівників ОКЛ (8,48) і низьку лояльність працівників Диканської ЦРЛ – 5,35 бали.

### Висновки

Результати соціологічних досліджень серед медичних працівників щодо їх оцінки організації лікувально-діагностичного процесу в закладах охорони здоров'я різних рівнів надання медичної допомоги Полтавської області виявили ряд організаційних недоліків які можуть бути усунені прийняттям управлінських рішень та підвищенням рівня процесу управління закладами охорони здоров'я.

### Література

1. Нагорна А.М., Степаненко А.В., Морозов А.М. Проблеми якості в охороні здоров'я: Монографія.-Кам'янець-Подільський:Абетка-НОВА, 2002. – 384с.
2. Скоромец Н.М., Чернова Т.В., Ефимов П.В., Бородинна З.И., результати анкетирования пациентов врача общей практики//Здравоохранение Рос. Федерации. – 1997. - №3. – С.20-21.
3. Дмитриев В.И., Никольский А.В. Социологические исследования в здравоохранении ВНИИМИ. Серия: Обзоры по важнейшим вопросам медицины. – Вып.2. – М., 184. – 67 с.
4. Шляпентох В.Е. Проблемы достоверности статистической информации в социологических исследованиях.- М.: Статистика, 1973. – 144с.
5. Лехан В.М., Стратегія розвитку системи охорони здоров'я: український вимір/ В.М.Лехан, Г.О.Слабкий, М.В.Шевченко. – К., 2009. – 50 с.
6. Щорічна доповідь про результати діяльності системи охорони здоров'я в Україні. 2008 рік // під ред. В. М. Князевича. – К., 2009. – 384 с.

### Summary

#### ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT PROCESS MANAGEMENT BY MEDICAL PERSONNEL IN MEDICAL AND PROPHYLACTIC INSTITUTIONS

Lysak V.P.

Key words: medical diagnostic process, medical and prophylactic institutions

The article features the results of the sociological survey among medical personnel concerning their assessment of diagnostic and treatment process management in public health service institutions of different levels of medical attendance in Poltava region. The results of the survey among medical personnel revealed a number of organizational disadvantages which can be eliminated by virtue of adequate administrative decision-making and constant upgrading of public health service institutions management.

Ministry of Public Health of Ukraine

*Матеріал надійшов до редакції 09.12.2010 р.*

© Рамусь М.О.  
УДК 378.147(477)

## ДЕЯКІ ПРОБЛЕМИ ВИЩОЇ ОСВІТИ В АСПЕКТІ ВПРОВАДЖЕННЯ БОЛОНСЬКОГО ПРОЦЕСУ В УКРАЇНІ

Рамусь М.О.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*В данній статті изложена суть Болонской декларации, проблемы интеграции Болонской реформы в систему образования высшей школы в Украине, пути ее реализации, а также раскрыты сильные и слабые стороны реформирования. Особое внимание уделено внедрению этой системы в Украине по примеру стран Европы, оценки эффективности научного процесса и подготовки квалифицированных кадров. В статье акцентируется внимание на том, что проведение структурных реформ в высшей школе и разработка новых государственных стандартов в соответствии с Европейским пространством высшего образования вызвали нарушение стабильности в системе образования Украины. Многие негативные последствия внедрения Болонской системы определяются отдельными случаями непонимания сущности реформ, отсутствием творческого подхода к процессу внедрения Европейских стандартов высшего образования. Из всего изложенного можно сделать вывод: определяющим фактором результативности внедрения Болонского процесса в систему высшей школы Украины является не только использование лучших образцов современного европейского образования, но и сохранение достижений и традиций национальной высшей школы.*

Ключевые слова: Болонская декларация, высшее образование, кредитно-модульная система, учебный процесс, рынок труда.

У 1999 році 29 країн Європи в місті Болонья офіційно задекларували і розпочали процес об'єднання чотирьох тисяч європейських вищих навчальних закладів, де навчаються більше 12 мільйонів студентів, в єдиний освітній простір. Сьогодні більше 40 країн, в тому числі й Україна (з 2005 року), беруть участь у так званому Болонському процесі, головним завданням якого є приведення вищої освіти в європейських країнах до єдиних стандартів і критеріїв.

2010 рік є важливою датою в історії Болонського процесу: формально саме він має стати роком формування Єдиного європейського простору вищої освіти. Це означатиме зняття бар'єрів для вільного руху знань, а разом із цим також його носіїв – студентів, дослідників, здобутих кваліфікацій – від однієї європейської країни до іншої.

Зміни, що відбуваються в європейському освітньому просторі, дають великий шанс нашим студентам, викладачам та науковцям не залишитися на узбіччі глобалізаційних процесів, які на початок ХХІ століття охопили практично всі сфери діяльності людини. Але успішно здолати посталі перед нами виклики ми зможемо лише за умови глибокого переконання у правильності поставлених завдань, яке має базуватися на їхньому розумінні та внутрішньому сприйнятті.

За роки діяльності єдиного європейського освітнього простору стало зрозумілим, що Болонський процес – це передусім процес, який розвивається і реалізовується за відповідними законами. Незмінною залишається лише ціль, а завдання, пріоритети, акценти, визначення можуть з часом змінюватися. Так, в оригіналі Болонської Декларації записано, що для забезпечення стандартизації після закінчення першого циклу навчання студенти отримують диплом бакалавра, а після другого – магістра (назви дипломів подано в дужках) [1]. Бакалавр – це спеціаліст, який може працювати за спеціальністю або продовжити навчання шляхом переходу на другий рівень – магістратуру. Ступінь магістра передбачає наявність більш глибоких фундаментальних знань студента і орієнтує його на наукову кар'єру. Такий двоохрівневий поділ

вищої освіти не знайшов підтримки в багатьох країнах, які мають свої традиційні назви документів про освіту [8]. Так, у Віденському технічному університеті зберігається традиційна (майже 190 років) назва випусника другого рівня – «дипломований інженер», а не «магістр інженерії» за нормативами Болонської декларації. У таких провідних європейських університетах, як Політехніка Варшавська та Королівський технологічний університет Стокгольма питання про зміну назв кваліфікацій не порушувалося. На даний час в «болонських» документах йдеться лише про цикли підготовки. Творчий підхід до матеріалів Болонської декларації спостерігається і в вищих медичних навчальних закладах. Уведення диплому бакалавра (3-4 роки навчання) викликало різкий спротив, оскільки кваліфікація такого фахівця не дозволила б йому посісти місце на відповідному ринку праці. Вирішенням такої проблеми стало запровадження поняття інтегрованого магістра (без проміжного диплому) та визначення переліку напрямів, яких це стосується [2].

Запровадження «європейських стандартів» переліків напрямів та спеціальностей, на думку багатьох провідних працівників вищої школи, заподіяло українській вищій освіті немалу шкоду. Протягом 2001-2008 років проводилися внутрішні структурні реформи під нову систему, розроблялись державні стандарти, нові варіанти переліку бакалавратів були темою численних конференцій та дискусій, що в значній мірі порушувало стабільність в системі вищої освіти. «Болонські» експерти, аналізуючи перед Бергеном систему вищої освіти в Україні, недоліком вважали занадто велику кількість спеціальностей, а особливо – процедуру їхнього затвердження законодавчими актами.

Дискусія про долю кваліфікації «спеціаліст» триває і сьогодні. Більшість фахівців розуміють, що і традиції ринку праці, і специфіка певних спеціальностей схиляють до того, що така кваліфікація, без сумніву, має право на продовження існування [3].

Як висновок, слід зазначити що при входженні в єдиний європейський освітнянський простір важливо зберегти кращі здобутки національної освіти, оскільки



будь-яка уніфікація призводить до втрати традицій, зниження якості, зменшення конкурентноздатності, що в принципі, суперечить самій суті Болонського процесу.

Європейський простір вищої освіти передбачає в якості основи своєї реалізації використання певного інструментарію – Європейську кредитно-трансферну систему (ECTS), Додаток до диплому, Європейські стандарти забезпечення якості, Європейську мережу кваліфікацій, що має забезпечити прозорість і зрозумілість навчального процесу, документів про освіту та гарантування якісної підготовки студентів. Все інше – компетенція вищих навчальних закладів та національних органів управління освітою [1].

Певні проблеми та непорозуміння виникають в ході введення кредитно-модульної системи організації навчального процесу відповідно до ECTS. Модуль, за тлумачним словником рідко вживаних слів (госарієм), є синонімом навчальної дисципліни, а кредит – одиницею виміру трудомісткості модуля, яка включає певну кількість засвоєних понять, зв'язків між ними, напрацьовані навички, тобто загальний об'єм знань та вмінь, включаючи самостійну роботу студента і складання ним підсумкових іспитів. Деякі навчальні заклади почали трактувати модуль як часовий відрізок (семестр ділиться на два модулі) або як частину дисципліни - «змістовий модуль», який оцінюється незалежно і семестрову оцінку стало можливим отримати без складання іспиту. Все це прямо суперечить ECTS, яку дійсно рекомендує Болонський процес. Сама система кредитів розглядається як засіб підвищення мобільності студентів при переході з однієї навчальної програми на іншу, як засіб реформування навчальних програм, а також як засіб передачі кредитів вищим навчальним закладам інших країн. Завдяки накопичувальній системі кредитів студент може вступити в університет однієї країни, а закінчити його в іншій; змінити в процесі навчання університет чи вибрану спеціальність; закінчити навчання на певному етапі, одержавши ступінь бакалавра чи магістра, продовжити навчання у зручний для себе період життя [4].

Сформування Єдиного європейського простору вищої освіти, яке є головною метою Болонської реформи, формально має відбутися 2010 року, але нині, незважаючи на кінець 2010 року в календарі, це залишається для України далекою реальністю. Слід відмітити, що українські дипломи сьогодні широко визнаються в Європі: з українським магістерським дипломом здебільшого можна вступити до аспірантури (докторантури) європейського ВНЗ, а з дипломом кандидата наук – отримати постдокторське місце. Болонський процес має надати змогу студентам та дослідникам, що отримали свої дипломи в інших європейських країнах, легко визнавати їх в Україні, але в реальності таке визнання є дуже обмеженим, не кажучи вже про визнання періодів навчання (семестрів, освітніх років тощо). Український студент, що отримав ступінь в ЄС, чи провчився там кілька семестрів, або ж захистив там докторську дисертацію, має проходити в Україні довгу, бюрократизовану процедуру «нострифікації», здебільшого невідому в Європі. Багато представників української наукової еліти вважають, що полегшення визнання європейських дипломів та періодів навчання в Україні зрушить з місця тільки тоді, коли компетенцію такого визнання передадуть

безпосередньо вищим навчальним закладам. Це дозволить легше та природніше повертати до себе студентів і дослідників після того, як вони закінчили освітні чи дослідницькі програми в Європі. А це, в свою чергу, поліпшуватиме якість українського академічного середовища та ринку праці в цілому, водночас перешкоджаючи відтоку освічених людей до інших країн [5,6].

Останній знаковий документ Болонського процесу – Львівське комюніке, яке було ухвалене на зустрічі представників країн-учасниць, України в тому числі, що відбулася 28-29 квітня 2009 року в Бельгії. В якій мірі відповідають принципи, висловлені в цьому свіжому документі Болонського процесу, реаліям освіти в Україні? Як твердить комюніке, неодмінною умовою успішного функціонування вищих освітніх закладів є принципи «інституційної автономії, академічної свободи та соціальної справедливості». На жаль, жоден з цих головних принципів європейської освіти та Болонського процесу в Україні не втілений. Досі бракує інституційної автономії та академічної свободи, бо держава продовжує контролювати зміст навчальних планів на бакалаврському та магістерському рівнях, крім того, вона монополізувала присудження наукових ступенів та вчених звань на пост-магістерському рівні. Контроль за змістом навчальних планів та самої стратегії освіти є безпрецедентним явищем у межах європейського освітнього простору. Вища освіта в Німеччині, Франції та Британії понад кілька століть живе за принципами свободи викладання та свободи навчання (Гумбольдтова система вищої освіти). Принцип університетської автономії та академічної свободи означає, що саме ВНЗ та його викладацький склад мають ексклюзивне право на визначення змісту освіти, присудження академічних ступенів та наукових звань.

Втім, деякі позитивні зрушення у непростій справі автономії ВНЗ та інтеграції освіти і дослідницької діяльності в Україні були зроблені: наприкінці липня 2009 року статус автономних дослідницьких університетів отримали шість українських вищих навчальних закладів – Національний університет «Києво-Могилянська академія», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Львівський національний університет імені Івана Франка, Харківська юридична академія імені Ярослава Мудрого, Національний університет «Львівська політехніка», Національний університет «Острозька академія». Згідно з проектом Положення про дослідницький університет та Критеріями діяльності дослідницького університету провідні університети України, що посідають чільні місця в національних рейтингах, отримали «розширені» права у порівнянні зі «звичайними» ВНЗ: право визнавати закордонні дипломи, право підвищувати заробітні плати своїм працівникам та зменшувати нормативи співвідношення чисельності студентів, аспірантів у розрахунку на одного штатного викладача. На жаль, більшість цих нововведень залишається на папері: окрім «статусу», немає фактів визнання закордонних дипломів університетами, ані підвищення заробітної плати, ані зменшення навантаження на викладачів [3,7].

Одним із суттєвих принципів Львівського комюніке є принцип ціложиттєвого навчання – ідеї, за якою європейські держави мають створити умови для здобуття нових знань та навичок як до школи, так і після

закінчення ВНЗ. У сьогоднішньому світі постійно змінюваний ринок праці може вимагати від людини пристосування до нових умов існування. Впровадження програм ціложиттєвого навчання може надати громадянам можливість залишатися на рівні сучасних знань та особистої професійної компетентності. Певний прототип такого навчання існував у нашій країні іще за радянських часів і втілювався у системі «підвищення кваліфікації» професійних кадрів. Але ця система не зовсім відповідає викликам сучасності, які пов'язані з регулярною реструктуризацією ринків праці та з масштабною втратою робочих місць. Крім того, за роки незалежності більшість надбань радянської системи було втрачено, потік актуальної інформації та нових навичок суттєво зріс. Ситуація може змінитися на краще за рахунок демонополізації та диверсифікації джерел освіти, а також за рахунок залучення недержавних організацій до програм тренінгів та підвищення кваліфікації з різних професійних сфер [4,6].

Не підлягає сумніву, що теперішні процеси реформування вітчизняної освіти матимуть як позитивні, так і негативні наслідки. Однак, інтегруючись до Болонської системи, ми маємо уникати двох крайностей. Маємо оберегатися від механічного імітування формальної складової Болонської реформи без розуміння її духу і принципів. Мусимо також остерігатися сліпої критики Болонської системи: на противагу поширеним стереотипам, Болонський вільний рух знань є не загрозою втрати українських освітніх традицій, а шансом для української освіти та дослідницької сфери за-

явити про себе в світі, тому слід зберегти кращі здобутки національної освіти в Єдиному європейському освітньому просторі.

### Література

1. Болонський процес: Нормативно-правові документи / Укладачі: З.І. Тимошенко, І.Г. Оніщенко, А.М. Грехов, Ю.І. Палеха. – К.: Вид-во Європ. ун-ту, 2004. – 102 с.
2. Базова практично орієнтована підготовка лікаря загальної практики в галузі медицини права в аспекті Болонської системи / В.М. Лісовий, В.А. Капустник, В.О. Коробчанський, М.П. Воронцов // Медична освіта. – 2009. - № 3. – С. 8-12.
3. Зазондра Л.М. Упровадження принципів Болонського процесу в післядипломну освіту – один із напрямків інтеграції до Європейської вищої освіти / Л.М. Зазондра // Сімейна медицина. – 2009. - № 1. - С. 6-7.
4. Колесник Ю.М. На шляху до європейського освітнього простору / Ю.М. Колесник, Ю.М. Нерянов // Медична освіта. – 2009. - № 2. – С. 44-46.
5. Мачерет Є.Л. Регулювання системи медичної освіти / Є.Л. Мачерет, Н.К. Мурашко, Г.М. Чуприна // Сімейна медицина. – 2010. № 1. – С. 46-47.
6. Розділ 2. Проблеми додипломної та післядипломної підготовки лікарів-педіатрів: матеріали V конгресу педіатрів України (15-17 жовтня 2008 р., Київ) «Сучасні проблеми клінічної педіатрії» // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. - № 4. – С. 23-25.
7. Роль педагогічного спілкування в системі медичної освіти згідно з контекстом Болонського процесу / В.П. Пішак, Н.І. Зорій, В.П. Польовий, С.П. Польова // Медична освіта. – 2009. - № 2. – С. 58-60.
8. Кліщ Г.І. Спільні та відмінні риси впровадження болонського процесу в Австрії та Україні / Г.І. Кліщ, А.М. Пришляк // Медична освіта. – 2009. - № 3. – С. 33-36.

### Summary

#### SOME PROBLEMS OF HIGHER EDUCATION IN THE ASPECT OF BOLOGNA PROCESS IN UKRAINE

Ramus M.O.

Key words The Bologna Declaration of higher education, credit-modular system, the learning process, the labor market.

The article discusses the essence of Bologna Declaration, the problems of integration of Bologna reform in higher education system of Ukraine is stated, the ways of its realization, as well as the strengths and weaknesses of reforming. Special attention is given to the introduction of this system in Ukraine on the model of the European countries, in point of the academic efficiency assessment and training of competent personnel. The article emphasizes that performance of structural reforms in higher educational establishments and development of new state standards according to the European community of higher education have caused stability infringement in the education system of Ukraine. Many negative consequences of Bologna system implementation are defined by separate cases of misunderstanding of essence of the reforms, absence of the creative approach to the process of the European standards introduction. It is relevant to draw the following conclusion: the determining effectiveness factor of Bologna process introduction into the system of higher education of Ukraine is not only the application of the best patterns of modern European formation, but also implies the maintenance of achievements and traditions of the national higher school.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava.

*Матеріал надійшов до редакції 4.10.2010 р.*

## ІНТЕГРАТИВНА МОРФОЛОГІЯ

© Ольховський В.О.

УДК: 616-089.844-545

### ОСОБЛИВОСТІ КРОВОПОСТАЧАННЯ М'ЯКИХ ТКАНИН ГОЛОВИ ТА ШИЇ

Ольховський В.О.

Харківський Національний медичний університет, м. Харків

*В клинической практике восстановление утраченных тканей головы и шеи представляет большую проблему для хирургов и, в первую очередь, поиски наиболее рациональных донорских регионов. Дефекты тканей на голове и, особенно, на лице, представляют достаточно сложную функциональную и косметическую проблему. Учитывая проведенные топографоанатомические исследования терминальных веток наружной сонной артерии нами были предложены лоскуты для пластики субтотальных дефектов уха, латерального края глазницы и крыла носа, а также верхней губы. Основные параметры, которые характеризуют ход терминальных веток наружной сонной артерии зависят от формы головы.*

Ключевые слова: наружная сонная артерия, задняя ушная артерия, верхнечелюстная артерия, мягкие ткани головы.

У клінічній практиці відновлення втрачених тканин голови і шиї становить велику проблему для пластичних хірургів і, насамперед, пошуки найбільш раціональних донорських тканин [1, 4, 8].

Застосування артерیزованих клаптів і трансплантатів для заміщення великих дефектів тканин внесло революційний вклад у розвиток щелепно-лицевої хірургії [2, 5]. Дефекти тканин на голові і, особливо, на обличчі, становлять досить складну функціональну і косметичну проблему самі по собі, а використання місцево-пластичних операцій, що приносять додаткову травму свідомо нераціонально по медичних і соціальних показаннях [3, 6, 7].

Наші дослідження були присвячені розробці нових видів артерیزованих трансплантатів з голови, у зоні розгалуження задньої вушної і верхньощелепної артерії для заміщення дефектів тканин і втрачених органів на обличчі.

#### Матеріали та методи дослідження

Нами було проведено 56 топографо-анатомічних досліджень на 28 трупах і 48 клінічних спостережень при проведенні пластичних реконструктивно-відновлювальних і косметичних операцій з використанням артеризованих клаптів із зон, які кровообезпечуються досліджуваними артеріями. Анатомічна інформація, отримана при підйомі і мобілізації цих клаптів також включена в дане дослідження.

У ході топографо-анатомічних досліджень використовувалися наступні методи: пошарове анатомічне препарування, ін'єкції туші і свинцевого сурику, наповнення зовнішньої сонної артерії пластмасами, що самотвердіють, контрастна рентгенографія.

#### Результати та їх обговорення

Нами встановлено, що рівень відходження задньої вушної артерії щодо точки роздвоєння загальної сонної артерії має досить великі коливання і залежить від форми голови. У числових значеннях ця відстань більше всього в доліхоцефалів, менше в мезоцефалів і найменше в брахіцефалів.

Постійна шило-соскоподібна гілка фіксує задню вушну артерію в напрямку шило-соскоподібного отвору. Тут задня вушна артерія знаходиться в тісному контакті з лицьовим нервом на відстані декількох міліметрів. Перетинання шило-соскоподібної гілки є ключовою точкою в цьому виділенні, що приводить до подовження артеріальної ніжки і дозволяє прийняти їй менш звивистий хід. Це той момент, коли може бути ушкоджена задня вушна артерія. Шило-соскоподібна артерія входить в отвір і проходить уздовж лицьового нерва, забезпечуючи кров'ю барабану порожнину антрума і напівкругних каналів. У цій борозенці задня вушна артерія лежить дуже глибоко на окісті соскоподібного відростка й охрястю слухового проходу. Безпосередньо над цією борозенкою від її відходить потилична гілка, що проходить латерально поперек передньої частини соскоподібного відростка, потім повертає назад над прикріпленням грудино-ключично-соскоподібного м'яза для кровопостачання скальпа за вухом, потиличного черевця лобово-потиличного м'яза. Вона анастомозує з потиличною артерією. Цю гілку можна пальпувати, коли вона перетинає сосцевидний відросток над прикріпленням грудино-ключично-соскоподібного м'яза.

Артерія піднімається до заднього вушного м'яза і розгалужується на черепній основі вуха. Деякі з цих гілок простромлюють хрящ, а інші обгинають його для кровопостачання його бічної поверхні. У нашому дослідженні 19 з 28 трупів мали вушну гілку, що продовжувалася нагору до скроневої області.

Нами встановлено, що задня вушна артерія в 9 % випадків відходить не від зовнішньої сонної артерії, а є гілкою потиличної артерії. Як правило, вушна гілка при цьому має дуже маленький діаметр (особливо в брахіцефалів). У цьому випадку використовувати завушний шматок практично неможливо.

У 20 трупів чітко простежувалася вушна гілка задньої вушної артерії, що піднімалася нагору до скроневої області переходячи на скроневу фасцію. У скроневої області вона розгалужувалася на велику капіля-

рну мережу, анастомозирую з гілками поверхневої скроневої артерії.

На основі отриманих даних був розроблений і застосований у клініці артерізований заушний шматок із включенням у живильну ніжку однієї з гілок задньої вушної артерії.

Верхньощелепна артерія як одна з двох кінцевих гілок зовнішньої сонної артерії має досить велику ділянку свого поширення, складний хід і значну кількість живильних гілок.

Верхньощелепна артерія відходить від зовнішньої сонної артерії на рівні шийки суглобного відростка нижньої щелепи на 3 - 5 мм нижче від нижньощелепної вирізки, причому в доліхоцефалів ця відстань має менші значення, у брахіцефалів набуває максимальних значень (5 мм). Початковий відділ артерії під нижньощелепним суглобом покритий привушною слиною залозою і розташовується поверхнево відносно основно-нижньощелепної зв'язки; потім артерія проходить косо вперед, поверхневіше і медіальніше підскроневої ямки, поверхневіше або глибше латерального крилоподібного м'яза. Кінцевий відділ верхньощелепної артерії іде наперед, угору, медіальніше криловерхньощелепної щилини і досягає крилопіднебінної ямки, де ділиться на кінцеві гілки. Таким чином, розрізняють три відділи артерії - нижньощелепний, крилоподібний і крилопіднебінний.

Унаслідок проведених нами топографо-анатомічних досліджень установлено, що індивідуальні відмінності зовнішньої будови верхньощелепної артерії в більшості випадків пов'язані з формою голови.

Крім того, було встановлено, що відстань від біфуркації загальної сонної артерії до початкового відділу верхньощелепної артерії досить варіабельна і досягає найбільших розмірів в осіб з доліхоцефальною формою, найменших - в осіб з брахіцефальною формою. В осіб з мезоцефальною формою ця величина має середні значення.

Хід верхньощелепної артерії варіабельний і свідчить про її адаптацію до навколишніх тканин. Найчастіше артерія має S-подібну форму (34.5% випадків), рідше - вона зігнута опуклістю донизу (20.7% випадків). Лише в 6.9% випадків хід артерії прямолінійний. За даними нашого дослідження було встановлено, що в 37.9% випадків форма артерії комбінована.

Взаємовідношення верхньощелепної артерії і гілок нижньощелепного нерва - язикового і нижнього луночкового нервів - становлять практичний інтерес для хірургів-стоматологів, онкологів та пластичних хірургів при втручаннях на глибокій ділянці обличчя, зокрема, при видаленні верхньої або нижньої щелепи з приводу злоякісних пухлин. При розташуванні артерії на внутрішній поверхні латерального крилоподібного м'яза в процесі дослідження були визначені шість типів цих взаємовідношень. Перший, найпоширеніший тип (50% випадків) характеризується розташуванням верхньощелепної артерії назовні від гілок нижньощелепного нерва. При іншому типі (19.4% випадків) ар-

терія проходити досередини від гілок нижньощелепного нерва. При третьому типі верхньощелепна артерія проходить між гілками нижньощелепного нерва - досередини від нижнього луночкового і назовні від язикового нервів (13.9%). Проходження артерії через петлю нижнього луночкового нерва і по зовнішньому краї язикового нерва властиве четвертому типу (8.3% випадків). При п'ятому типі верхньощелепна артерія розташовується назовні від стовбура нижньощелепного нерва до його поділу на гілки (5.6% випадків). Шостий варіант, який зустрічається найрідше (2.8% випадків), характеризується глибоким розміщенням артерії - досередини не лише від гілок нижньощелепного нерва, а і від крилоподібно-остистої зв'язки.

Нами також були вивчені взаємовідношення стовбура лицьового нерва і початкового відділу верхньощелепної артерії. Внаслідок проведеного дослідження встановлені три варіанти цих утворень: верхньощелепна артерія розташовується вище стовбура лицеві нерви, нище стовбура або на одному рівні.

### Висновки

З огляду на проведені топографо-анатомічні дослідження термінальних гілок зовнішньої сонної артерії нами був запропонований клаптик для пластики субтотальних дефектів вуха, латерального краю очниці і крила носа, а також верхньої губи. Основні параметри, що характеризують хід термінальних гілок зовнішньої сонної артерії (місце і кут відходження, діаметр, напрямок ходу артеріального стовбура і т.д.) залежать від форми голови.

### Література

1. Буланкина И.А. Совершенствование способов диагностики, оценки границ повреждения структур кожи при различных видах воспаления / И.А. Буланкина, В.Ю.Лебединский // Морфология. – 2002. – Т. 121, № 2-3, – С. 27-28.
2. Григорян С.С. Биомеханика и некоторые общие вопросы биологии / С.С. Григорян, С.А. Регирер // Проблемы биомеханики : III Всесоюзная конференция по проблемам биомеханики : Мат. конф. – Рига. 1983. – С. 6-7.
3. Гурьянов А.С. Применение аллосухожильного шовного материала при пластических операциях на лице : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / А.С. Гурьянов. – С-Пб., 1993. – 17 с.
4. Каган И. И. Соединительнотканые структуры органов в аспекте микрохирургии / И.И. Каган // Морфология. – 2002. – Т. 121, № 2-3, –С. 60-61.
5. Мулдашев Э.Р. Регенеративная хирургия на основе трансплантационных технологий аллоплант / Э.Р. Мулдашев, С.А. Муслимов, Р.Т. Нигматуллин // Морфология – 2002. – Т. 121, № 2-3, – С. 109-110.
6. Нигматуллин Р.Т., Габбасов А.Г., Кийко М.Ю. и др. Лицо человека: аспекты хирургической и функциональной анатомии / Р.Т. Нигматуллин, А.Г. Габбасов, М.Ю. Кийко // Морфология. – 2002. – Т. 121, №2-3. – С. 113-117.
7. Ali-Salaam P. Persing Anatomy of the Caucasian alar groove / P. Ali-Salaam, M. Kashgarian, J. Davila // Plast. Reconstr. Surg. – 2002. – V. 110, №1. – P. 261-266.
8. Jelks G.W. Medial canthal reconstruction using a medially based upper eyelid myocutaneous flap / G.W. Jelks, P.M. Glat, E.B. Jelks, M.T. Longaker // Plast. Reconstr. Surg. – 2002. – V. 110, № 7. – P. 1636-1643.

### Summary

#### THE FEATURES OF HEAD AND NECK SOFT TISSUES BLOOD CIRCULATION

Olkhovsky V. O.

Key words: external carotid artery, posterior auricular artery, internal maxillary artery, soft tissues of head.

The renewal of lost head and neck tissues, and first of all the search of the most rational donor regions, - constitutes a significant problem for surgeons in clinical practice. The deficiencies of head tissues, and especially the deficiencies on face, present both functional and cosmetic challenge. Taking into account the performed topographical and anatomical researches of terminal branches of external carotid artery, we have offered flaps for plastic reconstruction of subtotal defects of the ear, orbital edge and the wing of nose, as well as the upper lip. The basic parameters which characterize the motion of external carotid artery terminal branches depend on the form of head.

Ministry of Public Health of Ukraine

Kharkiv National medical university, Kharkiv

*Матеріал надійшов до редакції 4.10.2010 р.*



## До відома авторів

З метою дотримання міжнародних правил оформлення, авторам рекомендується ознайомитися з "Єдиними вимогами до рукописів для біомедичних журналів" на [www.icmie.org](http://www.icmie.org).

1. Статті публікуються українською, російською або англійською мовою.  
2. До статті додається акт експертної комісії про відсутність конфіденційної інформації та направлення установи. В направленні засвідчується, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

3. Авторський оригінал складається з двох примірників: – тексту (стаття 15 стор., огляд – 20 стор., коротке повідомлення – 7 стор.);

- списку літератури (статті до 20, огляди до 50, короткі повідомлення – до 15 джерел);
- таблиць;
- малюнків (не більше 4);
- підписів до рисунків;
- рефератів українською, російською та англійською мовами орієнтовно 250 слів, що складаються з обґрунтування, мети, матеріалів та методів, результатів, висновків.

4. На першій сторінці зазначаються:

- 1) шифр УДК;
- 2) прізвища авторів, ініціали, наукові ступені та звання;
- 3) назва статті;
- 4) установи, де працюють автори, місто;
- 5) ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті.

На останній сторінці тексту власноручні підписи всіх авторів: прізвище, ім'я та по-батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, домашній) автора, з яким редакція має спілкуватися. Підписами автори також засвідчують, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

Вступ повинен відображати стан проблеми та встановлювати мету дослідження.

5. Текст друкується шрифтом не менше 2,8 мм на білому папері насиченим кольором через два інтервали на одній сторінці аркуша формату А4 (210×297 мм), поля з усіх боків по 20 мм. При підготовці тексту на комп'ютері крім роздрукованого матеріалу **потрібно надавати компакт-диск**, при цьому текст статті повинен бути в форматі **Microsoft WORD**. Це значно прискорить проходження статті в редакції.

6. Всі величини приводяться в одиницях СІ.

7. На звороті рисунків олівцем ставлять їхні порядкові номери, прізвище першого автора скорочена назва статті; на мікрофото – його верх і низ. У рукопису на лівому полі сторінок вказують місця таблиць, які друкуються на окремих аркушах і рисунків.

8. Список літератури оформлюється на окремих сторінках без скорочень. Автори подаються за абеткою, спочатку кирилицею, потім латиницею. Посилання в тексті зазначаються цифрами **у квадратних дужках**.

Порядок оформлення: для монографій – прізвище, ініціали, назва книги, місце видання, видавництво, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщують статтю.

9. Редакція залишає за собою право на наукове і літературне редагування статті.

### Додаток до правил оформлення статей

Рекомендовано міжнародним комітетом з науки про лабораторних тварин та підтримано ВОЗ

Необхідно подавати наступну інформацію:

- вид тварин;
- генетичний статус: лінія (згідно правил стандартного позначення ліній лабораторних тварин) – медико-біологіческих исследований. – М., 1983. – С. 13-18;
- категорія лабораторних тварин або їх мікробіологічний статус – Э.Х.Абдрашипова, Т.И.Зайцев, Т.П.Комаров и др. Стандартизация лабораторных животных по состоянию здоровья. //Панималогия. – 1993. – №1. С. 7-12.;
- масу або вік тварин на початку експерименту, краще обидва показники;
- карантин або тривалість періоду акліматизації під час перевезення тварин на великі відстані;
- Утримання тварин під час експерименту (параметри мікроклімату, температура, вологість, об'єм повітря, світловий режим, тип клітин, тип підстилки);
- відповідність нормативів утримання тварин загальноприйнятими (Європейська конвенція по захисту хребтових тварин, що використовуються з експериментально або іншою метою. – Страсбург, 1986);
- годування (ГОСТ або фабрична маркировка корму, режиму надання їжі та води);
- джерело набуття тварин та наявність сертифікату якості тварин;
- кількість тварин. Описати всі процедури, які виконуються на тварині протягом часу, дози препаратів, що вводилися, хірургічні втручання та інші дії, що можуть спричинити тварині біль, а також відмітити використання при цьому методів анестезії.

При проведенні експерименту науковці повинні керуватися принципами гуманного відношення до лабораторних тварин, що використовуються в дослідках.

## Information for authors

### The Medical and Ecological Problem

In order to comply with the international regulations, the authors are strongly encouraged to consult the "Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals" at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

Review, original and case-reports in Russian, Ukrainian or English are considered for publication in the quarterly *The Medical and Ecological Problem*. The original papers are peer-reviewed. Usually editorial staff chooses two readers who review papers during two weeks. The manuscript with review is sent to authors and after being corrected is delivered to editorial office to final acceptance.

However all review articles are accepted by Editor-in-Chief after taking advice of Editorial Board. A complete manuscript on floppy disc and two print-out copies should be submitted to the journal editor. The editor reserves the right to alter and correct the manuscript considered for publication in a way that will not change its overall value. Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to authors for correction. By submitting a paper to the editor, authors thereby confirm the original form of the papers, which means that the copyright or any other rights of property of the third party are not violated nor the paper has been previously published or submitted for publication elsewhere and "We declare we do not workup on animals". After publishing the paper, the authors transfer the copyright to *Editorial Office*. Additionally manuscript must include the clause: "We declare that during research there were all patient's principles observed due to Helsinki Convention". In the case of reprints from other journals the authors are obliged to warrant permission from respective editors. Manuscript in both Russian, Ukrainian and English should be prepared in an electronic form. *Title of the paper* in Russian, Ukrainian and English should be concise, it should not exceed 120 characters. A subtitle is acceptable. The title, is to be followed by names of authors, including first names, and affiliations. Main author and address for correspondence should be provided. It is indeed necessary to follow the guidelines on the title length.

*Summary* should be prepared in Russian, Ukrainian and English and not exceed 250 words. It must be structured within introduction, aim, material and methods, results and conclusion parts.

*Key words* provided in both Russian, Ukrainian and English should not exceed 7 in number.

*The paper* itself should be written in a concise and clear way; neither medical nor scientific slang words or phrases can be accepted. The text of original papers should be divided into paragraphs, including materials and methods, results and discussion. Latin names, as microorganisms and foreign words should be written in italics.

*Abbreviations, symbols and units.* Only common abbreviations may be left unexplained. Less known abbreviations and symbols must be explained when used for the first time in the manuscript. No abbreviations are acceptable in the title. SI units are recommended; however, also other generally used units (l, min., h, C, Da, cal) are accepted.

*Figures (drawings, photographs)* should be numbered. Figure captions should be printed on a separate page. If figures are taken from published sources, the author must get appropriate editor's approval to publish them. Acknowledgment should be given at the end of the caption for such a figure. Color figures can be included for publication, however, in each case this should be agreed with the editor. Drawings should be prepared using tools available in word processors, in *Excel* or specialist editors. Figures drawn professionally in black India ink on white paper are also acceptable. Photographs must be of high quality. *Tables* should be on separate sheets, numbered consecutively and headed by a concise title. Put explanatory material in footnotes. Figures are adjuncts to the text and should not repeat material presented therein. *References* should be quoted subsequently in the text in square brackets [1,2]. Unpublished data can be referred to providing the source of information in brackets in the text. Each reference should include: Author's name and initial(s). Article name. Title. Abbreviated name of journal. Year; Volume: pages.

