



# МЕДИЦИНА

## СЬОГОДНІ І ЗАВТРА

### № 1 (78), 2018

#### Медицина сьогодні і завтра

Науково-практичний журнал  
Періодичність видання – 4 рази на рік  
Заснований у вересні 1998 р.

**Засновник, редакція та видавець –  
Харківський національний  
медичний університет**

Свідоцтво про державну реєстрацію  
друкованого засобу ЗМІ  
КВ № 16433-4905ПР від 21.01.10  
Журнал віднесено до наукових фахових  
видань України в галузі медичних наук  
(додаток 10 до наказу Міністерства освіти  
і науки України від 12.05.15 № 528)

Редактор *Л.В. Степаненко*  
Комп'ютерне верстання *Л.К. Сокол*

#### Адреса редакції та видавця:

61022, Харків, пр. Науки, 4  
Тел. (057) 707-73-00  
e-mail: *ekm.msz.kharkiv@ukr.net*

Свідоцтво про внесення до Державного  
реєстру суб'єктів видавничої справи  
ДК № 3242 від 18.07.08

Номер рекомендовано до друку  
Вченою радою ХНМУ  
(протокол № 3 від 22.03.18)

Підписано до друку 23.03.18  
Ум. друк. арк. 5,12  
Обл.-вид. арк. 6,57  
Формат 60×84 1/8. Папір офс. Друк. офс.  
Тираж 500 пр. Зам. № 19-33692.

Надруковано у редакційно-видавничому  
відділі ХНМУ

#### Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

**Перший заступник головного редактора**  
*В.А. Капустник*

**Заступники головного редактора:**  
*В.В. Бойко, Л.В. Журавльова,  
В.В. М'ясоєдов, Ю.В. Одинець*

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

#### Редакційна колегія

*І.В. Завгородній, С.В. Кузнецов, В.А. Огнев,  
Р.С. Назарян, О.В. Ніколаєва, В.М. Синайко,  
І.В. Сорокіна, І.А. Тарабан, І.О. Тучкіна*

#### Редакційна рада

*Ю.Г. Антипкін (Київ), О.Я. Бабак (Харків),  
С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург,  
Російська Федерація), О.М. Біловол (Харків),  
П.В. Волошин (Харків), М.П. Воронцов (Харків),  
О.Я. Гречанина (Харків), В.М. Ждан (Полтава),  
Н.І. Жернакова (Белгород, Російська Федерація),  
О.М. Ковальова (Харків), М.О. Корж (Харків),  
В.О. Коробчанський (Харків), П.Г. Кравчун (Харків),  
О.Є. Лоскутов (Дніпро), В.І. Лупальцов (Харків),  
В.Д. Марковський (Харків), В.В. Ніконов (Харків),  
В.О. Ольховський (Харків), М.І. Пилипенко (Харків),  
М.Г. Проданчук (Київ),  
Даніела Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія)*

Видання індексується в *Google Scholar*

Електронні копії статей, що публікуються, надсилаються до Національної бібліотеки  
ім. В. Вернадського для відкритого доступу в режимі online.

## ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE
<i>Гаргин В.В., Абовян К.К., Литвиненко М.В.</i> Трансформація слизистої оболочки моче- вого пузыря	<i>Gargin V.V., Abovyan K.K., Lytvynenko M.V.</i> Transformation of the mucous membrane of the bladder 4
<i>Кузнецова М.А.</i> Влияние высококалорийного питания самок крыс во время беременности на морфофункциональное состояние печени их потомства	<i>Kuznetsova M.O.</i> The impact of hypercaloric nutrition of female rats during pregnancy on the morphofunctional state of the liver in their offspring 9
<i>Ніколаєва О.В., Сіренко В.А., Павлова О.О.</i> Стан окислювально-антиоксидантного го- меостазу в підшлунковій залозі і сироватці крові щурят, які зазнали хронічного гес- таційного стресу	<i>Nikolayeva O.V., Sirenko V.A., Pavlova Ye.A.</i> Condition of oxidative and antioxidative ho- meostasis in the pancreas and the blood of the infant rats which received the chronic gestational stress 18
<i>Письменна О.Т.</i> Активність деяких фермен- тів гліколізу в м'яких тканинах порожнини рота в потомства щурів, що отримували незбалансовану дієту протягом вагітності	<i>Pysmenna O.T.</i> The activity of certain glycoly- sis enzymes in the soft tissues of the oral cavi- ty in the offspring of rats fed an unbalanced diet during pregnancy 26
<i>Потапов С.М., Марковський В.Д., Галата Д.І.</i> Питання сучасної класифікації, терміноло- гії та стадіювання герміогенних пухлин яєчок	<i>Potapov S.N., Markovsky V.D., Galata D.I.</i> Questions of modern classification, terminology and staging of hermiogenous egg tumors 32
ТЕРАПІЯ	THERAPY
<i>Гасанов Ю.Ч., Бондар Т.М., Ченчік Т.О.</i> Прогностичні аспекти успішності засто- сування метопрололу сукцинату в лікуванні пацієнтів з хронічною серцевою недостат- ністю на тлі ожиріння	<i>Gasanov Ju.Ch., Bondar T.M., Chenchik T.O.</i> Prognostic aspects of the success of metoprolol succinate in the treatment of patients with chro- nic heart failure on the background of obesity 37
<i>Дереш Н.В.</i> МСКТ і МРТ у ранній діагнос- тиці туберкульозного спондиліту	<i>Deresh N.V.</i> MSCT and MRI in the early diag- nosis of tuberculous spondylitis 45
МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ	MEDICAL INFLUENZING STATES
<i>Кучерявченко В.В., Волкова Ю.В., Шарлай К.Ю., Лісова Г.В., Белєвцова Я.С.</i> Організація про- цесу діагностики та обґрунтування крите- рів оцінки функціонального стану серцево- судинної системи при травматичній хворобі у хворих з підвищеним індексом маси тіла	<i>Kucheryavchenko V.V., Volkova Yu.V., Shar- lai K.Yu., Lisova G.V., Bielievtsova I.S.</i> Organi- zation of the process of diagnosis and substanti- ation of criteria for evaluating the functional state of the cardiovascular system in traumatic illness in patients with elevated body mass index 50

---

**Строєнко К.С.** Кортизол як маркер стресу й показник когнітивних розладів у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда

**Stroienko K.S.** Cortisol as a stress marker and cognitive disorders indicator in patients with acute myocardial infarction 58

#### ГІНЕКОЛОГІЯ

**Орлова В.В.** Стан про/антиоксидантної системи в репродуктивному тракті жінок з трубно-перитонеальним безпліддям

#### GYNECOLOGY

**Orlova V.V.** Oxidative stress biomarkers in reproductive tract of women with tubo-peritoneal infertility 65

#### ОНКОЛОГІЯ

**Киркилевский С.И., Машуков А.А., Орел Н.А., Биленко А.А., Згура А.Н., Рациборский Д.В., Максимовский В.Е., Рыбин А.И., Бошкова В.В.** Наблюдение больных раком желудка с различными качественными и количественными нарушениями генотипа

#### ONCOLOGY

**Kirkilevskiy S.I., Mashukov A.A., Orel N.A., Bilenko A.A., Zgura A.N., Ratsiborskiy D.V., Maksimovskiy V.Ye., Rybin A.I., Boshkova V.V.** Observation of patients with gastric cancer with various qualitative and quantitative disorders of the genotype 72

## ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616-091.816:616.62-002.289:616.62-006.5

**В.В. Гаргин, К.К. Абовян, М.В. Литвиненко\****Харьковский национальный медицинский университет**\*Одесский национальный медицинский университет***ТРАНСФОРМАЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

В ряде случаев возникают трудности в интерпретации преднеопластических процессов слизистой мочевого пузыря и их значения. В связи с этим нами изучен секционный материал женщин, страдавших алкоголизмом, которые не обращались за медицинской помощью по поводу патологии мочеполовой системы. Установлено, что из 13 случаев только в 4 можно говорить о том, что мочевого пузыря имеет неизменное строение, в 6 случаях наблюдается реактивная плоскоклеточная уротелиальная гиперплазия, в 2 – дисплазия слизистой, в 1 случае – лейкоплакия. Группа состояний, относящихся к трансформации слизистой оболочки мочевого пузыря, является морфологически и генетически гетерогенной. Угроза прогрессирования в злокачественный процесс требует адекватного менеджмента таких больных.

**Ключевые слова:** мочевого пузыря, слизистая оболочка, дисплазия, лейкоплакия.

**Введение**

Всемирной организацией здравоохранения в Морфологическую классификацию изменений слизистой оболочки мочевого пузыря были включены эпителиальные аномалии и метаплазии, а также дисплазии и карциномы *in situ* [1]. Повреждения подразделяются на две основные группы: доброкачественные (преднеопластические) и неинвазивные неопластические поражения уротелия. Каждое из этих состояний определяется строгими морфологическими критериями для предоставления более точной информации для урологов и онкологов при выборе тактики ведения пациентов [2]. При этом в ряде случаев возникают трудности в интерпретации преднеопластических процессов и их значения.

Лейкоплакия слизистой оболочки мочевого пузыря – это гистологическое изменение, предрасполагающее к возможному высокому риску развития карциномы на фоне длительного воздействия хронического раздражителя. Несмотря на то что лейкоплакия описа-

на достаточно давно, особенно у женщин, исследования последних лет по этой проблеме практически отсутствуют и на сегодняшний день данная проблема остается малоизученной [3].

Этиология трансформации слизистой оболочки мочевого пузыря в настоящее время точно не известна. В частности, большинство авторов связывают изменения мочевого пузыря с длительным раздражением слизистой оболочки [4, 5]; при этом считается, что инфекционный процесс является основным раздражающим фактором. Довольно часто трансформации слизистой оболочки мочевого пузыря встречаются у женщин, страдающих хроническим циститом, вызванным урогенитальными инфекциями (*Ch. trachomatis*, *U. urealiticum*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, *Candida albicans*). Кроме того, к факторам развития плоскоклеточной метаплазии относят гормональный дисбаланс. Однако достаточно часто сведений, касающихся предшествующего анамнеза, у боль-

© В.В. Гаргин, К.К. Абовян, М.В. Литвиненко, 2018

ных с трансформацией слизистой оболочки мочевого пузыря получить не удастся.

**Целью** данной работы явилось установление морфологических особенностей преднеопластических поражений слизистой оболочки мочевого пузыря.

#### **Материал и методы**

Нами был отобран материал лиц, которые не обращались за медицинской помощью по поводу патологии мочеполовой системы. Так, были изучены мочевые пузыри 13 ранее описанных [6] случаев цервикальной неопластической трансформации – 5 случаев инвазивной карциномы и 8 случаев цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia), которые были выявлены во время вскрытия тел женщин, страдавших хроническим алкоголизмом и умерших от цирроза печени. Возраст женщин колебался от 24 до 46 лет и составлял в среднем ( $32,70 \pm 4,81$ ) года. Была сформирована сравнительная группа из 10 женщин того же возраста. Табакокурение, применение оральных контрацептивов, возраст первого полового акта, соматическая патология, связанная или не связанная с употреблением алкоголя, количество беременностей не учитывались.

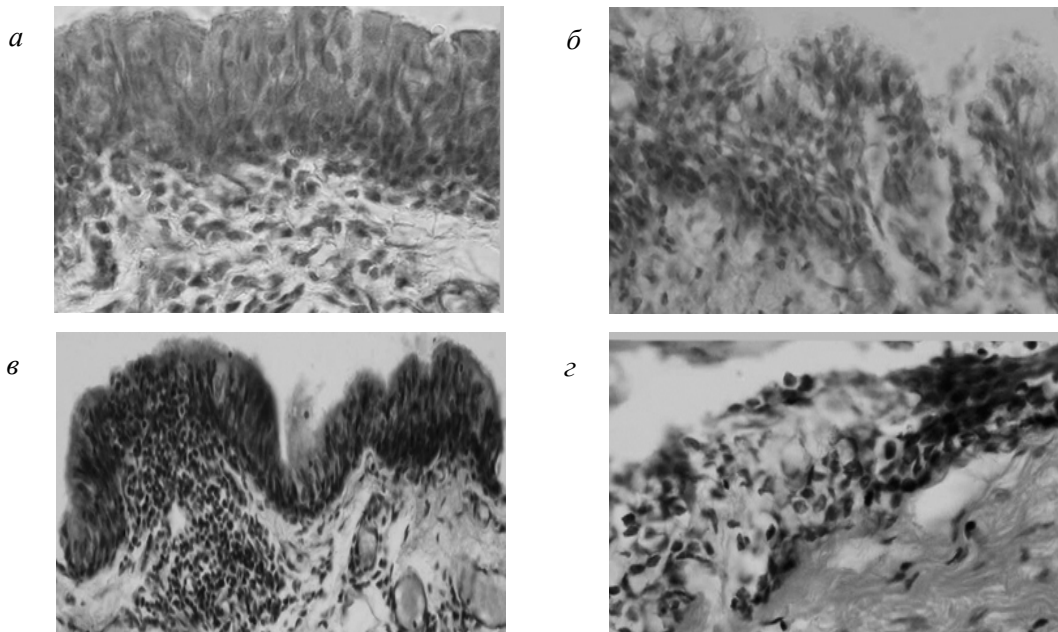
Срезы, изготовленные из ткани, фиксированной в формалине, после стандартной парафиновой проводки окрашивали гематоксилином и эозином и изучали под микроскопом.

#### **Результаты**

При гистологическом исследовании слизистой оболочки мочевого пузыря у всех женщин исследуемой группы определяется выраженный отек, признаки десквамации эпителия, появление эрозий с различной степенью повреждения слоев слизистой (рисунок). Отмечается расширение межклеточных промежутков, вакуолизация цитоплазмы, пролиферация клеток базального слоя, воспалительная инфильтрация слизистой с наличием лимфоцитов, нейтрофилов на фоне склеротических изменений собственной пластинки слизистой. В одном случае (женщина 46 лет) в эпителии выявляется диффузная плоскоклеточная метаплазия с выраженным кератозом.

В мышечной оболочке наблюдается появление участков послынного расположения миоцитов, признаков гипертрофии миоцитов и интерстициального отека. Часть мышечных клеток в состоянии белковой дистрофии.

Данные анализа архитектуры и клеточного строения слизистой по примеру ранее описан-



Слизистая мочевого пузыря: *а* – диффузная воспалительная инфильтрация слизистой; *б* – десквамация эпителия на фоне реактивной гиперплазии; *в* – очаговая воспалительная инфильтрация слизистой с наличием лимфоцитов, умеренно выраженный отек, пролиферация клеток базального слоя; *г* – наличие эрозий, расширение межклеточных промежутков, вакуолизация цитоплазмы эпителиоцитов, склероз собственной пластинки слизистой

ликованных работ [7] свидетельствуют о том, что только в 4 случаях можно говорить о неизменном строении мочевого пузыря (таблица),

о том, что изменения слизистой оболочки мочевого пузыря, которые можно рассматривать как предраковые, следует ожидать значи-

*Выявленные особенности архитектуры и клеточного строения слизистой оболочки мочевого пузыря*

Характеристика	Количество случаев
Количество слоев	
4–7	4
незначительное утолщение	2
10 и больше	7
Клеточная организация	
созревание от базального к поверхностному слою	11
нарушение созревания в базальном слое	2
Размер ядра	
небольшой	11
вариабельный	2
Форма ядра	
округлая или овальная	10
вариабельная	3
Ядерный хроматин	
уплощенный	10
грубый	3
Митозы	
отсутствуют	11
вариабельные	2
Зонтичные клетки	
присутствуют	13

в 6 случаях наблюдается реактивная плоскоклеточная уротелиальная гиперплазия (*flat urothelial hyperplasia*), в 2 случаях – дисплазия слизистой оболочки. Один описанный выше случай с выраженным кератозом следует рассматривать как лейкоплакию мочевого пузыря согласно данным [8]. Случаев реактивной атипии или атипии неясного значения в нашем исследовании не выявлено.

В целом для случаев плоскоклеточной уротелиальной гиперплазии в нашей работе основными гистологическими признаками можно считать существенное утолщение уротелия, сохранение нормального созревания от базальных до поверхностных слоев, отсутствие цитологической атипии и митозов. Случай выраженного кератоза следует рассматривать как лейкоплакию. В обоих случаях выявленной нами дисплазии наблюдается утрата ядерной полярности, увеличение ядер, четкое выделение ядрышек, нарушение строения ядерной мембраны и ядерная гиперхроматизация.

#### Обсуждение

Таким образом, с одной стороны, результаты нашей работы могут свидетельствовать

тально чаще, чем указывается об этом в литературных данных. При этом известно, что большинство случаев уротелиальной гиперплазии обнаруживается случайно при проведении цистоскопии [7].

С другой стороны, разнообразие патологических процессов мочевого пузыря может лежать в основе того, что неопластические поражения мочевого пузыря являются морфологически и генетически гетерогенными. Так, плоскоклеточные уротелиальные поражения включают в себя спектр морфологических изменений от реактивной атипии до карциномы *in situ* [7, 9]. Дифференцирование этих поражений важно, потому что клинический результат различен при разных состояниях. Так, атипия неясного значения и реактивные уротелиальные изменения для практических целей могут рассматриваться как единое целое, потому что ни у одного из них, как представляется, нет преднеопластического потенциала [7].

В то же время такое достаточно редкое состояние, как лейкоплакия (патологический процесс слизистых оболочек, который харак-

теризується плоскоклітковою метаплазією с ороговінням і формуванням типових бляшок), достатньо однонаправлено віднесено к предраковим станам. В 18–28 % випадків спостерігається її трансформація в плоскоклітковий рак [10]. При цьому частота малигнізації зростає з тривалістю перебігу захворювання [8]. Частіше зустрічається в області шийки сечового міхура і сечовипускного трикутника, рідше – в області тіла сечового міхура. Звичайно осередки метаплазії представлені білуватими-сірими або жовтуватими бляшками, чітко відмежованими демаркаційною зоною від незмінної слизової оболонки. Метаплазія епітелію супроводжується руйнуванням муцинового шару і десквамацією клітин, а також набуттям власної пластинки і вазодилатацією [11]. Зустрічається різної ступені підслизистий фіброз. Мікроскопічно виявляється метаплазія перехідного епітелію в багатоварштовий плоский с різною ступенню ороговіння.

Клінічна картина описаних станів звичайно представлена болювими і дизуричними синдромами, пов'язаними з «гіперреактивним сечовим міхуром» [5, 11]. Пошкоджені ділянки сечового міхура не здатні к адаптивній перебудові при фізіологічному наповненні сечового міхура, що приво-

дить к дифузії компонентів сечі в інтерстиції. Пацієнти можуть скаржитися на частіше, болюче сечовипускання, відчуття дискомфорту в надлобковій області, утримання сечі і гематурію [12, 13]. Особливістю матеріалу, представленого в нашому дослідженні, є відсутність прижиттєвої діагностики патологічних змін сечового міхура, що може бути пояснено соціальним статусом досліджуваних хворих і інтерпретацією даних аналізу сечі к зв'язку з патологією слизової оболонки сечового міхура. При цьому виявлені у досліджуваних нами жінок неопластичні зміни в шийці матки, ймовірно всі, патогенетично не пов'язані з трансформацією слизової оболонки сечового міхура.

#### Висновок

Група станів, пов'язаних з трансформацією слизової оболонки сечового міхура, є морфологічно і генетично гетерогенною. Труднощі діагностики плоскокліткової уротеліальної дисплазії, дисплазії і лейкоплакиї слизової оболонки ведуть к наявності неучтенних випадків, які можуть мати місце к значно вищій частоті, враховуючи наявність недиагностованих випадків. При цьому загроза прогресування в злоякісний процес вимагає адекватного менеджменту таких хворих.

#### Список літератури

1. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs / [ed by J. N. Eble, G. Sauter, J. I. Epstein, I. A. Sesterhenn]. – Lyon : IARC Press, 2004. – 299 p.
2. Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder / R. Montironi, A. Lopez-Beltran, M. Scarpelli [et al.] // *Histopathology*. – 2008. – Vol. 53, issue 6. – P. 621–633. – DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03025.x.
3. *Kasianandan A.* Leukoplakia of the bladder: a case report and literature review / A. Kasianandan, K. Kannan // *Int. Urogynecol. J.* – 2012. – Vol. 23, issue 1. – P. 131–133.
4. *Javadpour N.* Leukoplakia of the bladder in females / N. Javadpour, A. A. Hakim, I. M. Bush // *Obstet. Gynec.* – 1970. – Vol. 35, № 4. – P. 519–523.
5. *Mueller S. C.* Urothelial leukoplakia: new aspects of etiology and therapy / S. C. Mueller, J. W. Thueroff, H. J. Rumpelt // *J. Urol.* – 1987. – Vol. 137, № 5. – P. 979–983.
6. Cervical transformation in alcohol abuse patients / M. Lytvynenko, T. Bocharova, N. Zhelezniakova [et al.] // *Georgian Med. News*. – 2017. – № 10 (271). – P. 12–17.
7. Urothelial dysplasia and other flat lesions of the urinary bladder: clinicopathologic and molecular features / K. B. Hodges, A. Lopez-Beltran, D. D. Davidson [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2010. – Vol. 41 (2). – P. 155–162. – DOI: 10.1016/j.humpath.2009.07.002.
8. *Kuruvilla S.* Keratinising squamous metaplasia of the urinary bladder / S. Kuruvilla, B. Ramakrishna, V. Nath // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 1994. – Vol. 37, suppl. 1. – P. S39–40.
9. Morphological and molecular profiles and pathways in bladder neoplasms / A. Lopez-Beltran, L. Cheng, R. Mazzucchelli [et al.] // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28 (5B). – P. 2893–2900.

10. Squamous cell carcinoma presenting 10 years after cystectomy for leukoplakia / B. Goldwasser, A. Linder, I. Magdar [et al.] // J. Urol. – 1984. – Vol. 131. – P. 964–965.
11. *Ahmad I.* Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review / I. Ahmad, R. J. Barnetson, N. S. Krishna // Urol. Int. – 2008. – Vol. 81 (3). – P. 247–251. – DOI: 10.1159/000151398.
12. *Clouston D.* Metaplastic conditions of the bladder / D. Clouston, N. Lawrentschuk // BJU Int. – 2013. – Vol. 112, suppl. 2. – P. 27–31. – DOI: 10.1111/bju.12378.
13. *Gumus E.* Extensive bilateral renal pelvis, ureter and bladder leukoplakia / E. Gumus, B. Yilmaz, C. Miroglu // Int. J. Urol. – 2002. – Vol. 9 (11). – P. 653–655.

***V.V. Gargin, K.K. Abovyan, M.V. Lytvynenko***

#### **ТРАНСФОРМАЦІЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА**

У ряді випадків виникають труднощі в інтерпретації переднеопластичних процесів слизової сечового міхура та їхнього значення. У зв'язку з цим нами вивчено секційний матеріал жінок, які страждали на алкоголізм та не зверталися по медичну допомогу з приводу патології сечостатевої системи. Виявлено морфологічні особливості переднеопластичних уражень слизової сечового міхура. Встановлено, що з 13 випадків лише в 4 можна говорити про те, що сечовий міхур має незмінену будову, у 6 випадках спостерігається реактивна плоскоклітинна уротеліальна гіперплазія, у 2 – дисплазія слизової, у 1 – лейкоплакія. Група станів, що відносяться до трансформації слизової оболонки сечового міхура, є морфологічно й генетично гетерогенною. Загроза прогресування у злочи́сний процес вимагає адекватного менеджменту таких хворих.

**Ключові слова:** сечовий міхур, слизова оболонка, дисплазія, лейкоплакія.

***V.V. Gargin, K.K. Abovyan, M.V. Lytvynenko***

#### **TRANSFORMATION OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE BLADDER**

In some cases, there are difficulties in the interpretation of pre-neoplastic processes of the bladder mucosa and their significance. In this connection we studied the sectional material of women suffering from alcoholism, who did not seek medical care about the pathology of the genitourinary system. The morphological features of pre-neoplastic lesions of the bladder mucosa were identified. It was established that out of 13 cases only in 4 cases it can be detected that the bladder has an unchanged structure, in 6 cases there is reactive flat urothelial hyperplasia, in 2 cases – mucosal dysplasia, in 1 case – leukoplakia. The group of conditions related to the transformation of the mucous membrane of the bladder is morphologically and genetically heterogeneous. The threat of progression to a malignant process requires adequate management of such patients.

**Keywords:** bladder, mucosa, dysplasia, leukoplakia.

*Надійшла 15.03.18*

#### **Відомості про авторів**

*Гаргін Віталій Віталійович* – доктор медичних наук, професор кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61034, м. Харків, вул. Дудінської, буд. 4, кв. 9.

Тел.: +38(099)049-85-57.

E-mail: vitgarg@ukr.net.

ORCID: 0000-0001-8194-4019.

*Абовян Каміла Камівна* – студентка Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61145, м. Харків, вул. Космічна, буд. 24, кв. 24.

Тел.: +38(063)953-59-66.

E-mail: isaweveva@gmail.com.

ORCID: 0000-0003-3976-1301.

*Литвиненко Маріанна Валеріївна* – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Одеського національного медичного університету.

Адреса: 65000, м. Одеса, вул. Ковалевського, буд. 27, кв. 54.

Тел.: +38(066)754-55-26.

E-mail: prozektor777@gmail.com.

ORCID: 0000-0001-9594-3412.



УДК 616.36-008-092.9:613.24

*М.А. Кузнецова*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОГО ПИТАНИЯ САМОК КРЫС ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ИХ ПОТОМСТВА**

Изучено морфофункциональное состояние печени потомства крыс, рожденного от самок, получавших на протяжении беременности несбалансированное питание с избытком жиров и углеводов. Выявлено, что гиперкалорийное питание матери во время беременности не оказывает значительного влияния на морфологию печени потомства. Функциональные изменения печени потомства крыс проявляются диспротеинемией, гиперлипидемией (повышением уровней липопротеидов низкой и очень низкой плотности и триглицеридов) и гипергликемией. Биохимические показатели ткани печени потомства крыс свидетельствуют о нарушении секреции и обратного захвата липидов.  
**Ключевые слова:** *печень, морфология, гомогенат, сыворотка крови, гиперкалорийное питание, беременность.*

### **Введение**

В последнее время заболевания печени стали занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности населения. Так, по данным зарубежных авторов, от 10 до 15 % людей в промышленно развитых странах страдают заболеваниями гепатобилиарной системы [1], а неуклонно растущее количество детей с заболеваниями печени заставляет обратить внимание на факторы риска развития патологии печени и разработку мер профилактики. По статистическим данным последних лет, в странах Европейского Союза одной из наиболее часто встречающихся патологий печени в детском и подростковом возрасте является неалкогольная жировая болезнь печени [2]. В США ее распространенность у детей и подростков составила 9,6 %, при этом отмечено увеличение показателя с возрастом (от 0,7 % в возрасте от 2 до 4 лет до 17,3 % в возрастной группе от 15 до 19 лет) [2, 3]. Второе место в структуре заболеваемости детей занимают ожирение и избыточная масса тела, в странах Европейского Союза избыток массы наблюдается у 20 % детей, в том числе у трети из них – ожирение [4, 5].

В Украине средний показатель распространенности гастроэнтерологических заболеваний среди детей за период с 2005 до 2012 года стабилизировался на уровне 140–150 ‰, а показатель заболеваемости за этот же период – на уровне 50–55 ‰. Зафиксирован стремительный рост функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей начиная с раннего возраста [6]. Таким образом, приведенные статистические данные свидетельствуют об увеличении удельного веса патологии гепатобилиарной системы в структуре заболеваемости детей и обуславливают необходимость изучения механизмов повреждения печени, вызванного действием экзогенных факторов.

Среди многочисленных причин повреждения печени одно из ведущих мест занимают несбалансированное питание с избытком жиров и углеводов в рационе, стресс и низкая физическая активность. Доказано, что нутритивный статус матери во время внутриутробного и младенческого развития ее ребенка влияет на его рост и развитие путем эпигенетического программирования, что отражается на восприимчивости ребенка к факторам

© М.А. Кузнецова, 2018

среды, предопределяющей развитие хронических заболеваний [7–9]. Дети, матери которых имели избыточную массу тела или переждали во время беременности, как правило, при рождении имеют большую массу, а в последующем страдают различными метаболическими нарушениями [10]. Кроме того, установлено, что из-за ожирения и избыточного питания беременной женщины увеличиваются уровни глюкозы и инсулина у плода, вследствие чего увеличиваются синтез лептина и его секреция адипоцитами плода, что, в свою очередь, приводит к еще большему увеличению уровней глюкозы, инсулина и лептина, модулирует метаболический ответ нейронов гипоталамуса с развитием макросомии плода и новорожденного и программирует рост индекса массы тела у потомства [2].

В ряде экспериментальных работ выявлены данные, указывающие на связь нарушений питания матерей во время беременности с повышенным риском развития ишемической болезни, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и ожирения у потомства в зрелом возрасте [11–15].

Особенности влияния алиментарного фактора на морфофункциональное состояние печени потомства, полученного от матерей, находившихся на гиперкалорийном рационе питания, остаются недостаточно изученными.

**Целью** нашего исследования является изучение морфофункционального состояния печени потомства крыс, рожденных от самок, получавших на протяжении беременности несбалансированное питание с избытком жиров и углеводов.

#### **Материал и методы**

Эксперименты проведены на крысах – потомках рандомбредных 13 самок популяции WAG/G Sto. Крысята от 7 самок, получавших во время беременности рациональное питание, составили 1-ю (контрольную) группу; от 6 самок, получавших на протяжении беременности гиперкалорийный рацион, – 2-ю группу. Влияние алиментарного фактора на крыс моделировали с использованием экспериментальной модели, разработанной на кафедре патологической физиологии им. Д.Е. Альперна Харьковского национального медицинского университета [16]. Потомки крыс обеих групп были выведены из эксперимента в разном

возрасте: новорожденные (22 особи); 1-месячные (40 особей); 2-месячные (52 особи). В каждом возрастном периоде 50 % составляли крысы группы контроля. В зависимости от сроков выведения из эксперимента потомки крыс были разделены на подгруппы 1.1, 1.2, 1.3 и 2.1, 2.2, 2.3 соответственно новорожденные, 1- и 2-месячные контрольной и основной групп.

Морфологическое исследование ткани печени проведено согласно общепринятым методикам [17]. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по методу ван Гизона и по методу Маллори. Для оценки эндотелиальной дисфункции печени иммуногистохимическим методом выявляли экспрессию маркеров обмена оксида азота: эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) синтазы оксида азота. Использовали концентрированные поликлональные кроличьи антитела фирмы Thermo scientific (Германия), Nitric Oxide Synthase inducible (iNOS) Rabbit Polyclonal Antibody в разведении 1:100, Nitric Oxide Synthase endothelial (eNOS) Rabbit Polyclonal Antibody в разведении 1:50. В ткани печени изучали фракционный состав липидов: холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) – методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol и содержание гликогена спектрофотометрическим методом по В.Г. Асатиани [18]. В сыворотке крови определяли уровень аланин- и аспаратаминотрансферазы (АлАТ, АсАТ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ), сорбитолдегидрогеназы (СДГ), общего белка и его фракций (альбуминов,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -глобулинов), мочевины и глюкозы спектрофотометрическим методом с помощью наборов реактивов «Филисит Диагностикум» (Днепр, Украина), холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с помощью наборов реактивов фирмы «Ольвекс» (РФ), липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП) расчетным методом [18].

Исследования выполнены с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Из эксперимента животных выводили сразу после рождения, в 1 и 2 месяца с исполь-

зованием высоких концентраций диоксида углерода (CO<sub>2</sub>) с последующей декапитацией. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA-10. Для определения достоверности отличий использовали U-критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

Макроскопически существенных различий ткани печени у потомства, полученного от самок крыс, находившихся на высококалорийном рационе питания во время беременности, и контрольной группы не установлено. Однако микроскопически в ткани печени новорожденных, 1-месячных и 2-месячных крысят от самок, получавших гиперкалорийный рацион, выявлены незначительные отличия от показателя контроля в виде умеренной дисконкомплексации балочно-радиарного строения. В подгруппе новорожденных синусоиды расширены, преимущественно вокруг зоны портальных трактов мелкие очаги экстрамедуллярного кроветворения. Гепатоциты новорожденных имеют светлую зернистую цитоплазму, а у 1- и 2-месячных крысят цитоплазма пеннистая. Кроме того, наблюдается неравномерный пикноз ядер, что свидетельствует об умеренном повреждении паренхимы печени во всех подгруппах.

Регенераторную активность печени, отражающую степень повреждения паренхиматозного компонента, оценивали по количеству двуядерных гепатоцитов по отношению к их одноядерным формам. Данный показатель у крысят различных групп составил  $3,01 \pm 0,11$  в контроле,  $3,41 \pm 0,03$  ( $p < 0,05$  при сравнении с контролем) в подгруппе 2.1,  $3,27 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ ) в подгруппе 2.2 и  $3,22 \pm 0,03$  в подгруппе 2.3.

Из полученных данных видно, что у новорожденных и 1-месячных крыс отмечается достоверное относительно небольшое увеличение количества двуядерных форм гепато-

цитов по сравнению с контролем, что указывает на отсутствие выраженного влияния избытка жиров и углеводов в рационе матери на морфологию печени их плодов. Вероятнее всего, печень матери берет на себя основную метаболическую нагрузку и орган плода страдает в наименьшей степени.

Кроме того, степень повреждения паренхимы печени оценивали путем подсчета процентного соотношения элементов стромы и паренхимы печени и вычисления стромально-паренхиматозного индекса (табл. 1). Чем выше стромально-паренхиматозный индекс, тем выше паренхиматозные потери в ткани печени, что, в свою очередь, свидетельствует о снижении функциональной активности печени.

Как видно из данных табл. 1, показатели элементов стромы и паренхимы, а также стромально-паренхиматозный индекс были такими же, как и в контрольной группе. Данный факт подтверждает сделанное ранее заключение о том, что паренхима печени потомства крыс, рожденных от самок, получавших на протяжении беременности высококалорийное питание (с избытком жиров и углеводов), практически не страдает.

При иммуногистохимическом исследовании маркеров эндотелиальной дисфункции установлено минимальное снижение уровня экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота во всех образцах печени потомства крыс основной группы по сравнению с контролем, что свидетельствует о высоких компенсаторных возможностях организма матери, получавшей высококалорийное питание во время беременности, и отсутствии выраженного органического повреждения печени крысят в разных возрастных группах.

Функциональное состояние печени потомства крыс оценивали по данным биохимического анализа компонентов сыворотки крови и гомогенатов печени, результаты которого представлены в табл. 2, 3.

Таблица 1. Структурные элементы печени потомков самок крыс, получавших на протяжении беременности высококалорийное питание ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль	Подгруппа 2.1 (n=11)	Подгруппа 2.2 (n=20)	Подгруппа 2.3 (n=26)
Строма, %	$25,6 \pm 0,7$	$25,9 \pm 0,3$	$25,2 \pm 0,2$	$25,5 \pm 0,6$
Паренхима, %	$74,4 \pm 0,3$	$74,1 \pm 0,7$	$74,8 \pm 0,8$	$74,5 \pm 0,4$
Стромально-паренхиматозный индекс	$0,34 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,01$

Таблиця 2. Біохімічні показателі сироватки крові, характеризуючі функціональне состояние печені крыс-потомків різного віку ( $M \pm m$ )

Показатель	1-місячні крысы		2-місячні крысы	
	контроль (n=20)	підгрупа 2.2 (n=20)	контроль (n=26)	підгрупа 2.3 (n=26)
ГГТ, нмоль/с·л	127,74±2,30	125,20±0,83 <sup>@</sup>	151,96±0,43	196,27±0,65 <sup>#</sup>
СДГ, нмоль/с·л	3,01±0,05	5,11±0,05 <sup>#@</sup>	3,96±0,02	6,38±0,04 <sup>#</sup>
Общий белок, г/л	65,47±0,33	68,51±0,33 <sup>#@</sup>	64,43±0,14	64,37±0,11
Альбумин, %	51,33±0,29	51,50±0,17	53,14±0,25	51,71±0,19
α <sub>1</sub> -глобулін, %	6,72±0,10	5,69±0,10 <sup>#@</sup>	5,33±0,06	5,32±0,06
α <sub>2</sub> -глобулін, %	9,15±0,13	7,17±0,10 <sup>#</sup>	7,34±0,09	6,87±0,10 <sup>#</sup>
β-глобулін, %	10,87±0,10	13,46±0,17 <sup>#</sup>	9,66±0,09	13,52±0,31 <sup>#</sup>
γ-глобулін, %	21,61±0,29	22,15±0,28	24,44±0,27	22,54±0,42 <sup>*</sup>
Холестерин, ммоль/л	3,93±0,05	3,53±0,04 <sup>#@</sup>	5,12±0,02	4,95±0,09
ЛПНП, ммоль/л	1,07±0,03	1,89±0,03 <sup>#</sup>	1,41±0,02	2,11±0,08 <sup>#</sup>
ЛПОНП, ммоль/л	0,270±0,006	0,220±0,004 <sup>#@</sup>	0,490±0,009	0,65±0,01 <sup>#</sup>
ЛПВП, ммоль/л	2,59±0,05	1,42±0,03 <sup>#@</sup>	3,22±0,02	2,18±0,15 <sup>#</sup>
Триглицериди, ммоль/л	0,58±0,02	0,49±0,01 <sup>#@</sup>	1,09±0,02	1,45±0,02 <sup>#</sup>
Індекс атерогенності	0,52±0,02	1,51±0,04 <sup>#</sup>	0,590±0,009	1,42±0,11 <sup>#</sup>
Кетоніві тіла, ммоль/л	1,17±0,02	1,08±0,02 <sup>#@</sup>	2,45±0,02	1,96±0,07 <sup>#</sup>
Глюкоза, ммоль/л	4,06±0,05	4,96±0,07 <sup>#</sup>	3,96±0,03	4,84±0,09 <sup>#</sup>
Мочевина, ммоль/л	5,78±0,16	6,00±0,04	6,10±0,04	6,80±0,28

Примечание. Различия достоверны при сравнении показателя с контролем: <sup>#</sup> p<0,01; <sup>\*</sup> p<0,05; с данными 2-місячних крысят основної групи: <sup>@</sup> p<0,01.

Таблиця 3. Вміст ліпідів і глікогена в гомогенаті печені потомства крыс, мг/г ( $M \pm m$ )

Показатель	Новорожденні		1-місячні крысы		2-місячні крысы	
	контроль (n=11)	підгрупа 2.1 (n=11)	контроль (n=20)	підгрупа 2.2 (n=20)	контроль (n=26)	підгрупа 2.3 (n=26)
Холестерин	0,210±0,007	0,240±0,009 <sup>*</sup> p <sub>1,2</sub> <0,01	0,26±0,02	0,300±0,009 <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <0,01	0,510±0,008	0,54±0,01
Фосфолипиды	18,84±0,31	17,23±0,12 <sup>#</sup> p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> <0,01	17,36±0,77	17,55±0,13 <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <0,01	14,86±0,15	10,54±0,12 <sup>#</sup>
Триглицериды	3,67±0,13	3,76±0,14 p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> <0,01	4,87±0,30	5,10±0,08 <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <0,01	7,64±0,10	8,03±0,04 <sup>#</sup>
НЭЖК	7,65±0,25	6,93±0,12 <sup>*</sup> p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> <0,01	5,70±0,19	7,74±0,08 <sup>#</sup> p <sub>2</sub> <0,01	3,83±0,08	5,76±0,07 <sup>#</sup>
Гликоген	14,50±0,23	14,93±0,11 p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> <0,01	19,62±1,08	19,84±0,13 <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <0,01	15,77±0,14	14,87±0,13 <sup>#</sup>

Примечание. Различия достоверны при сравнении показателя с контролем: <sup>#</sup> p<0,01; <sup>\*</sup> p<0,05; p<sub>1</sub> – достовірність при порівнянні з показателем підгрупи 2.2, p<sub>2</sub> – з показателем підгрупи 2.3.

Как видно из полученных нами данных, в сыворотке крови 1-місячних крысят достоверно повышалась активность органоспецифического «печеночного» фермента – СДГ (на 69,84 %) по сравнению с таковой у животных контрольной группы. В то же время активность другого органоспецифического фермента – ГГТ – практически не отличалась от

показателя у крыс контрольной группы. Эти данные свидетельствуют об умеренно выраженной дестабилизации мембран гепатоцитов.

У 1-місячних крысят підгрупи 2.2 выявлена диспротеинемия, выражающаяся в повышении уровня β-глобулинов на 23,86 % относительно контроля, а также в снижении

уровня  $\alpha_1$ -глобулина на 15,25 % и  $\alpha_2$ -глобулина – на 21,74 % относительно контроля, что, может быть, связано со снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и дефицитом транспортных белков. Учитывая тот факт, что практически все белки крови синтезируются в печени, можно предположить, что выявленные изменения связаны с особенностями функционального состояния печени.

В липидограмме сыворотки крови 1-месячных крысят подгруппы 2.2 выявлено достоверное повышение уровня ЛПНП на 76,49 %, небольшое снижение уровней общего холестерина, ЛПОНП, ЛПВП и триглицеридов (на 10,39; 17,73; 45,21 и 14,79 % соответственно) относительно контроля. По-видимому, снижение уровня общего холестерина связано с уменьшением уровней ЛПВП и ЛПОНП. Холестерин необходим для обновления клеточных мембран, синтеза стероидных гормонов и кальцитриола, а снижение его уровня может привести к нарушениям протекания этих процессов. Кроме того, в сыворотке крови установлено повышение уровня глюкозы на 22,05 % относительно контроля без повышения уровня кетоновых тел (снижены на 8,01 %), что свидетельствует о нарушении толерантности к глюкозе.

В сыворотке крови 2-месячных крысят подгруппы 2.3 выявлены более выраженные, чем у 1-месячных крысят, изменения показателей метаболизма. Установлено повышение активности СДГ на 61,02 % и ГГТ – на 29,26 % ( $p < 0,01$ ). Полученные данные свидетельствуют о дестабилизации мембран гепатоцитов и «утечке» фермента из цитозоля, более выраженной у 2-месячных крысят.

В протеинограмме 2-месячных крысят на фоне уровней общего белка и альбумина, не отличавшихся от таковых в контроле, снижается содержание  $\alpha_2$ -глобулинов на 6,37 %,  $\gamma$ -глобулина – на 7,76 % и повышается уровень  $\beta$ -глобулинов на 40 %, что, может быть, связано с более выраженными, чем у 1-месячных крысят, нарушениями функции печени, а также с изменением состояния иммунной системы.

Липидный спектр сыворотки крови 2-месячных крысят подгруппы 2.3 существенно отличался от такового в других подгруппах. Так, у них выявлено повышение уровня ЛПНП на 49,9 % относительно контроля,

ЛПОНП и триглицеридов – на 32,57 и 32,66 % соответственно, а также достоверное снижение уровней холестерина и ЛПВП на 3,16 и 32,29 % соответственно, что свидетельствует о дислипидемии, связанной с нарушением активности липопротеинлипазы.

Выявлено достоверное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови на 22,1 % без повышения содержания кетоновых тел (их уровень снижен на 21,06 %), что свидетельствует о нарушении толерантности к глюкозе и развитии инсулинорезистентности (без кетогенеза) на момент эксперимента.

Так как крысят получали стандартный рацион вивария, данные изменения в сыворотке крови (протеинограмме и липидограмме) могут быть связаны с процессами эпигенетического программирования метаболических нарушений у потомства, чьи матери получали несбалансированный рацион питания с избытком жиров и углеводов во время беременности.

Объяснением механизмов обнаруженных нарушений липидного обмена являются установленные изменения фракций липидов в гомогенате печени новорожденных, 1- и 2-месячных крысят (табл. 3). У новорожденных подгруппы 2.1 выявлено достоверное повышение уровней холестерина и триглицеридов на 14,3 и 2,45 % соответственно относительно контроля, а также снижение уровней фосфолипидов и НЭЖК на 8,55 и 9,4 % ( $p < 0,01$ ), что, может быть, связано с повышенной секрецией ЛПОНП. Снижение концентрации НЭЖК, вероятно, связано с повышенной их утилизацией из-за активации синтеза триглицеридов и холестерина. Снижение уровня фосфолипидов, вероятно, связано с дефицитом ненасыщенных жирных кислот или метионина либо с повышенной их секрецией в составе ЛПВП. У 1- и 2-месячных крысят подгрупп 2.2 и 2.3 выявлена сходная динамика показателей: повышение уровней холестерина на 16,8 и 5,39 % соответственно, триглицеридов – на 4,2 и 5,1 % ( $p < 0,01$ ) и НЭЖК – на 35,75 и 50,88 % относительно контроля. Данный факт при выявленном повышении уровня ЛПОНП в сыворотке крови свидетельствует об активации процессов синтеза, секреции и депонирования триглицеридов, что может привести к нарушению утилизации гликогена, наиболее выраженному у 2-месячных крысят. Снижение кон-

центрации фосфолипидов на 29,25 % выявлено у 2-месячных крыс (у 1-месячных крыс отмечено лишь незначительное ее повышение), что при снижении уровня ЛПВП в сыворотке крови может свидетельствовать о снижении синтеза фосфолипидов. Обнаруженные изменения в липидном спектре сыворотки крови можно считать фактором риска развития различных метаболических нарушений и жирового гепатоза.

Таким образом, результаты исследования указывают на возможность эпигенетического программирования метаболических расстройств у потомства, полученного от крыс – матерей, находившихся во время беременности на высококалорийном рационе питания с избытком жиров и углеводов. Данные расстройства проявляются развитием дислипидемии (с повышением уровня триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП), повышением уровня глюкозы, что можно расценивать как риск развития СД 2-го типа.

В гомогенате печени крыс выявлено повышение уровня холестерина, триглицеридов и НЭЖК, что может привести к повышенному накоплению липидов в печени. Это частично подтверждается результатами морфологического исследования (умеренной дискомплексацией балочно-радиарного строения, неравномерным пикнозом ядер) и риском развития органической патологии печени.

#### **Выводы**

1. Гиперкалорийное питание матери во время беременности не оказывает значи-

тельного влияния на морфологию печени, проявляющуюся умеренной дискомплексацией балочно-радиарного строения, повышенной регенераторной активностью органа при отсутствии изменений стромально-паренхиматозного индекса в ткани печени, которые при неблагоприятных воздействиях в дальнейшем могут стать причиной развития органической патологии.

2. Показатели маркеров эндотелиальной дисфункции указывают на минимальное снижение уровня экспрессии эндотелиальной синтазы и свидетельствуют об отсутствии выраженного органического повреждения печени крысят в разных возрастных группах.

3. Функциональные изменения печени, выявленные у потомства крыс, получавших гиперкалорийный рацион, проявлялись диспротеинемией, гиперлипидемией (повышен уровень липопротеидов низкой и очень низкой плотности и триглицеридов в сыворотке крови) и повышением уровня глюкозы. Характер изменений свидетельствует о возможном риске развития инсулинорезистентности (сахарного диабета 2-го типа).

4. Биохимические показатели в ткани печени свидетельствуют о нарушении секреции и обратного захвата липидов, проявляющемся повышением уровня общего холестерина, накоплением триглицеридов и неэстерифицированных жирных кислот и снижением уровня фосфолипидов, что может привести к жировому гепатозу и другой органической патологии в будущем.

#### **Список литературы**

1. Дудук Н. И. Холестаз беременных и его последствия для матери и потомства / Н. И. Дудук, С. М. Зиматкин // Журнал ГрГМУ. – 2011. – № 1. – С. 3–6.
2. Неалкогольная жировая болезнь печени – компонент метаболического синдрома в детском и подростковом возрасте / Л. К. Пархоменко, Л. А. Страшок, Е. В. Бузницкая [и др.] // Современная педиатрия. – 2014. – № 2 (58). – С. 107–110.
3. Мищенко Т. В. Ожирение – новая неинфекционная «эпидемия» / Т. В. Мищенко, Л. А. Звенигородская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 11. – С. 9–14.
4. Петеркова В. А. Ожирение в детском возрасте / В. А. Петеркова, О. В. Ремизов // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 17–23.
5. Романцова Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины / Т. И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 5–19.
6. Антипкин Ю. Г. Педиатрия в Украине – стратегические направления сегодня и завтра / Ю. Г. Антипкин // Здоров'я України. – 2014. – № 1–2. – С. 326–327.
7. Martin-Gronert M. S. Mechanisms linking suboptimal early nutrition and increased risk of type 2 diabetes and obesity / M. S. Martin-Gronert // J. Nutr. – 2010. – Vol. 140, № 3. – P. 662–666.

8. Minireview: epigenetic programming of diabetes and obesity: animal models / Y. Seki, L. Williams, P. M. Vuguin, M. J. Charron // *Endocrinology*. – 2012. – Vol. 153, № 3. – P. 1031–1038.
9. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight obesity: a systematic review and meta-analysis / Z. Yu, S. Han, J. Zhu [et al.] // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8, № 4. – e61627.
10. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus / M. M. Hedderston, M. A. Williams, V. L. Holt [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – Vol. 198, № 4. – P. 409. – e1–e7.
11. Значение ожирения в фетальном программировании хронических заболеваний / Н. Б. Чабанова, Т. Н. Василькова, С. И. Магаев, В. А. Полякова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 2. – Режим доступа к журн. : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?Id=26282>.
12. Ковтун О. П. Эпигенетические механизмы внутриутробного программирования заболеваний детей и взрослых / О. П. Ковтун, П. Б. Цивьян // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2009. – № 2. – С. 72–76.
13. Lecoutre S. Maternal nutritional manipulations program adipose tissue dysfunction in offspring / S. Lecoutre, C. Breton // *Front. Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – Article 158.
14. Lee H. S. Impact of maternal diet on the epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood / H. S. Lee // *Nutrients*. – 2015. – № 7 (11). – P. 9492–9507.
15. Masuyama H. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression / H. Masuyama, Y. Hiramatsu // *Endocrinology*. – 2012. – Vol. 153 (6). – P. 2823–2830.
16. Пат. на корисну модель 80979 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання надмірної ваги / Ніколаєва О. В., Ковальцова М. В., Євтушенко Т. Г.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № u42013 01221 ; заявл. 01.02.13 ; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11.
17. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 384 с.
18. Камышников В. С. Методы клинических лабораторных исследований / В. С. Камышников. – М. : Медипресс-информ, 2016. – 736 с.

## References

1. Duduk N.I., Zimatkin S.M. (2011). Holestaz beremennykh i yeho posledstviia dlia materi i potomstva [Cholestasis of pregnant women and its consequences for mother and offspring]. *Zhurnal HrHMU – Journal of Grodno State Medical University*, № 1, pp. 3–6 [in Russian].
2. Parkhomenko L.K., Strashok L.A., Buznitskaia Ye.V., Isakova M.Yu., Zavelia Ye.M., Yeshchenko A.V. (2014). Nealkoholnaia zhirovaia bolezn pecheni – komponent metabolicheskoho sindroma v detskom i podrostkovom vozraste [Non-alcoholic fatty liver disease is a component of the metabolic syndrome in childhood and adolescence]. *Sovremennaia pediatriia – Modern Pediatrics*, № 2 (58), pp. 107–110 [in Russian].
3. Mishchenkova T.V., Zvenihorodskaia L.A. (2011). Ozhireniie – novaia neinfektsionnaia «epidemiia» [Obesity is a new non-infectious «epidemic»]. *Ekspierimentalnaia i klinicheskaia gastroenterologia – Experimental and Clinical Gastroenterology*, № 11, pp. 9–14 [in Russian].
4. Peterkova V.A., Remizov O.V. (2004). Ozhireniie v detskom vozraste [Obesity in childhood]. *Ozhireniie i metabolism – Obesity and Metabolism*, № 1, pp. 17–23 [in Russian].
5. Romantsova T.I. (2011). Epidemiia ozhireniia: ochevidnyie i veroiatnyie prichiny [Epidemic of obesity: obvious and probable causes]. *Ozhireniie i metabolism – Obesity and Metabolism*, № 1, pp. 5–19 [in Russian].
6. Antipkin Yu.H. (2014). Pediatriia v Ukraine – stratehicheskiie napravleniia sehodnia i zavtra [Pediatrics in Ukraine – strategic directions today and tomorrow]. *Zdorovia Ukrainy – Health of Ukraine*, № 1–2, pp. 326–327 [in Russian].

7. Martin-Gronert M.S. (2010). Mechanisms linking suboptimal early nutrition and increased risk of type 2 diabetes and obesity. *J. Nutr.*, vol. 140, № 3, pp. 662–666.

8. Seki Y., Williams L., Vuguin P.M., Charron M.J. (2012). Minireview: epigenetic programming of diabetes and obesity: animal models. *Endocrinology*, vol. 153, № 3, pp. 1031–1038.

9. Yu Z., Han S., Zhu J., Sun X., Ji C., Guo X. (2013). Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, vol. 8, № 4, e61627.

10. Hedderston M.M., Williams M.A., Holt V.L., Weiss N.S., Ferrara A. (2008). Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 198, № 4, pp. 409, e1–e7.

11. Chabanova N.B., Vasilkova T.N., Mataiev S.I., Poliakova V.A. (2017). Znacheniiie ozhireniia v fetalnom prohrammirovanii hronicheskikh zabolovanii [The importance of obesity in the fetal programming of chronic diseases]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia – Modern Problems of Science and Education*, № 2. Retrieved from URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26282> [in Russian].

12. Kovtun O.P., Civian P.B. (2009). Epigeneticheskie mekhanizmy vnutritrobnogo prohrammirovaniia zabolovanii detei i vzroslykh [Epigenetic mechanisms of intrauterine disease in children and adults]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii – Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, № 2, pp. 72–76 [in Russian].

13. Lecoutre S., Breton C. (2015). Maternal nutritional manipulations program adipose tissue dysfunction in offspring. *Front. Physiol.*, vol. 6, article 158.

14. Lee H.S. (2015). Impact of maternal diet on the epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood. *Nutrients*, № 7 (11), pp. 9492–9507.

15. Masuyama H., Hiramatsu Y. (2012). Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression. *Endocrinology*, vol. 153 (6), pp. 2823–2830.

16. Nikolaieva O.V., Kovaltsova M.V., Yevtushenko T.H.; zaiavnyk ta patentovlasnyk Kharkivskiy natsionalnyi medychnyi universytet. (2013). Patent na korysnu model 80979 Ukraina, MPK G09B 23/28 (2006.01). Sposib modeliuvannia nadmirnoi vahy [Patent for cinnamon model 80979 Ukraine, MPK G09B 23/28 (2006.01). The method of overweight modeling]. № u2013 01221, stated 01.02.13, published by 10.06.13, newsletter № 11 [in Ukrainian].

17. Avtandilov H.H. (1990). *Meditinskaiia morfometriia [Medical morphometry]*. Moscow: Meditsina, 384 p. [in Russian].

18. Kamyshnikov V.S. (2016). *Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniy [Methods of clinical laboratory research]*. Moscow: Medipress-inform, 736 p. [in Russian].

**М.О. Кузнецова**

#### **ВПЛИВ ВИСОКОКАЛОРИЙНОГО ХАРЧУВАННЯ САМИЦЬ ЩУРІВ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЇХНЬОГО ПОТОМСТВА**

Визначено морфофункціональний стан печінки потомства, народженого від щурів, що отримували гіперкалорійний раціон харчування з надлишком жирів і вуглеводів під час вагітності. Виявлено, що висококалорійне харчування самиці під час вагітності не призводить до значних морфологічних змін у печінці потомства. Функціональні зміни у печінці потомства щурів проявляються диспротеїнемією, гіперліпідемією (збільшенням рівнів ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності та тригліцеридів) та гіперглікемією. Біохімічні показники в гомогенаті тканини печінки потомства щурів свідчать про порушення секреції та зворотнього захоплення ліпідів.

**Ключові слова:** печінка, морфологія, гомогенат, сироватка крові, гіперкалорійне харчування, вагітність.

**М.О. Kuznetsova**

#### **THE IMPACT OF HYPERCALORIC NUTRITION OF FEMALE RATS DURING PREGNANCY ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN THEIR OFFSPRING**

The study involved the assessment of morphofunctional state of the liver of the offspring of rats, born from females, receiving an unbalanced diet with an excess of fats and carbohydrates during pregnancy.



It was discovered, that the mother's hypercaloric nutrition during pregnancy did not have a significant effect on the morphology of the liver in the offspring. Functional changes in the liver of the offspring were manifested by disproteinemia, hyperlipidemia (increased low density, very low density lipoproteines, triglycerides levels) and hyperglycemia. Biochemical indices of liver tissue in the offspring indicated an impairment of secretion and re-uptake of lipids.

**Keywords:** *liver, morphology, homogenate, blood serum, hypercaloric nutrition, pregnancy.*

*Надійшла 13.03.18*

#### **Відомості про автора**

*Кузнецова Мілена Олександрівна* – аспірант кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(099)416-31-51.

E-mail: kusya388@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-3170-1649.

УДК 616.37-005.3-078-092.9-02:613.65:612.015.11

*О.В. Ніколаєва, В.А. Сіренко, О.О. Павлова*

*Харківський національний медичний університет*

## **СТАН ОКИСЛЮВАЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ В ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ І СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРЯТ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ХРОНІЧНОГО ГЕСТАЦІЙНОГО СТРЕСУ**

Вивчено окислювально-антиоксидантний гомеостаз у 66 щурів популяції WAG/G Sto, визначено активність пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ – дієнових кон'югат і малонового діальдегіду) і антиоксидантної системи (АОС – супероксиддисмутази і каталази) у підшлунковій залозі і сироватці крові. Встановлено, що в новонароджених, 1-місячних і 2-місячних щурят підвищена активність ПОЛ і АОС. Рівні показників ПОЛ–АОС у підшлунковій залозі і сироватці крові відповідають обміну речовин, притаманному стадії резистентності загального адаптаційного синдрому. Значна різниця між високими рівнями показників ПОЛ–АОС у сироватці крові і помірним збільшенням їх у підшлунковій залозі свідчить про наявність органоспецифічних стрес-індукованих особливостей окислювально-антиоксидантного гомеостазу в підшлунковій залозі щурят. Отримані дані маніфестують значущість порушень окислювально-антиоксидантного гомеостазу в патогенезі ушкодження підшлункової залози в щурів, що зазнали хронічного гестаційного стресу.

**Ключові слова:** окислювально-антиоксидантний гомеостаз, гестаційний стрес, підшлункова залоза, потомство щурів.

### **Вступ**

Однією з актуальних проблем сучасної медицини є патологія підшлункової залози (ПЗ). Нерідко вона зумовлена впливом різноманітних екзогенних чинників, серед яких значну частку становлять ті, що спричиняють розвиток гострого і хронічного стресу. Особливо небезпечною є стресорна дія на вагітних жінок. У клінічних і експериментальних дослідженнях показано, що патогенні впливи у пренатальному і ранньому постнатальному періодах як критичні і багато в чому вирішальні в онтогенезі людини часто викликають порушення розвитку, що можуть призводити до формування в постнатальному періоді життя функціональної недостатності різних органів і систем організму, зокрема ПЗ [1–4].

Відомо, що стрес-вплив спричиняє розвиток в організмі загального адаптаційного синдрому. Встановлено, що ключовою ланкою в патогенезі стресорного ураження органів і тканин є інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), яка зумовлює напру-

ження і можливу подальшу декомпенсацію механізмів антиоксидантного захисту. Збалансованість між ПОЛ й антиоксидантною активністю – необхідна умова для підтримки нормальної життєдіяльності клітини [5–7]. У зв'язку з цим, зважаючи на патогенетичну значущість дисбалансу оксидантної й антиоксидантної систем (АОС) у забезпеченні загального гомеостазу організму, а також у прогресуванні різної патології, необхідно своєчасно діагностувати прояви окислювального стресу. Проаналізувавши сучасну наукову літературу, ми дійшли висновку, що значна кількість робіт присвячена ПОЛ, у тому числі і стрес-індукованому, з вивченням проявів стрес-реакції й адаптаційної перебудови на рівні організму в цілому. При цьому питання реалізації стрес-реакції на рівні окремих органів і тканин потребує подальшого вивчення. Існують нечисленні публікації, у яких подано результати дослідження стрес-індукованих вільнорадикальних реакцій у серці, печінці, мозку та легеневій тканині [8–10], проте за-

© О.В. Ніколаєва, В.А. Сіренко, О.О. Павлова, 2018

лишаються недостатньо вивченими стрес-індуковані органоспецифічні особливості ПОЛ–АОС у ПЗ.

**Мета** дослідження – з'ясування окислювально-антиоксидантного гомеостазу (ОАГ) у ПЗ і сироватці крові в новонародженого, 1-місячного і 2-місячного потомства щурів, які протягом вагітності зазнавали хронічного іммобілізаційного стресу.

#### **Матеріал і методи**

Експериментальне дослідження проведено на 66 рандомбредних щурах-самцях популяції WAG/G Sto. Стан ОАГ у тканині ПЗ досліджено у 34 щурів (9 новонароджених, 15 одномісячних і 12 двомісячних), у сироватці крові – у 27 щурят (15 одномісячних і 12 двомісячних). Групу контролю становили 7 новонароджених, 8 одномісячних і 11 двомісячних щурят, показники ОАГ яких уважали за нормативні. Вплив хронічного іммобілізаційного стресу на щурів відтворювали згідно з експериментальною моделлю, розробленою на кафедрі патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна ХНМУ [11]. Активність ПОЛ визначали за вмістом дієнових кон'югат (ДК) і малонового діальдегіду (МДА), активність АОС – за активністю супероксиддисмутази (СОД) на біохімічному аналізаторі Stat Fax 303 Plus і каталази – на спектрофотометрі СФ-46 [12–14]. Експериментальне дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів досліджень на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.86), а також Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000), статутом Української асоціації з біоетики та нормами GLP (1992). Тварин з експерименту виводили шляхом декапітації під анестезією з використанням інгаляційного введення вуглекислого газу. Для статистичної обробки результатів використовували програму STATISTICA-10. Достовірність відмінностей оцінювали за U-критерієм Манна–Уїтні.

#### **Результати та їх обговорення**

У новонароджених щурят у тканині ПЗ спостерігається достовірне зниження як первинних, так і, особливо, вторинних показників

ПОЛ відносно таких у тварин групи контролю: рівень ДК знижений на 16 %, МДА – на 25,2 %, а їхнє співвідношення підвищене на 10,1 % ( $p < 0,01$ ), таблиця. При цьому має місце збільшення активності СОД і каталази на 13,2 і 14,6 % відповідно. Співвідношення СОД/каталаза не відрізняється від нормативу, що відбиває адекватність зміни активності каталази збільшенню активності СОД, яка зумовлює достатній рівень дезактивації тої кількості  $H_2O_2$ , яка утворилася в результаті каталітичної активності СОД у реакції дисмутації супероксидних аніонних радикалів ( $O_2^-$ ). Такі показники ПОЛ і АОС свідчать про пренатальну стрес-індуковану активацію процесів ПОЛ і підвищення антиоксидантного потенціалу, що має важливе адаптаційне значення завдяки як цитопротекторному ефекту, так і закономірному пригніченню ПОЛ. Даний факт означає, що в щурят має місце стадія резистентності загального адаптаційного синдрому [15].

У 1-місячних щурят показники ПОЛ (ДК і МДА) у тканині ПЗ суттєво вищі за такі в новонароджених і значно менше відхиляються від нормативних (таблиця). Показник співвідношення ДК/МДА підвищений на 8,5 % ( $p < 0,01$ ), тобто, як і в новонароджених щурят, переважають рівні первинних продуктів ПОЛ (ДК) над такими вторинних продуктів (МДА). Рівні показників АОС трохи відрізняються від їхніх значень у новонароджених щурят. Якщо ступінь підвищення активності СОД такий самий, як у останніх, то активність каталази нижча на 21,3 % ( $p_n < 0,01$ ) і дорівнює 93,3 % від нормативу. Співвідношення СОД/каталаза підвищене на 21,4 % ( $p < 0,01$ ), що перевищує показник у новонароджених щурят на 22,1 % ( $p_n < 0,01$ ). Такі показники ПОЛ і АОС свідчать про те, що в 1-місячних щурят, як і в новонароджених, у ПЗ має місце активація процесів ПОЛ і підвищення антиоксидантного потенціалу, але, на відміну від новонароджених тварин, активність каталази знижена, тобто відбувається накопичення токсичного  $H_2O_2$ , що, як відомо, є небезпечним щодо ушкодження біомембран [16].

У сироватці крові 1-місячних щурят усі показники ПОЛ і АОС суттєво відрізняються від таких у тканині ПЗ (таблиця). Установлено збільшення рівнів ДК і МДА в сироватці крові на 36,6 і 41,3 % ( $p < 0,01$ ) відповідно, що в 1,3

Показники активності ПОЛ і АОС у тканині ПЗ і сироватці крові в щурят, які зазнали хронічного гестаційного стресу, % від нормативу ( $M \pm m$ )

Показник	Групи щурят				
	новонароджені	1-місячні		2-місячні	
	ПЗ (n=9)	ПЗ (n=13)	кров (n=15)	ПЗ (n=12)	кров (n=12)
ДК	83,99±0,50 <sup>#</sup>	101,77±0,55 $p_n < 0,01$	136,6±2,6 <sup>#</sup> $p_{ПЗ} < 0,01$	93,90±0,72 <sup>#</sup> $p_n, p_1 < 0,01$	219,3±1,7 <sup>#</sup> $p_p, p_{ПЗ} < 0,01$
ДК <sub>ПЗ</sub> /ДК <sub>С</sub>	–	72,77±1,09 <sup>#</sup>		43,46±0,16 <sup>#</sup> ( $p_1 < 0,05$ )	
МДА	74,8±1,7 <sup>#</sup>	93,90±1,41 <sup>#</sup> $p_n < 0,01$	141,3±2,4 <sup>#</sup> $p_{ПЗ} < 0,01$	75,40±1,95 <sup>#</sup> $p_1 < 0,01$	306,88±8,44 <sup>#</sup> $p_p, p_{ПЗ} < 0,01$
МДА <sub>ПЗ</sub> /МДА <sub>С</sub>	–	65,96±1,99 <sup>#</sup>		25,26±0,85 <sup>#</sup> ( $p_1 < 0,01$ )	
ДК/МДА	110,1±1,8 <sup>#</sup>	108,5±1,6 <sup>#</sup>	94,93±1,64 $p_{ПЗ} < 0,01$	130,1±3,2 <sup>#</sup> $p_n, p_1 < 0,01$	72,14±1,51 <sup>#</sup> $p_p, p_{ПЗ} < 0,01$
СОД	113,2±0,3 <sup>#</sup>	112,5±1,2 <sup>#</sup>	129,5±0,9 <sup>#</sup> $p_{ПЗ} < 0,01$	92,57±0,60 <sup>#</sup> $p_n, p_1 < 0,0$	117,83±1,26 <sup>**</sup> $p_p, p_{ПЗ} < 0,01$
СОД <sub>ПЗ</sub> /СОД <sub>С</sub>	–	87,32±1,04 <sup>#</sup>		80,10±1,14 <sup>#</sup> ( $p_1 < 0,01$ )	
Каталаза	114,6±0,6 <sup>#</sup>	93,30±1,05 <sup>#</sup> $p_n < 0,01$	112,8±0,9 <sup>#</sup> $p_{ПЗ} < 0,01$	104,9±1,3 <sup>*</sup> $p_n, p_1 < 0,01$	130,67±1,37 <sup>#</sup> $p_p, p_{ПЗ} < 0,01$
Каталаза <sub>ПЗ</sub> /каталаза <sub>С</sub>	–	82,82±1,42 <sup>#</sup>		81,83±1,24 <sup>#</sup> ( $p_1 > 0,01$ )	
СОД/каталаза	99,03±0,49	121,4±1,5 <sup>#</sup> $p_n < 0,01$	114,3±1,3 <sup>#</sup> $p_{ПЗ} < 0,01$	89,60±0,86 <sup>#</sup> $p_n, p_1 < 0,01$	90,43±0,68 <sup>#</sup> $p_p, p_1 < 0,01$ $p_{ПЗ} > 0,05$

Примітка. Різниця достовірна при порівнянні з показником: p – контролю (\* p<0,05; # p<0,01); p<sub>n</sub> – новонароджених щурят; p<sub>1</sub> – 1-місячних щурят; p<sub>ПЗ</sub> – у ПЗ.

(p<0,01) і 1,5 (p<0,01) разу перевищує їхні значення в тканині ПЗ. Даний факт підтверджується зниженням показників співвідношень вмісту ДК і МДА в тканині ПЗ і сироватці крові (ДК<sub>ПЗ</sub>/ДК<sub>С</sub> і МДА<sub>ПЗ</sub>/МДА<sub>С</sub>) відповідно на 27,23 % (p<0,01) і 34,9 % (p<0,01) в порівнянні з нормативними значеннями. За показником співвідношення ДК/МДА ступінь збільшення первинних і вторинних продуктів ПОЛ у сироватці крові однаковий. Рівні активності СОД і каталази збільшені відносно нормативу відповідно на 29,5 % (p<0,01) і 12,8 % (p<0,01), що перевищує рівень їхньої активності в ПЗ на 17,0 % (p<0,01) і 19,5 % (p<0,01). Відповідно показники співвідношення цих речовин у ПЗ і сироватці крові достовірно (p<0,01) знижені: СОД – на 12,7 % і каталази – на 17,2 %. Збільшення показника співвідношення СОД/каталаза на 14,3 % (p<0,01) свідчить про те, що в сироватці крові, як і в тканині ПЗ, має місце невідповідність низької активності каталази рівню активності СОД, яка спричиняє накопичення токсичного для клітин H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Таким чином, у 1-місячних щурят, що зазнали хронічного гестаційного стресу, спостерігається активація вільнорадикальних процесів, які є загальною ланкою стресорного

ураження організму та спричиняють напруження АОС. Це є проявом стадії резистентності загального адаптаційного синдрому. Проте невідповідність рівня активації АОС більш високому рівню активації ПОЛ може свідчити про наявність початкових ознак розвитку стадії дезадаптації (виснаження), що характеризується порушенням структури і функцій біологічних мембран. Показники ОАГ у тканині ПЗ також свідчать про наявність у тварин проявів стресу у вигляді загального адаптаційного синдрому в стадії резистентності, а нетотожність змін показників ПОЛ–АОС таким у сироватці крові є проявом органоспецифічних особливостей зміни ОАГ у ПЗ при стресорному ураженні організму тварин.

У 2-місячних щурят показники активності ПОЛ у тканині ПЗ достовірно нижчі за нормативні (рівень ДК знижений на 6,1 %, МДА – на 24,6 %) і показники у 1-місячних тварин (на 7,9 і 18,5 % відповідно рівні ДК і МДА, p<0,01), але на 9,9 % (p<0,01) і 0,6 % (p>0,05) відповідно вищі за такі в новонароджених. Збільшення співвідношення ДК/МДА (на 30,1 %; p<0,01) відбиває переважання кількості первинних продуктів ПОЛ над вторинними. Показники активності АОС, як і в 1-місячних щурят, зазнають різноспрямованих змін: ак-

тивність СОД знижена на 7,4 % ( $p < 0,01$ ), активність каталази підвищена на 5,1 % ( $p < 0,01$ ). Це зумовлює зниження співвідношення СОД/каталаза на 10,4 % ( $p < 0,01$ ). Такі зміни показників відбивають зменшення інтенсивності ПОЛ, але, зважаючи на підвищення антиоксидантної активності, свідчать про збереження розпочатого у пренатальному періоді розвитку щурят процесу ПОЛ, який є однією з ланок патогенезу ушкодження клітинних мембран за умов реалізації відповідної реакції організму на стрес. У цілому, як і в новонароджених та 1-місячних тварин, ОАГ у ПЗ 2-місячних щурят проявляється стадією резистентності стрес-індукованого загального адаптаційного синдрому.

У сироватці крові 2-місячних щурят усі показники ПОЛ і АОС достовірно відрізняються як від нормативних значень, так і від їхніх рівнів у 1-місячних щурят (таблиця). Відмічається значне підвищення активності ПОЛ: рівень ДК більш ніж у 2 рази ( $p < 0,01$ ) перевищує норматив і на 82,7 % ( $p < 0,01$ ) більший за цей показник у 1-місячних щурят; рівень МДА в 3 рази перевищує нормальні значення і більш ніж у 2 рази ( $p < 0,01$ ) – значення в 1-місячних щурят. Показник співвідношення СОД/каталаза знижений на 27,9 % ( $p < 0,01$ ), що на 22,8 % ( $p < 0,01$ ) менше за показник у 1-місячних щурят. Даний факт маніфестує переважне накопичення вторинних продуктів ПОЛ, тобто високий ступінь ендогенної інтоксикації внаслідок активації ПОЛ. Порівнявши показники ПОЛ у 2-місячних щурят у сироватці крові і тканині ПЗ, ми виявили суттєві відмінності, які полягають у значно більших рівнях ДК і МДА в сироватці крові (у 2,3 і 4 рази відповідно), таблиця. Отже, співвідношення цих показників у ПЗ і сироватці крові значно менше за норматив (ДК – на 56,5 %;  $p < 0,01$ , і МДА – на 74,7 %;  $p < 0,01$ ).

Рівень активності показників АОС у сироватці крові 2-місячних щурят, як і 1-місячних, підвищений відносно нормативних значень: активність СОД збільшена на 17,8 % ( $p < 0,01$ ), активність каталази – на 30,7 % ( $p < 0,01$ ). Однак при порівнянні цих показників у 1- і 2-місячних щурят виявлено відмінності вираженості їхнього відхилення від нормативу, отже, і характеру їхнього співвідношення: активність СОД менша на 11,7 % ( $p < 0,01$ ),

активність каталази більша на 17,9 % ( $p < 0,01$ ), а співвідношення СОД/каталаза менше на 23,9 % ( $p < 0,01$ ), що свідчить про достатню активність каталази для попередження накопичення токсичного для клітин  $H_2O_2$ . При порівнянні показників АОС у тканині ПЗ і сироватці крові встановлено достовірно більшу активність СОД і каталази в сироватці крові (на 25,2 і 25,8 % відповідно,  $p < 0,01$ ), що зумовило зниження показника  $СОД_{ПЗ}/СОД_C$  на 19,9 % ( $p < 0,01$ ) і каталаза<sub>ПЗ</sub>/каталаза<sub>C</sub> – на 18,2 % ( $p < 0,01$ ).

У цілому рівні показників ПОЛ–АОС у сироватці крові і тканині ПЗ дають підстави вважати, що реалізація відповідної реакції організму на пренатальний стрес привела до розвитку стадії резистентності загального адаптаційного синдрому. Разом з цим, можна зазначити наявність незбалансованості між інтенсивністю генерації продуктів ПОЛ і активністю АОС організму, що є передумовою перетворення стрес-реакції із ланки адаптації в ланку патогенезу з розвитком стану дезадаптації. Суттєва різниця зміни рівнів показників ОАГ у сироватці крові і тканині ПЗ маніфестує наявність органоспецифічних стрес-індукованих особливостей ОАГ у ПЗ, які можуть бути важливою ланкою патогенезу її ураження внаслідок перенесеного хронічного пренатального стресу.

### Висновки

1. Хронічний іммобілізаційний стрес вагітних щурів спричиняє розвиток порушень окислювально-антиоксидантного гомеостазу в сироватці крові і тканині підшлункової залози їх новонародженого, 1-місячного і 2-місячного потомства.

2. У щурят усіх вікових груп має місце підвищення активності ПОЛ, яке доцільно розцінювати як прояв стрес-індукованого загального адаптаційного синдрому, що характеризується порушенням стрес-реактивності нейроендокринної системи і порушеннями обміну речовин як у пре-, так і в постнатальному періоді розвитку.

3. Підвищення антиоксидантного потенціалу є адаптивною (стрес-лімітуючою) реакцією, що зменшує ступінь окислативного стресу і перешкоджає прогресуванню ушкодження клітинних мембран. Рівень показників ПОЛ–АОС у підшлунковій залозі і сироватці крові відповідає обміну речовин, притаман-

ному стадії резистентності загального адаптаційного синдрому. Проте невідповідність рівня активації АОС більш високому рівню активації ПОЛ у сироватці крові може свідчити про наявність початкових ознак розвитку стадії дезадаптації (виснаження), що характеризується порушенням структури і функцій біологічних мембран.

4. Рівень показників ПОЛ–АОС суттєво перевищує такий у тканині підшлункової залози 1- і 2-місячних щурят. Даний факт свідчить, по-перше, про те, що вплив хронічного стресу на організм проявляється розвитком загального адаптаційного синдрому, і, по-друге, про наявність органоспецифічних стрес-індукованих особливостей окислювально-антиоксидантного гомеостазу в підшлунковій залозі. У такій ситуації визначення стану окислювально-антиоксидантного гомеостазу в підшлунковій залозі за показниками сироватки крові може призвести до помилкових висновків.

5. Стрес-індуковані порушення окислювально-антиоксидантного гомеостазу, спричи-

няючи ушкодження клітинних мембран і внутрішньоклітинних структур, можуть бути однією з важливих ланок патогенезу пренатального ушкодження підшлункової залози, потенційно небезпечного щодо розвитку в постнатальному періоді як її функціональних розладів, так і органічної патології.

#### **Перспективи подальших досліджень**

Перспективність подальших досліджень з даної проблеми зумовлена недостатньою вивченістю широкого кола питань, що стосуються патогенезу ураження підшлункової залози в потомства щурів, які в період вагітності зазнали впливу хронічного іммобілізаційного стресу, значущості пренатальних змін у підшлунковій залозі щодо можливої загрози розвитку її хронічної патології в зрілому віці. З'ясування цих питань за допомогою експериментальних досліджень має важливе значення для поглиблення знань щодо механізмів ушкодження підшлункової залози при впливі стресу на дітей і дорослих, а отже, і вдосконалення методів його профілактики і лікування хворих.

#### **Список літератури**

1. *Тонкова-Ямпольская Р. В.* Состояние здоровья детей с учетом факторов анте- и постнатального риска / Р. В. Тонкова-Ямпольская // Рос. педиатр. журн. – 2002. – № 1. – С. 61–62.
2. Влияние антенатального иммобилизационного стресса на постнатальное развитие крыс / Е. Э. Хиразова, И. А. Суворова, М. В. Маслова [и др.] // Ломоносов : XV междунар. конференция студентов, аспирантов и молодых учёных (Москва, 8–11 апреля 2008 года) : материалы конф. – М., 2008. – С. 44.
3. Прогноз развития иммунных и психоэмоциональных расстройств у потомства матерей с психогенной травмой / Р. П. Огурцов, Т. В. Авалиани, Н. К. Белобокова [и др.] // Мед. иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3–5. – С. 210–213.
4. Effects of pre- and postnatal stimulation on developmental, emotional, and cognitive aspects in rodents: a review / P. Chapillon, V. Patin, V. Roy [et al.] // Dev. Psychobiol. – 2002. – Vol. 41, № 4. – P. 373–387.
5. *Курганова Л. Н.* Перекисное окисление липидов – возможный компонент быстрой реакции на стресс / Л. Н. Курганова // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. – 2001. – № 3. – С. 74–76.
6. *Мещанинов В. Н.* Влияние нейромедиаторов на перекисное окисление липидов при иммобилизационном стресс-воздействии у крыс разного возраста / В. Н. Мещанинов, Д. Л. Щербаков // Казанский медицинский журнал. – 2015. – № 6, т. 96. – С. 843–846.
7. *Солин А. В.* Перекисное окисление липидов при иммобилизационном стрессе различной продолжительности / А. В. Солин, Ю. Д. Ляшев // Российский физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2013. – № 6. – С. 751–752.
8. *Мамонтова Е. В.* Влияние иммобилизационного стресса и  $\alpha$ -токоферола на процесс перекисного окисления липидов у молодых самцов белых мышей / Е. В. Мамонтова, Д. Л. Тёплый // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 2. – С. 38–39.

9. Сравнительное изучение стресс-индуцированных свободнорадикальных реакций в лёгочной ткани, печени и сердце у разновозрастных белых крыс / А. С. Чумакова, Ю. В. Нестеров, Е. В. Кuryянова, А. В. Трясучев // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 12, ч. 3. – С. 537–541.

10. *Нестеров Ю. В.* Перекисное окисление липидов в лёгочной ткани крыс разного возраста в условиях острого эмоционально-болевого стресса / Ю. В. Нестеров // *Вестник Оренбургского государственного университета*. – 2003. – № 6. – С. 153–155.

11. Пат. 82414 Україна, МПК А61D 99/00, G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання хронічного іммобілізаційного стресу / Ніколаєва О. В., Ковальцова М. В., Євтушенко Т. Г.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № u 2013 03868; заявл. 29.03.13; опубл. 25.07.13, Бюл. № 14.

12. *Стальная И. Д.* Методы определения некоторых продуктов перекисного окисления липидов в тканях животных / И. Д. Стальная // *Современные методы в биохимии* / [под ред. акад. В. Н. Ореховича]. – М.: Медицина, 1977. – С. 62–65.

13. *Костюк В. А.* Простой и чувствительный метод определения активности СОД, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалёва // *Вопросы медицинской химии*. – 1990. – № 2. – С. 88–91.

14. *Дубинина Е. Е.* Методы определения активности каталазы / Е. Е. Дубинина, Л. Ф. Ефимова, Л. Н. Сафронова // *Лаб. дело*. – 1988. – № 8. – С. 16–19.

15. Влияние холодового стресса на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему тканей экспериментальных животных / Н. С. Шаповаленко, В. А. Доровских, Н. В. Коршунова [и др.] // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2011. – Вып. 39. – С. 22–25.

16. *Владимиров Ю. А.* Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // *Соросовский образовательный журнал*. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13–19.

## References

1. Tonkova-Yampolskaia R.V. (2002). Sostoianiiie zdorovia detei s uchetom faktorov ante- i postnatalnoho riska [The health status of children, taking into account the factors of ante- and postnatal risk]. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal – Russian Journal of Pediatrics*, № 1, pp. 61–62 [in Russian].

2. Khirazova Ye.E., Suvorova I.A., Maslova M.V., Trofimova L.K., Hraf A.V., Dunaieva T.Yu. et al. (2008). Vliianiiie antenatalnoho immobilizatsionnoho stressa na postnatalnoie razvitiie kryss [Effect of antenatal immobilization stress on the postnatal development of rats]. *Proceedings from Lomonosov: XV Mezhdunarodnaia konferentsiia studentov, aspirantov i molodykh uchenykh (8–11 apreliia 2008 hoda) – XV International Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists*. (Pp. 44). Moscow [in Russian].

3. Ohurtsov R.P., Avaliani T.V., Belobokova N.K., Puzyreva V.P., Tsikunov S.H. (2004). Prohnoz razvitiia immunnykh i psihoemotsionalnykh rasstroistv u potomstva materei s psihohennoi travmoi [Forecast of development of immune and psychoemotional disorders in offspring of mothers with psychogenic trauma]. *Meditainskaia immunolohiia – Medical Immunology*, vol. 6, № 3–5, pp. 210–213 [in Russian].

4. Chapillon P., Patin V., Roy V., Vincent A., Caston J. (2002). Effects of pre- and postnatal stimulation on developmental, emotional, and cognitive aspects in rodents: a review. *Dev. Psychobiol.*, vol. 41, № 4, pp. 373–387.

5. Kurhanova L.N. (2001). Perekisnoie okisleniie lipidov – vozmozhnyi komponent bystroii reaktsii na stress [Lipid peroxidation is a possible component of a quick response to stress]. *Vestnik Nizhegorodskoho universiteta im. N.I. Lobachevskoho – Bulletin of Lobachevsky State University of Nizhnii Novgorod*, № 3, pp. 74–76 [in Russian].

6. Meshchaninov V.N., Shcherbakov D.L. (2015). Vliianiiie neiromediatorov na perekisnoie okisleniie lipidov pri immobilizatsionnom stress-vozdествii u kryss raznoho vozrasta [The effect of neurotransmitters on lipid peroxidation during immobilization stress effects in rats of different ages]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal – Kazan Medical Journal*, № 6, vol. 96, pp. 843–846 [in Russian].

7. Solin A.V., Liashev Yu.D. (2013). Perekisnoie okisleniie lipidov pri immobilizatsionnom stresse razlichnoi prodolzhitel'nosti [Lipid peroxidation under immobilization stress of various duration]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova – Russian Physiological Journal named after I.M. Sechenov*, № 6, pp. 751–752 [in Russian].

8. Mamontova Ye.V., Teplyi D.L. (2006). Vliianiie immobilizatsionnoho stressa i  $\alpha$ -tokoferola na protsess perekisnoho okisleniia lipidov u molodykh samtsov belykh myshei [The effect of immobilization stress and  $\alpha$ -tocopherol on the process of lipid peroxidation in young male white mice]. *Sovremennyye naukoiemkiiie tehnologii – Modern High Technologies*, № 2, pp. 38–39 [in Russian].

9. Chumakova A.S., Nesterov Yu.V., Kurianova Ye.V., Triasuchev A.V. (2014). Sravnitel'noie izucheniie stress-indutsirovannykh svobodnoradikalnykh reaktsii v lehochnoi tkani, pecheni i serdtse u raznovozrastnykh belykh krysov [A comparative study of stress-induced free radical reactions in the lung tissue, liver and heart in uneven white rats]. *Fundamentalnyie issledovaniia – Basic Research*, № 12, part 3, pp. 537–541 [in Russian].

10. Nesterov Yu.V. (2003). Perekisnoie okisleniie lipidov v lehochnoi tkani krysov raznogo vozrasta v usloviakh ostroho emotsionalno-bolevogo stressa [Lipid peroxidation in the lung tissue of rats of different ages under conditions of acute emotional-painful stress]. *Vestnik Orenburzhskogo gosudarstvennogo universiteta – Bulletin of the Orenburg State University*, № 6, pp. 153–155 [in Russian].

11. Nikolaieva O.V., Kovaltsova M.V., Yevtushenko T.H., applicant and patent holder Kharkiv National Medical University. (2013). *Patent 82414 Ukraina MPK A61D 99/00, G09V 23/28 (2006.01) Sposib modeliuvannia khronichnoho immobilizatsiinoho stresu [Patent 82414 Ukraine IPC A61D 99/00, G09V 23/28 (2006.01). Method for simulating chronic immobilization stress]*. № u 2013 03868, stated 29.03.13, posted 25.07.13, bulletin № 14 [in Ukrainian].

12. Stalnaia I.D. (1977). Metody opredeleniia nekotorykh produktov perekisnoho okisleniia lipidov v tkaniakh zhivotnykh [Methods for the determination of certain products of lipid peroxidation of lipids in animal tissues]. *Sovremennyye metody v biokhymii – Modern Methods in Biochemistry*. V.N. Orekhovich (Ed.). Moscow: Meditsina, pp. 62–65 [in Russian].

13. Kostiuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.V. (1990). Prostoi i chuvstvitel'nyi metod opredeleniia aktivnosti SOD, osnovannyi na reaktsii okisleniia kvvertsetina [A simple and sensitive method for determining the activity of superoxide dismutase, based on the reaction of oxidation of quercetin]. *Voprosy meditsinskoi khimii – Questions of Medical Chemistry*, № 2, pp. 88–91 [in Russian].

14. Dubinina Ye.Ye., Yefimova L.F., Safronova L.N. (1988). Metody opredeleniia aktivnosti katalazy [Methods for determining the activity of catalase]. *Laboratornoie Delo – Laboratory Work*, № 8, pp. 16–19 [in Russian].

15. Shapovalenko N.S., Dorovskikh V.A., Korshunova N.V., Shtarberh M.A., Slastin S.S., Nevmyvako Ye.Ye. (2011). Vliianiie kholodovogo stressa na perekisnoie okisleniie lipidov i antioksidantnuu sistemuu tkanei eksperimentalnykh zhivotnykh [Effect of cold stress on lipid peroxidation and the antioxidant system of experimental animal tissues]. *Biulleten fiziologii i patologii dykhaniiia – Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*, issue 39, pp. 22–25 [in Russian].

16. Vladimirov Yu.A. (2000). Svobodnyie radikaly v biologicheskikh sistemakh [Free radicals in biological systems]. *Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal – Soros Educational Journal*, vol. 6, № 12, pp. 13–19 [in Russian].

**О.В. Николаева, В.А. Сиренко, Е.А. Павлова**

**СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫСЯТ, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕСТАЦИОННЫЙ СТРЕСС**

Изучен окислительно-антиоксидантный гомеостаз (ОАГ) у 66 крыс популяции WAG/G Sto, определена активность перекисного окисления липидов (ПОЛ – диеновых конъюгат и малонового диальдегида) и антиоксидантной системы (АОС – супероксиддисмутазы и каталазы) в поджелудочной железе и сыворотке крови. Установлено, что у новорожденных, 1-месячных и 2-месячных крысят повышена активность ПОЛ и АОС. Уровни показателей ПОЛ–АОС в поджелудочной железе и сыворотке крови соответствуют обмену веществ, характерному для стадии



резистентности общего адаптационного синдрома. Значительная разница между высокими уровнями показателей ПОЛ–АОС в сыворотке крови и умеренным увеличением их в поджелудочной железе свидетельствует о наличии органоспецифических стресс-индуцированных особенностей окислительно-антиоксидантного гомеостаза в поджелудочной железе крысят. Полученные данные манифестируют значимость нарушений окислительно-антиоксидантного гомеостаза в патогенезе повреждения поджелудочной железы у крыс, которые перенесли хронический гестационный стресс.

**Ключевые слова:** окислительно-антиоксидантный гомеостаз, гестационный стресс, поджелудочная железа, потомство крыс.

**O.V. Nikolayeva, V.A. Sirenko, Ye.A. Pavlova**

**CONDITION OF OXIDATIVE AND ANTIOXIDATIVE HOMEOSTASIS IN THE PANCREAS AND THE BLOOD OF THE INFANT RATS WHICH RECEIVED THE CHRONIC GESTATIONAL STRESS**

The oxidative and antioxidant homeostasis were studied on 66 nonlinear white rats of WAG/G Sto and the activity of lipid peroxidation (LPO – diene conjugates and malonic dialdehyde) and antioxidant system (AOS – superoxide dismutase and catalase) determined in the tissue of the pancreas and in the blood serum. It is determined, that in 1-month-old and 2-month-old newborn infant rats, the activity of LPO and AOS is increased. The level of indicators of LPO–AOS in the pancreas and serum corresponds to the metabolism, which is characteristic for the resistance stage of general adaptation syndrome. The significant difference between the high level of indicators of LPO–AOS in the serum and moderate increase of them in the pancreas is indicates the presence of organ-specific stress-induced features of oxidative and antioxidant homeostasis in pancreas of rat. The obtained data manifest the significance of oxidative and antioxidant homeostasis disorders in the pathogenesis of pancreatic damage in rats, which received the chronic.

**Keywords:** oxidative and antioxidant homeostasis, gestational stress, pancreas, posterity of rats.

Надійшла 12.03.18

**Відомості про авторів**

*Ніколаєва Ольга Вікторівна* – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна ХНМУ.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(050)403-66-50.

E-mail: nikolayevaov@gmail.com.

*Сіренко Віктор Анатолійович* – аспірант кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна ХНМУ.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(050)634-29-88.

E-mail: 934136@gmail.com.

*Павлова Олена Олексіївна* – доктор медичних наук, професор кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна ХНМУ.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел. +38(067)799-28-84.

E-mail: yealpavlova@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-0570-3931.

УДК 616.31-092.9:612.396.2:613.24:57.088.6

*О.Т. Письменна*

*Харківський національний медичний університет*

## **АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ ФЕРМЕНТІВ ГЛІКОЛІЗУ В М'ЯКИХ ТКАНИНАХ ПОРОЖНИНИ РОТА В ПОТОМСТВА ЩУРІВ, ЩО ОТРИМУВАЛИ НЕЗБАЛАНСОВАНУ ДІЄТУ ПРОТЯГОМ ВАГІТНОСТІ**

Досліджено активність гексокінази й фосфофруктокінази в м'яких тканинах порожнини рота в потомства щурів-матерів, котрі знаходились на гіперкалорійній чи гіпокалорійній дієті протягом вагітності. Виявлено, що незбалансоване харчування щурів під час вагітності негативно впливає на активність ферментів гліколізу їхнього потомства. Зниження активності таких ферментів може призвести до розвитку гіпоергії тканин порожнини рота у тварини та викликати порушення розвитку й формування зубощелепного апарату і його патологію в майбутньому.

**Ключові слова:** гексокіназа, фосфофруктокіназа, м'які тканини порожнини рота, щури-матері, щурята, незбалансована дієта.

### **Актуальність**

Результати досліджень останніх років свідчать про підвищення рівня захворюваності дітей на ранній карієс [1, 2]. Незважаючи на те що основна робота стоматологів спрямована на профілактику раннього дитячого карієсу, поширеність цієї стоматологічної хвороби продовжує зростати. Багато уваги приділяється питанням харчування дитини в перші роки життя, проте доведено наявність впливу раціонального харчування вагітної на показники захворюваності твердих тканин зубів плода [3, 4], а дослідження впливу на розвиток м'яких тканин зубів плода досі залишається актуальним.

Загальновідомо, що гексокіназа й фосфофруктокіназа (ФФК) – це два ферменти, завдяки яким у клітинах проходить процес гліколізу, продуктом якого є утворення двох молекул пірувату й аденозинтрифосфату (АТФ). Біологічним значенням гліколізу є утворення макроергічних сполук і субстратів для подальшого окиснення в мітохондріях, де за наявності кисню запасується значна кількість енергії у вигляді АТФ. А за умов гіпоксії гліколіз дає можливість одержати енергію у вигляді двох молекул АТФ. Цей процес відбувається дуже швидко і забезпечує синтез АТФ у 10,5 разу

швидше, ніж аеробне окиснення органічних речовин [5].

Перша реакція гліколізу – фосфорилування глюкози з утворенням глюкозо-6-фосфату, що каталізується ферментом гексокіназою (глюкокіназою). Донором фосфатної групи є молекула АТФ. Реакція проходить тільки за наявності іонів  $Mg^{2+}$ . Унаслідок фосфорилування відбувається не лише активація молекули глюкози, а і її «ув'язнення» всередині клітини: плазматична мембрана має білки-переносники для глюкози, але не для її фосфорильованої форми. Як результат, велика заряджена молекула глюкозо-6-фосфату не може пройти крізь мембрану, хоча її концентрація в цитоплазмі більша, аніж у позаклітинній рідині.

Фруктозо-6-фосфат приєднує ще один фосфатний залишок від АТФ з утворенням фруктозо-1,6-дифосфату в незворотній реакції, яку каталізує ФФК – найбільш важливий регуляторний фермент гліколізу. Ця реакція першою, вірогідно, визначає розщеплення речовин за гліколітичним шляхом, оскільки глюкозо-6-фосфат і фруктозо-6-фосфат можуть вступати в інші метаболічні перетворення, а фруктозо-1,6-бісфосфат використовується лише для гліколізу. Саме утворення

© О.Т. Письменна, 2018

фруктозо-1,6-бісфосфату є визначальною стадією гліколізу.

Втім значення впливу характеру харчування матері на функціональну активність ключових ферментів гліколізу, таких як гексокіназа і ФФК, у м'яких тканинах порожнини рота плода залишається не до кінця вивченим та вимагає подальшого поглиблення знань.

**Метою** нашої роботи було дослідження активності деяких ферментів гліколізу, зокрема гексокінази і ФФК, у м'яких тканинах порожнини рота в потомства щурів-матерів, котрі знаходились на гіпер- і гіпокалорійній дієті протягом вагітності.

#### **Матеріал і методи**

Робота є фрагментом НДР «Патогенез ушкоджуючої дії на організм екзогенних факторів у сучасних умовах» кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету (№ 0115U000991 державної реєстрації). Експериментальне дослідження проведено на 127 рандомбредних щурах популяції WAG/G Sto із суворим дотриманням вимог Європейської конвенції (Страсбург, 1986) до утримання, годування та догляду за піддослідними тваринами, а також виведення їх з експерименту й подальшої утилізації. Вивчали активність ферментів гліколізу: гексокінази і ФФК – у м'яких тканинах порожнини рота в матерів-щурів (n=19), їхнього новонародженого (n=41), одномісячного (n=35) та двомісячного (n=32) потомства. Щури-матері, які знаходились на стандартному раціоні віварію, становили 1-шу групу (контрольну, n=7), мали середню масу (180,9±4,7) г, отримували на добу 4,13 г білків, 2,4 г жирів, 17,6 г вуглеводів, загальна калорійність раціону дорівнювала 104,5 ккал. Другу групу становили тварини (n=6), які отримували харчування з надлишком поживних речовин, середня маса щурів – (191,4±5,6) г, загальна калорійність їхнього добового раціону дорівнювала 300,4 ккал, із вмістом 9,11 г білків, 8,57 г жирів та 50,6 г вуглеводів. До 3-ї групи ввійшли щури (n=6), які знаходились на дієті з нестачею поживних речовин, які мали середню масу (186,6±6,8) г та отримували 1,38 г білків, 2,11 г жирів, 7,37 г вуглеводів, загальна добова калорійність – 57,4 ккал. Потомство матерів контрольної групи було розподілено на підгрупи 1-0, 1-1 та 1-2 (відповідно новонароджені, одномі-

сячні та двомісячні щурята); потомство матерів, які отримували протягом вагітності харчування з надлишком поживних речовин, – на підгрупи 2-0, 2-1 та 2-2 (відповідно новонароджені, одномісячні та двомісячні щурята); потомство матерів, які отримували гіпокалорійну дієту, – на підгрупи 3-0, 3-1 та 3-2 (відповідно новонароджені, одномісячні та двомісячні щурята).

Активність гексокінази і ФФК у гомогенаті м'яких тканин порожнини рота визначали з використанням спектрофотометричного методу, що заснований на зміні ультрафіолетового спектра хімічних речовин, які беруть участь у реакції. Ці зміни реєструвалися на спектрофотометрі типу СФ-46 [8]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми STATISTICA-10. Для оцінювання достовірності відмінностей використовували U-критерій Манна-Уїтні. Відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

#### **Результати та їх обговорення**

У дослідженні активності ключових ферментів гліколізу у 2-й групі щурів-матерів, які протягом вагітності отримували незбалансоване харчування у вигляді гіперкалорійної дієти, встановлено тенденцію до підвищення активності гексокінази і ФФК (на 25,06 і 33,11 % відповідно,  $p > 0,05$ ). У групі 3 щурів-матерів, які протягом вагітності отримували незбалансоване харчування у вигляді гіпокалорійної дієти, було виявлено тенденцію до підвищення активності гексокінази на 22,03 % ( $p > 0,05$ ) та достовірне підвищення активності ферменту ФФК на 31,5 % відносно показника групи 1 (табл. 1).

Незбалансоване, як гіперкалорійне, так і гіпокалорійне, харчування щурів-матерів достовірно не впливало на активність гексокінази. При гіпокалорійній дієті в групі 3 спостерігалось підвищення активності ФФК відносно такої при збалансованому харчуванні групи 1.

У новонароджених щурят підгрупи 2-0 від щурів-матерів, котрі протягом вагітності отримували харчування з надлишком поживних речовин, спостерігається достовірне підвищення активності обох показників: гексокінази на 1,78 % ( $p < 0,05$ ) і ФФК на 8,92 % ( $p < 0,01$ ) – відносно таких у щурят контрольної групи. У новонароджених щурят, матері котрих отримували гіпокалорійну дієту протя-

Таблиця 1. Активність гексокінази і фосфофруктокінази в м'яких тканинах порожнини рота щурів-матерів, які протягом вагітності отримували незбалансоване харчування, мМ/с·г білка ( $M \pm m$ )

Показник	Групи тварин		
	1, контрольна (n=7)	2 (n=6)	3 (n=6)
Гексокіназа	34,33±3,2	42,93±4,37 $p > 0,05$	41,90±3,06 $p_2 > 0,05$
ФФК	2,27±0,15	3,02±0,49 $p > 0,05$	5,30±0,82* $p_3 < 0,05$

Примітка.  $p$  – порівняння показників 2-ї і 1-ї груп;  $p_2$  – активності гексокінази 3-ї і 1-ї груп;  $p_3$  – активності ФФК 3-ї і 1-ї груп.

гом вагітності, спостерігається достовірне зниження активності гексокінази і ФФК (на 8,38 %;  $p < 0,01$  та 23,88 %;  $p < 0,05$  відповідно) відносно показників у новонароджених щурят контрольної групи (табл. 2). Можливо, зни-

У одномісячного потомства щурів-матерів, які протягом вагітності отримували гіперкалорійну дієту (підгрупа 2-1), були достовірно знижені показники активності ферментів гліколізу: гексокінази на 10,3 % ( $p < 0,01$ ) і

Таблиця 2. Активність гексокінази і фосфофруктокінази в м'яких тканинах порожнини рота новонародженого потомства від щурів-матерів, які протягом вагітності отримували незбалансоване харчування, мМ/с·г білка ( $M \pm m$ )

Показник	Підгрупи тварин		
	1-0 (n=16)	2-0 (n=9)	3-0 (n=16)
Гексокіназа	37,84±0,22	38,51±0,19 $p < 0,05$	34,67±0,51 $p_2 < 0,01$
ФФК	4,87±0,13	5,3±0,1 $p < 0,05$	3,71±0,11 $p_3 < 0,05$

Примітка.  $p$  – порівняння показників 2-0 і 1-0 підгруп;  $p_2$  – активності гексокінази 3-ї і 1-ї груп;  $p_3$  – активності ФФК 3-ї і 1-ї груп.

ження цих показників може призвести до розвитку гіпоергії тканин порожнини рота й інших тканин у тварини та викликати порушення розвитку і формування зубощелепного апарату і його патологію в майбутньому.

Отже, харчування щурів-матерів достовірно впливає на активність ключових ферментів гліколізу їхнього новонародженого потомства, причому гіперкалорійна дієта підвищує активність гексокінази і ФФК, а гіпокалорійна – знижує.

ФФК на 34,63 % ( $p < 0,05$ ) – відносно показників контрольної групи одномісячного потомства щурів. У підгрупі 3-1 спостерігається значне ( $p < 0,01$ ) зниження показників активності ферментів гліколізу: гексокінази – на 27,19 % і ФФК – на 61,15 % (табл. 3).

Таким чином, незбалансоване, як гіперкалорійне, так і гіпокалорійне, харчування щурів-матерів достовірно знижує активність ключових ферментів гліколізу їхнього одномісячного потомства, причому гіпокалорійна ді-

Таблиця 3. Активність гексокінази і фосфофруктокінази в м'яких тканинах порожнини рота одномісячного потомства щурів-матерів, які протягом вагітності отримували незбалансоване харчування, мМ/с·г білка ( $M \pm m$ )

Показник	Підгрупи тварин		
	1-1 (n=11)	2-1 (n=14)	3-1 (n=10)
Гексокіназа	31,72±1,63	28,45±0,26 $p < 0,05$	23,10±0,09 $p_2 < 0,05$ $p_{2-1} < 0,05$
ФФК	3,56±0,36	2,33±0,06 $p < 0,05$	1,38±0,03 $p_2 < 0,05$ $p_{2-1} < 0,05$

Примітка.  $p$  – порівняння показників підгруп 2-1 і 1-1;  $p_2$  – підгруп 3-1 і 1-1;  $p_{2-1}$  – підгруп 3-1 і 2-1.

ета більшою мірою знижує активність цих ферментів.

При дослідженні активності ферментів гліколізу у двомісячного потомства щурів встановлено зміни, подібні до таких в одномісячного потомства. У підгрупі 2-2, де щурин-матері протягом вагітності отримували гіперкалорійну дієту, спостерігається зниження показників активності гексокінази на 3,38 % ( $p < 0,05$ ) і ФФК на 11,71 % ( $p < 0,05$ ). У підгрупі 3-2, де щурин-матері протягом вагітності отримували гіпокалорійну дієту, спостерігається значне ( $p < 0,05$ ) зниження активності обох показників: гексокінази на 25,44 % і ФФК на 28,17 % – відносно таких у двомісячного потомства контрольної групи (табл. 4).

впливає на активність гексокінази; тільки гіпокалорійна дієта підвищує активність фосфофруктокінази.

2. Незбалансоване харчування щурів під час вагітності негативно впливає на активність ферментів гліколізу їхнього потомства.

3. Харчування щурів-матерів достовірно впливає на активність ключових ферментів гліколізу їхнього новонародженого потомства, причому гіперкалорійна дієта підвищує активність гексокінази і фосфофруктокінази, а гіпокалорійна – знижує.

4. При використанні незбалансованого (гіпер- і гіпокалорійного) харчування у щурів-матерів їхнє двомісячне потомство, як і одномісячне, має достовірно знижену актив-

Таблиця 4. Активність гексокінази і фосфофруктокінази в м'яких тканинах порожнини рота двомісячного потомства щурів-матерів, які протягом вагітності отримували незбалансоване харчування, мМ/с·г білка ( $M \pm m$ )

Показник	Підгрупи тварин		
	1-2 (n=9)	2-2 (n=15)	3-2 (n=8)
Гексокіназа	27,25±0,25	26,33±0,16 $p < 0,05$	20,69±0,33 $p_2 < 0,05$ $p_{2-2} < 0,05$
ФФК	1,42±0,07	1,25±0,02 $p < 0,05$	1,02±0,03 $p_2 < 0,05$ $p_{2-2} < 0,05$

Примітка.  $p$  – порівняння показників підгруп 2-2 і 1-2;  $p_2$  – підгруп 3-2 і 1-2;  $p_{2-2}$  – підгруп 3-2 і 2-2.

При використанні незбалансованого (гіперкалорійного і гіпокалорійного) харчування у щурів-матерів їхнє двомісячне потомство, як і одномісячне, має достовірно знижену активність ключових ферментів гліколізу (гексокінази і ФФК), причому гіпокалорійна дієта так само значно більше знижує активність цих ферментів, ніж гіперкалорійна.

#### Висновки

1. Незбалансоване, як гіперкалорійне, так і гіпокалорійне, харчування щурів-матерів не

впливає на активність гексокінази і фосфофруктокінази), причому гіпокалорійна дієта так само значно більше знижує активність цих ферментів, ніж гіперкалорійна.

5. Зниження активності таких ключових ферментів гліколізу, як гексокінази і фосфофруктокінази, може призвести до розвитку гіпоергії тканин порожнини рота та інших тканин у тварини і викликати порушення розвитку й формування зубощелепного апарату та його патологію в майбутньому.

#### Список літератури

1. Задорожна І. В. Особливості показників мінеральної щільності кісткової тканини в дітей з різною інтенсивністю карієсу зубів / І. В. Задорожна // Проблеми остеології. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 15–21.

2. Якубова І. І. Впровадження схеми диспансеризації вагітних жінок у стоматолога – перший крок до збереження стоматологічного здоров'я матері і формування його у дитини / І. І. Якубова // Новини стоматології. – 2012. – № 2 (71). – С. 56–59.

3. Кузьміна В. А. Санітарна освіта вагітних щодо гігієни порожнини рота як важлива ланка в антенатальній профілактиці карієсу зубів / В. А. Кузьміна, І. І. Якубова, Г. М. Коркач // Новини стоматології. – 2016. – № 4 (89). – С. 49–55.

4. Терапевтическая стоматология детского возраста / [Хоменко Л. А., Чайковский Ю. Б., Савичук А. В. и др.]; под. ред. Л. А. Хоменко. – К. : Книга плюс, 2007. – 813 с.

5. Комаров Ф. И. Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков. – Элиста : АПП «Джангар», 1998. – 250 с.

6. Пат. 80979 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання надмірної ваги / Николаєва О. В., Ковальцова М. В., Євтушенко Т. Г. ; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № u 2013 01221 ; заявл. 01.02.13 ; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11.

7. Пат. 81453 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). G 09B 23/34 (2006.01). Спосіб моделювання аліментарної недостатності / Николаєва О. В., Ковальцова М. В., Євтушенко Т. Г. ; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № u 2013 01910 ; заявл. 18.02.13 ; опубл. 25.06.13, Бюл. № 12.

8. Камышников В. С. Методы клинических лабораторных исследований / В. С. Камышников. – М. : Медипресс-информ, 2016. – 736 с.

### References

1. Zadorozhna I.V. (2016). Osoblyvosti pokaznykiv mineralnoi shchilnosti kistkovoї tkanyny v ditei z riznoiu intensyvniestiu kariiesu zubiv [Features of indicators of mineral density of bone tissue in children with different intensity of caries of teeth]. *Problemy osteolohii – Problems of Osteology*, vol. 19, № 2, pp. 15–21 [in Ukrainian].

2. Yakubova I.I. (2012). Vprovadzhennia skhemy dyspanseryzatsii vahitnykh zhinok u stomatoloha – pershyi krok do zberezhenntia stomatolohichnoho zdorovia materi i formuvannia yoho u dytyny [Implementation of the scheme for the diagnosis of pregnant women in the dentist – the first step to maintaining the dental health of the mother and forming it in the child]. *Novyny stomatolohii – Dental News*, № 2, pp. 56–59 [in Ukrainian].

3. Kuzmina V.A., Yakubova I.I., Korkach H.M. (2016). Sanitarna osvita vahitnykh shchodo hihieny porozhnyny rota yak vazhlyva lanka v antenatalnii profilaktytsi kariiesu zubiv [Sanitary education of pregnant women regarding oral hygiene as an important link in antenatal prophylaxis of caries of teeth]. *Novyny stomatolohii – Dental News*, № 4 (89), pp. 49–55 [in Ukrainian].

4. Khomenko L.A., Chaikovskii Yu.B., Savichuk A.V., Savichuk N.O., Ostapko Ye.I., Shmatko V.I. (2007). *Terapevticheskaia stomatolohiia detskoho vozrasta* [Pediatric dentistry]. L.A. Khomenko (Ed.). Kyiv: Kniha plius, 813 p. [in Russian].

5. Komarov F.I., Korovkin B.F., Menshikov V.V. (1998). *Biokhimicheskie issledovaniia v klinike* [Biochemical researches in clinic]. Elista: APP «Dzhangar», 250 p. [in Russian].

6. Nikolaieva O.V., Kovaltsova M.V., Yevtushenko T.H.; zaiavnyk ta patentovlasnyk Kharkivskiy natsionalnyi medychnyi universytet. (2013). *Patent 80979 Ukraine, MPK G09B 23/28 (2006.01). Sposib modeliuвання nadmirnoi vahy* [Patent 80979 Ukraine, MPK G09B 23/28 (2006.01). The method of overweight modeling]. № u2013 01221, stated 01.02.13, published by 10.06.13, newsletter № 11 [in Ukrainian].

7. Nikolaieva O.V., Kovaltsova M.V., Yevtushenko T.H.; zaiavnyk ta patentovlasnyk Kharkivskiy natsionalnyi medychnyi universytet. (2013). *Patent 81453 Ukraine, MPK G09B 23/28 (2006.01) G09B 23/34 (2006.01). Sposib modeliuвання alimentarnoi nedostatnosti* [Method of modeling alimentary deficiency]. № u2013 01910, stated 18.02.13, published by 25.06.13, newsletter № 12 [in Ukrainian].

8. Kamyshnikov V.S. (2016). *Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniy* [Clinical laboratory research methods]. Moscow: Medipress-inform, 736 p. [in Russian].

### О.Т. Письменная

#### АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ФЕРМЕНТОВ ГЛИКОЛИЗА В МЯГКИХ ТКАНЯХ ПОЛОСТИ РТА У ПОТОМСТВА КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ НЕСБАЛАНСИРОВАННУЮ ДИЕТУ В ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Исследована активность гексокиназы и фосфофруктокиназы в мягких тканях полости рта у потомства крыс-матерей, которые находились на гиперкалорийной или гипокалорийной диете в течение беременности. Обнаружено, что несбалансированное питание крыс во время беременности негативно влияет на активность ферментов гликолиза их потомства. Снижение активности

таких ферментов может привести к развитию гипозергии тканей полости рта у животного и вызвать нарушения развития и формирования зубочелюстного аппарата и его патологии в будущем.

**Ключевые слова:** гексокиназа, фосфофруктокиназа, мягкие ткани полости рта, крысы-матери, крысята, несбалансированная диета.

### ***О.Т. Письменная***

#### **THE ACTIVITY OF CERTAIN GLYCOLYSIS ENZYMES IN THE SOFT TISSUES OF THE ORAL CAVITY IN THE OFFSPRING OF RATS FED AN UNBALANCED DIET DURING PREGNANCY**

The hexokinase and phosphofructokinase activity was investigated in the soft tissues of the oral cavity in the offspring of rats whose mothers were on a hypercaloric and hypocaloric diet during pregnancy. It was found, that unbalanced nutrition of rats during pregnancy negatively affects the activity of the glycolysis enzymes of their offspring. Decrease in such enzymes activity may lead to the development of hypoergy of the tissues of the oral cavity in an animal and cause disturbances in the development and formation of the tooth-jaw apparatus and its pathology in the future.

**Keywords:** hexokinase, phosphofructokinase, soft tissues of the oral cavity, mother rats, rat pups, unbalanced diet.

*Надійшла 28.02.18*

### **Відомості про автора**

*Письменная Ольга Тарасівна* – аспірант кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(050)576-27-36.

E-mail: olechkapysmennaya@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-9115-9150.

УДК 616.681-006.6-091.8-036.6

*С.М. Потапов, В.Д. Марковський, Д.І. Галата*

*Харківський національний медичний університет*

## **ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ КЛАСИФІКАЦІЇ, ТЕРМІНОЛОГІЇ ТА СТАДІЮВАННЯ ГЕРМІНОГЕННИХ ПУХЛИН ЯЄЧОК**

У статті розглянуто сучасну класифікацію герміногенних пухлин яєчка ВООЗ 2016 року зі змінами в порівнянні з попередньою редакцією 2004 року. Обґрунтовано нове визначення «тестикулярної інтраепітеліальної неоплазії» яєчка, а також наведено правила стадіювання пухлинного процесу.

**Ключові слова:** *герміногенні пухлини яєчок, класифікація, термінологія, стадіювання.*

Пухлини яєчка (ПЯ) – рідкісна патологія, що становить приблизно 1,0–1,5 % усіх злоякісних новоутворень у чоловіків. Однак пухлини цього різновиду є не тільки найбільш частою онкологічною патологією (до 60 % усіх новоутворень), а й основною причиною онкологічної смертності чоловіків від 15 до 35 років [1, 2]. Протягом останніх десятиліть спостерігається стабільне зростання захворюваності на ПЯ в більшості розвинених країн Північної Америки, Європи та Океанії [3, 4].

На герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ) припадає 90–95 % спостережень усіх ПЯ. Незважаючи на те що мікроскопічні особливості ГПЯ викладені в багатьох наукових джерелах, при діагностиці їх у деяких випадках виникають певні труднощі. Між іншим належна гістологічна ідентифікація ГПЯ з виявленням тієї чи іншої конкретної гістологічної форми надзвичайно значуща як для лікування, так і для прогнозу [1, 5].

Донедавна керівництвом для діагностики ПЯ була класифікація ВООЗ (756А) 2004 року [6].

### **Класифікація ВООЗ (756А) 2004 року**

#### *Герміногенні пухлини*

Інтрадулярна герміногенна пухлина,  
некласифікована  
Інші типи

#### *Пухлини одного гістологічного типу (чисті форми)*

Семінома

Семінома з синцитіотрофобластичними клітинами

Сперматоцитна семінома

Сперматоцитна семінома з саркомою

Ембріональний рак

Пухлина жовткового мішка

Трофобластичні пухлини

Хоріокарцинома

Трофобластичні пухлини, відмінні від хоріокарциноми

Монофазна хоріокарцинома

Трофобластична пухлина плацентарного місця

Тератома

Дермоїдна кіста

Монодермальна тератома

Тератома зі злоякісним компонентом соматичного типу

#### *Пухлини більше одного гістологічного типу (змішані форми)*

Змішана ембріональна карцинома і тератома

Змішана тератома і семінома

Хоріокарцинома і тератома / ембріональна карцинома

Інші

Беручи до уваги зміни в розумінні багатьох аспектів пухлинного ураження яєчок, класифікацію ВООЗ (756А) у 2016 році було змінено.

У рекомендованій у даний час морфологічній класифікації ГПЯ (класифікація ВООЗ,

© С.М. Потапов, В.Д. Марковський, Д.І. Галата, 2018



2016, зі змінами) [7] передбачено визначення гістологічного типу пухлини (герміногенна, негерміногенна, семіномна, несеміномна, одного гістологічного типу, більш ніж одного гістологічного типу, похідна герміногенних новоутворень *in situ*, не пов'язана з герміногенними новоутвореннями *in situ*) з урахуванням усіх її компонентів і їхні співвідношення, а також подано нове визначення «тестикулярної інтраепітеліальної неоплазії».

#### Класифікація ВООЗ, 2016 року

##### Герміногенні пухлини, що є похідними герміногенних новоутворень *in situ*

###### Неінвазійна неоплазія герміногенних клітин

Неоплазія герміногенних клітин *in situ* 9064/2

Особливі форми внутрішньоканальцевої неоплазії герміногенних клітин

###### Пухлини одного гістологічного типу (чисті форми)

Семінома 9061/3

Семінома з клітинами синцитіотрофобласта

###### Несеміномні герміногенні пухлини

Ембріональний рак 9070/3

Пухлина жовткового мішка, постпубертатний тип 9071/3

Трофобластичні пухлини

Хоріокарцинома 9100/3

Нехоріокарциномні трофобластичні пухлини

Плацентарна трофобластична пухлина 9104/1

Епітеліоїдна трофобластична пухлина 9105/3

Кістозна трофобластична пухлина

Тератома, постпубертатний тип 9080/3

Тератома з соматичним типом малігнізації 9084/3

###### Несеміномні герміногенні пухлини більш ніж одного гістологічного типу

Змішані герміногенні пухлини 9085/3

###### Герміногенні пухлини невідомого типу

Регресуючі герміногенні пухлини 9080/1

##### Герміногенні пухлини, що не пов'язані з герміногенними новоутвореннями *in situ*

Сперматоцитна пухлина 9063/3

Тератома, препубертатний тип 9084/0

Дермоїдна кіста

Епідермоїдна кіста

Добре диференційована

нейроендокринна пухлина (монодермальна тератома) 8240/3

Змішана тератома і пухлина жовткового мішка, препубертатний тип 9085/3

Пухлина жовткового мішка, препубертатний тип 9071/3

**Питання термінології попередніх уражень при ГПЯ.** Протягом останніх років суперечливими залишались питання термінології й номенклатури попередніх уражень при ГПЯ, тому в сучасній класифікації ВООЗ даному питанню також було приділено увагу.

За весь період вивчення ГПЯ для визначення попереднього пренеопластичного процесу в яєчку при цих пухлинах використовували різні терміни, включаючи такі як «*carcinoma in situ*» постпубертатного типу, що було введено N.E. Skakkebaek у 1972 році [8], інтратубулярна герміногенна неоплазія, внутрішньоканальцева герміногенна неоплазія [9], пізніше – «внутрішньоканальцева неоплазія герміногенних клітин, не класифікована» і «тестикулярна інтраепітеліальна неоплазія» [10]. Однак жоден з цих термінів, враховуючи неепітеліальну природу деяких ГПЯ і невизначеність слова не класифікована, цілком не задовольняв дослідників. У зв'язку з цим було введено новий уніфікуючий термін «неоплазія герміногенних клітин *in situ*», який являє собою злиття термінів «*carcinoma in situ*» і «внутрішньоканальцева неоплазія герміногенних клітин, не класифікована».

Рекомендований новою класифікацією термін «неоплазія герміногенних клітин *in situ*» (NGCIS) характеризує неопластичні події, пов'язані із герміногенними клітинами ембріонального типу, що обмежені нішею сперматогенних стовбурових клітин [7].

**Стадіювання ПЯ.** Крім визначення гістологічного варіанта і виділення морфологічного підвиду пухлини не менш важливим є її точне стадіювання. Система стадіювання – це класифікація TNM (TNM класифікація злоякісних пухлин, 2002, 6-й перегляд) Міжнародного протиракового союзу [11].

Для правильного стадіювання має бути гістологічне підтвердження діагнозу, виділено морфологічні підвиди пухлини та визначено

рівні сироваткових (категорія S) онкомаркерів (альфа-фетопротейн – АФП, хоріонічний гонадотропін людини – ХГЛ та лактатдегідрогеназа – ЛДГ).

Стадіювання ґрунтується на анатомічному поширенні пухлини (її розмірах, ступені інвазії, відношенні до оболонок яєчка, наявності зон некрозу і крововиливів) і рівні онкомаркерів. Онкомаркери отримують і досліджують їхній рівень відразу після видалення яєчка. Регіонарними лімфатичними вузлами є абдомінальні парааортальні, паракавальні, внутрішньотазові, пахові та розташовані уздовж *v. spermatica*. Клінічна й патологоанатомічна класифікації мають деякі відмінності. Категорія T до орхіфунікулектомії і гістологічного дослідження стадіюється як T<sub>x</sub>, крім випадку, коли пухлина має макроскопічне проростання шкіри мошонки (T<sub>4</sub>). В інших випадках застосовується патологоанатомічна класифікація (pT) [12].

- T – первинна пухлина
- pT<sub>0</sub> – пухлина в яєчку не визначається (гістологічно – рубець в яєчку)
- pT<sub>is</sub> – внутрішньоканальцева герміногена неоплазія (преінвазивний рак, карцинома *in situ*)
- pT<sub>1</sub> – пухлина обмежена яєчком і придатком без судинної й лімфатичної інвазії, може вrostати в білкову оболонку, але не в піхову
- pT<sub>2</sub> – пухлина обмежена яєчком і придатком, є судинна і/або лімфатична інвазія, уростання в піхову оболонку
- pT<sub>3</sub> – пухлина поширюється на сім'яний канатик
- pT<sub>4</sub> – пухлина проростає в білкову оболонку, поширюється на мошонку.

N – регіонарні й найближчі лімфовузли (клінічне оцінювання). Для яєчка регіонарними є паракавальні і парааортальні лімфовузли. Якщо раніше в пахово-мошонковій ділянці було оперативне втручання, то пахові лімфовузли вважаються регіонарними. Найближчими вважаються внутрішньотазові, медіастинальні та надключичні лімфовузли.

- N<sub>x</sub> – неможливо оцінити стан регіонарних лімфовузлів
- N<sub>0</sub> – немає ознак залучення в процес регіонарних лімфовузлів
- N<sub>1</sub> – є метастази в одному або декількох лімфатичних вузлах розміром до 2 см у найбільшому вимірі

- N<sub>2</sub> – є метастази в одному або декількох лімфатичних вузлах, найбільший – розміром від 2 до 5 см у найбільшому вимірі
- N<sub>3</sub> – є один або кілька метастазів у лімфатичних вузлах розміром більше 5 см у найбільшому вимірі
- pN – регіонарні лімфатичні вузли (патоморфологічне оцінювання)
- pN<sub>x</sub> – недостатньо даних для оцінювання регіонарних лімфатичних вузлів
- pN<sub>1</sub> – є метастази розміром до 2 см у найбільшому вимірі з ураженням до 5 вузлів
- pN<sub>2</sub> – є метастази розміром від 2 до 5 см у найбільшому вимірі, метастази розміром до 2 см з ураженням більше 5 вузлів або ознаки поширення пухлини за межі вузла
- pN<sub>3</sub> – метастаз у лімфатичному вузлі розміром понад 5 см у найбільшому вимірі
- pN<sub>0</sub> – метастази в регіонарних лімфатичних вузлах відсутні.

M – віддалені метастази.

- M<sub>x</sub> – неможливо визначити наявність віддалених метастазів
- M<sub>0</sub> – ознак віддалених метастазів немає
- M<sub>1a</sub> – метастази в лімфовузлі вище діафрагми і/або в легені
- M<sub>1b</sub> – віддалені метастази в інших органах (печінка, кістки, головний мозок).

p – гістопатологічні категорії, що відповідають категоріям T, N та M.

Як уже зазначалося, одним з вагомих елементів стадіювання є визначення прогностичних сироваткових онкомаркерів – АФП, ХГЛ, ЛДГ та ін., що не тільки має діагностичне й диференційно-діагностичне значення, а й відіграє істотну роль у моніторингу хворих після лікування в процесі диспансерного спостереження [1].

- S – сироваткові пухлинні маркери
- S<sub>x</sub> – пухлинні маркери не визначались
- S<sub>0</sub> – пухлинні маркери в межах норми
- S<sub>1</sub> – ЛДГ < 1,5 × верхня межа норми, ХГ < 5 000 од./мл, АФП < 1000 нг/мл
- S<sub>2</sub> – ЛДГ 1,5–10 × верхня межа норми, ХГ 5 000–50 000 од./мл, АФП 1 000–10 000 нг/мл
- S<sub>3</sub> – ЛДГ > 10 × верхня межа норми, ХГ > 50 000 од./мл, АФП > 10 000 нг/мл.

Відповідно до класифікації TNM виділяють такі стадії ПЯ:

- I – N<sub>0</sub>, S<sub>0</sub>
- IIА – N<sub>1</sub>, S<sub>0-1</sub>
- IIВ – N<sub>2</sub>, S<sub>0-1</sub>

- ІС – N<sub>3</sub>, S<sub>0-1</sub>
- ІІІ – M<sub>1</sub>.

Таким чином, ГПЯ характеризуються різноманітним клініко-морфологічним форм, протікають агресивно і з раннім метастазу-

ванням, у зв'язку з чим проблема патоморфологічної діагностики, термінології та стадіювання набуває важливого значення і вимагає від патоморфолога вирішення низки складних діагностичних питань.

### Список літератури

1. *Возіанов О. Ф.* Онкоурологія сьогодні: досягнення, проблеми, перспективи / О. Ф. Возіанов, А. М. Романенко, І. О. Клименко // *Онкологія*. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 152–158.
2. *Имянитов Е. Н.* Эпидемиология и биология герминогенных опухолей / Е. Н. Имянитов // *Практическая онкология*. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 1–5.
3. Лечение семиномы яичка 1 стадии / Е. А. Бурова, А. А. Буланов, А. А. Трякин [и др.] // *Онкоурология*. – 2010. – № 3. – С. 7–11.
4. *Huyghe E.* Increasing incidence of testicular cancer world wide: a review / E. Huyghe, T. Matsuda, P. Thonneau // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170, № 1. – P. 5–11.
5. *Мацко Д. Е.* Патологическая анатомия герминогенных опухолей [электронный ресурс] / Д. Е. Мацко, А. О. Иванцов // *Практическая онкология*. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 6–15.
6. WHO Histological classification of testis tumours // *Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs* / ed. by J. N. Eble, G. Sauter, J. I. Epstein, I. A. Sesterhenn. – Lyons : IARC Press, 2004. – P. 250–262.
7. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs / ed. by Eble Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter. – Lyons : IARC Press, 2016. – P. 184–258.
8. *Skakkebaek N. E.* Possible carcinoma-in-situ of the testis / N. E. Skakkebaek // *Lancet*. – 1972. – Vol. 2 (7776). – P. 516–517.
9. *Ulbright T. M.* Germcell neoplasms of the testis / T. M. Ulbright // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1993. – Vol. 17. – P. 1075–1091.
10. *Reuter V. E.* Origins and molecular biology of testicular germcell tumors / V. E. Reuter // *Mod. Pathol.* – 2005. – Vol. 18, № 2. – P. 51–60.
11. TNM classification of malignant tumours / ed. by L. H. Sobin, C. Wittekind. – [6th edition (UICC)]. – N. Y. : Wiley-Blackwell, 2002.
12. *Романенко А. М.* Герміногенні пухлини яєчка: сучасна гістологічна класифікація та імуногістохімічні маркери / А. М. Романенко, Л. Б. Забарко, В. М. Непомнящий // *Урологія*. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 58–66.

### References

1. *Vozianov O.F., Romanenko A.M., Klymenko I.O.* (2006). Onkourolohiia sohodni: dosiahnennia, problemy, perspektyvy [Oncologic urology today: achievements, problems, perspectives]. *Onkolohiia – Oncology*, vol. 8, № 2, pp. 152–158 [in Ukrainian].
2. *Imianitov Ye.N.* (2006). Epidemiolohiia i biolohiia herminohennykh opuholei [Epidemiology and biology of germcell tumors]. *Prakticheskaiia onkolohiia – Practical Oncology*, vol. 7, № 1, pp. 1–5 [in Russian].
3. *Burova Ye.A., Bulanov A.A., Triakin A.A., Fedianin M.Yu., Tiuliandin S.A., Matveiev V.B.* (2010). Lecheniie seminomy yaichka 1 stadii [Treatment for stage I testicular seminoma]. *Onkourolohiia – Cancer Urology*, № 3, pp. 7–11 [in Russian].
4. *Huyghe E., Matsuda T., Thonneau P.* (2003). Increasing incidence of testicular cancer world wide: a review. *J. Urol.*, vol. 170, № 1, pp. 5–11.
5. *Matsko D.Ye., Ivantsov A.O.* (2006). Patolohicheskaiia anatomiia herminohennykh opuholei [Pathological anatomy of germcell tumors]. *Prakticheskaiia onkolohiia – Practical Oncology*, vol. 7, № 1, pp. 6–15 [in Russian].
6. WHO (2004). WHO Histological classification of testis tumours. *Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs*. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. (Ed.). (Pp. 250–262). Lyons: IARC Press.

7. Moch E.H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. (Eds.). (2016). *WHO Classification of tumours of the urinary system and male genital organs*. (Pp. 184–258). Lyons: IARC Press.
8. Skakkebaek N.E. (1972). Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet*, vol. 2 (7776), pp. 516–517.
9. Ulbright T.M. (1993). Germcell neoplasms of the testis. *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 17, pp. 1075–1091.
10. Reuter V.E. (2005). Origins and molecular biology of testicular germcell tumors. *Mod. Pathol.*, vol. 18, № 2, pp. 51–60.
11. Sobin L.H., Wittekind C. (2002). TNM classification of malignant tumours. (6th ed.). (UICC). N. Y.: Wiley-Blackwell.
12. Romanenko A.M., Zabarko L.B., Nepomniashchyi V.M. (2003). Herminohenni pukhlyny yaiechka: suchasna histolohichna klasyfikatsiia ta imunohistokhimichni markery [Testicular germcell tumors: modern histological classification and immunohistochemical markers]. *Urolohiia – Urology*, vol. 7, № 1, pp. 58–66 [in Ukrainian].

**С.Н. Потапов, В.Д. Марковский, Д.И. Галата**

**ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ КЛАССИФИКАЦИИ, ТЕРМИНОЛОГИИ И СТАДИРОВАНИЯ  
ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧЕК**

В статье рассмотрена современная классификация герминогенных опухолей яичка ВОЗ 2016 года с внесенными изменениями по сравнению с предыдущей редакцией 2004 года. Обосновано новое определение «тестикулярной интраэпителиальной неоплазии» яичка, а также приведены правила стадирования опухолевого процесса.

**Ключевые слова:** герминогенные опухоли яичек, классификация, терминология, стадирование.

**S.N. Potapov, V.D. Markovsky, D.I. Galata**

**QUESTIONS OF MODERN CLASSIFICATION, TERMINOLOGY AND STAGING OF HERMIOGENOUS  
EGG TUMORS**

The article deals with the modern classification of testicular germ cell tumors according to WHO of 2016 with the changes in comparison with the previous edition of 2004. A new definition of «testicular intraepithelial neoplasia» of the testis is justified and the rules of staging of the tumor process are given.

**Keywords:** germ cell tumors of testicles, classification, terminology, staging.

Надійшла 19.02.18

**Інформація про авторів**

*Потапов Сергій Миколайович* – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(057)707-73-40.

E-mail: pathomorphologist@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-5718-3341.

*Марковський Володимир Дмитрович* – академік інтернаціональної академії патології, доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної роботи, завідувач кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(057)707-73-40.

E-mail: pathophys.khnmu@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-2237-3639.

*Галата Дар'я Ігорівна* – кандидат медичних наук, асистент кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(057)707-73-40.

E-mail: pathophys.khnmu@gmail.com.

ORCID: 0000-0001-8850-8033.

## ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-008.46-036.12-056.52-085.222:575.174.015.3

*Ю.Ч. Гасанов, Т.М. Бондар, Т.О. Ченчік**ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМНУ», м. Харків***ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ УСПІШНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ  
МЕТОПРОЛОЛУ СУКЦИНАТУ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ  
З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ**

Протягом одного року проведено проспективне рандомізоване динамічне дослідження серед 127 осіб з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю II–III стадій 1–4-го ФК за NYHA у віці 32–87 (61 [57; 65]) років, 93 чоловіки і 34 жінки. Визначено ключові фактори прогресування серцевої декомпенсації та принципи застосування метопрололу сукцинату з урахуванням фармакогенетичних аспектів у комплексному лікуванні цієї коморбідної патології. Обстеження полягало у визначенні толерантності до фізичного навантаження, якості життя, центральної гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, сироваткового рівня інсуліну та NTproBNP, поліморфізму G1846A гена CYP2D6. Метопрололу сукцинат призначали за стандартною схемою із титруванням дози кожні два тижні з 12,5 до 100–200 мг. Показано, що розроблений із застосуванням послідовного аналізу Вальда прогностичний протокол надає нові можливості прогнозуванню ефективності застосування метопрололу сукцинату в пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю. Розроблені дискримінантні моделі дозволяють об'єктивізувати критерії визначення доз метопрололу сукцинату в пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю – максимальної початкової, максимальної кінцевої, а також оцінити доцільність подальшого покрокового збільшення дози.

**Ключові слова:** *хронічна серцева недостатність, ожиріння, лікування, прогноз, метопрололу сукцинат, генетичний поліморфізм, якість життя, варіабельність ритму, гемодинаміка.*

**Вступ**

Наріжним каменем сучасної медицини загалом і терапії та кардіології зокрема є проблема коморбідної патології, однією з найрозповсюдженіших з яких є поєднання хронічної серцевої недостатності з ожирінням [1]. Наявність супутньої патології схиляє лікарів до поліпрагмазії, одночасного призначення кількох фармакологічних препаратів, проте множинність їх дії при поєднаному застосуванні та різні аспекти фармакодинаміки й фармакокінетики за коморбідного перебігу хвороб потребують подальшого дослідження [2–4]. Хоча бета-адреноблокатори, зокрема метопрололу сукцинат, уже тривалий час широко

використовують у фармакотерапії хронічної серцевої недостатності, ефективність застосування та принципи їхнього дозування, урахуваючи фармакогенетичний профіль пацієнта, вивчені недостатньо.

**Мета** даного дослідження – визначення ключових факторів прогресування серцевої декомпенсації та принципів застосування метопрололу сукцинату з урахуванням фармакогенетичних аспектів у комплексному лікуванні пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю.

**Матеріал і методи**

У проспективному рандомізованому динамічному дослідженні протягом одного року

© Ю.Ч. Гасанов, Т.М. Бондар, Т.О. Ченчік, 2018

на базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої» НАМН України обстежено 127 осіб з хронічною серцевою недостатністю II–III стадій 1–4-го ФК за NYHA у віці 32–87 (61 [57; 65]) років, з них 93 чоловіки і 34 жінки.

Критеріями включення осіб у дослідження були: вік старше 18 років; наявність хронічної серцевої недостатності II–III стадій ішемічного або гіпертензивного генезу із синусовим ритмом і прогресуючою систолічною дисфункцією лівого шлуночка, що потребує застосування бета-адреноблокаторів; відсутність протипоказань щодо призначення бета-адреноблокаторів, запальних та неопластичних станів тощо, станів, які могли б істотно вплинути на результати дослідження. Критерії виключення – небажання взяти чи продовжувати участь у дослідженні; наявність чи розвиток станів, які могли б викривити результати дослідження.

Клінічним ознакам надано бальної оцінки за шкалою оцінки клінічних симптомів (ШОКС).

З метою оцінювання толерантності до фізичного навантаження проведено тест 6-хвилинної ходьби.

Як психосоціальні показники використовували результати анкетування за Мінесотським опитувальником.

Центральну гемодинаміку досліджували доплер- та ехокардіографічним методом («Vivid 3», General Electric, США). Визначали кінцево-діастолічний (КДР ЛШ) і кінцево-систолічний розміри лівого шлуночка (КСР ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), діаметри лівого передсердя (ДЛП), правого шлуночка (ДПШ) та правого передсердя (ДПП), максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього (А) діастолічного наповнення, фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ); розраховували масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ).

Варіабельність серцевого ритму оцінювали за допомогою холтеровського моніторингу («Кардіосенс», ХАІ-Медика, Україна). Зокрема, вивчали такі показники: стандартне відхилення середньої тривалості RR (SDNN); відсоток від загальної кількості послідовних пар RR-інтервалів, що різняться більш ніж на 50 мс (pNN 50); загальну потужність спектра

(TP); міру потужності низькочастотних (0,04–0,15 Гц) впливів нейрогуморальної регуляції, яку пов'язують переважно із симпатичною і частково парасимпатичною ланкою регуляції (LF); міру потужності високочастотних (0,15–0,40 Гц) впливів нейрогуморальної регуляції, яку пов'язують переважно з парасимпатичною ланкою регуляції (HF); індекс вагосимпатичної взаємодії LF/HF [11].

Вміст інсуліну та NTproBNP у сироватці крові оцінювали імуноферментним методом з використанням наборів реактивів Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина) та «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Росія). Оптичну щільність вимірювали напівавтоматичним імуноферментним аналізатором «Immunochem-2100» (США) з подальшим розрахунком результатів. Уміст глюкози визначали глюкозоксидазним методом за допомогою реактивів «СпайнЛаб» (Україна) на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі СЕМ-7 (Erba Diagnostics Mannheim GmbH, Німеччина). Інсулінорезистентність характеризували за моделлю НОМА-IR = глюкоза (ммоль/л) × інсулін (мкОд/мл) / 22,5.

Алельний поліморфізм G1846A гена CYP2D6 досліджували методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням наборів реактивів «G1846A гена CYP2D6\_4 rs 3892097» виробництва «Синтол» (Росія). Ампліфікацію та алельну дискримінацію проводили за допомогою системи детекції продуктів полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі «CFX96 Touch» (BioRad Laboratories Pte.Ltd., Сінгапур).

Метопрололу сукцинат призначали за стандартною схемою із титруванням дози кожні два тижні з 12,5 до 100–200 мг. Дизайн передбачав дві контрольні точки (КТ): КТ1 – перед початком застосування метопрололу сукцинату; КТ2 – через рік регулярного вживання препарату в цільовій дозі. Крім цього пацієнти у складі комплексного лікування ХСН отримували інгібітори АПФ, блокатори рецепторів до ангіотензину II, антагоністи альдостерону, пітльові та тіазидні діуретики тощо; за структурою терапії, що проводилась, групи були порівнянні.

При попередньому оцінюванні характеру розподілу показників візуальним методом та із застосуванням критерію Шапіро–Уїлка

(Shapiro–Wilk W-test) виявлено, що він істотно відрізняється від нормального; це спонукало в подальшому використовувати засоби непараметричної статистики [5].

Комплексне оцінювання даних виконано за допомогою факторного аналізу методом головних компонент з подальшою варимакс-ротацією факторних осей [5].

Проведено порівняльний аналіз у групах розподілу окремих клінічних критеріїв із застосуванням послідовного аналізу А. Вальда у модифікації Є.В. Гублера та визначено діагностичну цінність, прогностичне значення та силу впливу факторів на розходження показників клінічних груп і прогностичні коефіцієнти [6–8]. Основними критеріями для оцінювання прогностичної значущості окремих клінічних ознак були: сила впливу фактора ( $\eta^2$ ; %), його інформативність (I; біт), що визначали за стандартною методикою [9].

Розраховували такі показники діагностичної цінності: чутливість – відношення істинно позитивних (ІП) до суми істинно позитивних та помилково негативних (ПН) результатів; специфічність – відношення істинно негативних (ІН) до суми істинно негативних та помилково позитивних (ПП) результатів; позитивну передбачувальну цінність – відношення істинно позитивних (ІП) до суми ІП та ПП результатів; негативну передбачувальну цін-

ність – відношення ІН до суми ІН та ПН результатів.

Статистично вірогідними вважали результати з  $p < 0,05$ .

Ведення банку даних дослідження, базові розрахунки похідних показників, частотну характеристику ознак, побудову діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Access, Microsoft Excel 2010 (ліцензія № 01631-551-3027986-27852), усі обчислення здійснювали засобами StatSoft Statistica 8.0 (номер ліцензії STA862D175437Q).

Проведення дослідження схвалено комісією з біоетики ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (протокол № 16 від 16 грудня 2013 року).

#### Результати та їх обговорення

З метою стратифікації ризику за 24 клінічними ознаками розраховано показники інформативності та їхнього прогностичного значення.

За даними, отриманими при вивченні частоти окремих факторів і прогностичного значення кожного з критеріїв, опрацьовано прогностичний протокол ефективності застосування метопрололу суццинату в лікуванні пацієнтів з ожирінням та хронічною серцевою недостатністю. Структурно протокол має вигляд таблиці, яка містить ознаки й відповідні їм прогностичні коефіцієнти (таблиця) та шкалу оцінки результату прогнозування.

*Прогностичний протокол ефективності застосування метопрололу суццинату в лікуванні пацієнтів з ожирінням та хронічною серцевою недостатністю*

Ранг фактора	Ознака	Градація	Прогностичне значення (пат)
1	Поліморфізм G1846A гена CYP2D6	G1846A	-3,7
		G1846G	+6,8
2	ЧСС	$> 60 \text{ c}^{-1}$	-3,7
		$\leq 60 \text{ c}^{-1}$	+7,0
3	ММЛШ	Вище норми	-4,0
		Норма	+7,0
4	КДР ЛШ	Норма	-2,2
		Вище норми	-1,4
5	ІМТ	20,0–25,9 $\text{кг}/\text{м}^2$	+3,9
		26,0–27,9 $\text{кг}/\text{м}^2$	-9,7
		Більше 27,9 $\text{кг}/\text{м}^2$	-4,0
6	Стадія серцевої недостатності	2Б	-4,0
		2А	-3,9
7	Дистанція в тесті з 6-хвилинною ходьбою	Менше норми	-1,7
		Норма	+1,2
8	Функціональний клас серцевої недостатності	3, 4	-1,2
		1, 2	+1,7

Продовження таблиці

Ранг фактора	Ознака	Градація	Прогностичне значення (пат)
9	Тривалість анамнезу серцевої недостатності	Менше 9 років	-3,3
		9 років і більше	-7,3
10	ФВ ЛПШ	Більше 55 %	+1,9
		45-55 %	-1,6
		Менше 45 %	-2,9
11	LF/HF	Менше 1,9	-0,9
		1,9-3,5	+1,4
12	НОМА-IR	2,77 і більше	-2,9
		Менше 2,77	+3,4
13	Е/А	Відхилення від норми	-0,8
		Норма	+0,1
14	TP	Понад 3000	-1,2
		3000 і менше	+0,7
15	Вік	60 років і більше	-0,6
		Менше 60 років	+1,1
16	Вираженість клінічних ознак за ШОКС	3 бали і більше	-1,1
		Менше 3 балів	+2,2
17	ДПШ	2,6 мм і більше	-1,0
		Менше 2,6 мм	+1,8
18	Показник якості життя	Більше 30	-0,2
		30 і менше	+3,8
19	pNN 50	Менше 76	-0,1
		76 і більше	+2,0
20	КСР ЛПШ	Норма	+0,3
		Відхилення від норми	-0,8
21	ТЗСЛШ	Вище від норми	-1,7
		Норма	+0,7
22	ТМШП	Вище від норми	-0,1
		Норма	+0,6
23	Стать	Жіноча	-0,2
		Чоловіча	+0,7
24	ДЛП	Вище від норми	-0,2
		Норма	+0,7

За кожною клінічною ознакою визначають її наявність чи відсутність, а відповідні прогностичні коефіцієнти додають.

Порогова сума для вибору однієї з двох гіпотез становила 19,8, що визначено за формулою  $-(1-\alpha)/\beta$ , де  $\alpha$  – припустима помилка першого роду (помилка пропуску розвитку небажаного виходу, її було обрано більш жорстко – 0,01);  $\beta$  – припустима помилка другого роду (помилкове прогнозування небажаного виходу, її було обрано менш жорстко – 0,05).

За досягнення порогової суми коефіцієнтів з використанням шкали визначають групу ризику:

- якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або нижча ніж -19,8, ризик недостатньої ефективності лікування із застосуванням метопрололу сукцинату в обраній дозі високий;

- якщо сума прогностичних коефіцієнтів більша -19,8 і нижча 19,8, ризик недостатньої ефективності лікування із застосуванням метопрололу сукцинату в обраній дозі невизначений;

- якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або вища ніж 19,8, ризик недостатньої ефективності лікування із застосуванням метопрололу сукцинату в обраній дозі низький.



Таким чином, розроблений прогностичний протокол розширює арсенал засобів і підвищує ефективність прогнозування результатів застосування метопрололу сукцинату в комплексному лікуванні пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю, що зумовлює доцільність його практичного застосування в цій категорії хворих осіб.

Урахування базових критеріїв, за якими оцінюють оптимальні дози метопрололу сукцинату в комплексному лікуванні пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю, є недосконалим і залишає вірогідність недостатньої ефективності цього лікувального підходу.

Фактичну прогностичну потужність заявленого способу оцінювання ефективності застосування метопрололу сукцинату в комплексному лікуванні пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю встановлювали шляхом динамічного спостереження. За фактичного несприятливого результату його ризик оцінений як високий у 32,5 %, помилкове ж встановлення мінімального ризику мало місце в 1,2 %, що є клінічно допустимим.

Серед осіб, у яких результати лікування були сприйнятливими, відсоток співпадіння оцінки ризику був 48,3, помилкове визначення високого ризику виявилось в 6,2 % спостережень.

При оцінюванні параметрів прогностичної цінності протоколу встановлено такі значення: чутливості – 93,5 %, специфічності – 81,7 %, позитивної передбачувальної цінності – 82,4 %, негативної передбачувальної цінності – 94,3 %.

Було проведено канонічний дискримінантний аналіз результатів обстеження пацієнтів і розроблено математичні моделі, в основу яких покладено задачу підвищення інформативності прогнозування дози метопрололу сукцинату в лікуванні пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю.

Перше питання, поставлене перед дискримінантним аналізом, – прогнозування максимально можливої дози метопрололу сукцинату для початку терапії хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з ожирінням.

Розроблено такі формули канонічних дискримінантних функцій:

$$\text{ПІ}_{(\text{до } 50)} = (1,26 \times X1) - (0,66 \times X2) + (0,84 \times X3) + (22,67 \times X4) - (0,04 \times X5) - (3,58 \times X6) + (0,01 \times X7) + (5,94 \times X8) - 199,6;$$

$$\text{ПІ}_{(\text{понад } 50)} = (1,24 \times X1) - (0,68 \times X2) + (0,76 \times X3) + (23,21 \times X4) - (0,08 \times X5) - (3,60 \times X6) + (0,01 \times X7) + (5,43 \times X8) - 199,2;$$

де ПІ – прогностичний індекс (у. о.), що оцінює необхідність збільшення дози метопрололу сукцинату; X1 – вік пацієнта, років; X2 – тривалість анамнезу серцевої недостатності, років; X3 – ІМТ; X4 – КДР ЛШ; X5 – КСР ЛШ; X6 – ФВ ЛШ; X7 – NTproBNP; X8 – поліморфізм гена CYP2D6 (1 – G1846G, 2 – G1846A).

Якщо  $\text{ПІ}_{(\text{до } 50)} < \text{ПІ}_{(\text{понад } 50)}$ , встановлюють високу (> 95 %) вірогідність доцільності початку титрування дози метопрололу сукцинату з 50 мг і більше на добу. Якщо  $\text{ПІ}_{(\text{до } 50)} > \text{ПІ}_{(\text{понад } 50)}$ , роблять заключення щодо доцільності варіювання його початкової дози в межах до 50 мг на добу.

Друге питання, розв'язання якого переслідували під час аналізу, – прогнозування максимально переносимої дози метопрололу сукцинату, яка має бути досягнута в комплексній фармакотерапії хронічної серцевої недостатності в пацієнтів з ожирінням.

Розроблено такі формули канонічних дискримінантних функцій:

$$\text{ПІ}_{(\text{до } 150)} = (1,26 \times X1) - (0,64 \times X2) + (0,81 \times X3) + (0,06 \times X4) + (22,97 \times X5) - (0,05 \times X6) - (3,62 \times X7) + (0,01 \times X8) + (6,94 \times X9) - 201,5;$$

$$\text{ПІ}_{(\text{понад } 150)} = (1,25 \times X1) - (0,68 \times X2) + (0,79 \times X3) + (0,06 \times X4) + (22,99 \times X5) - (0,06 \times X6) - (3,59 \times X7) + (0,01 \times X8) + (5,61 \times X9) - 198,4;$$

де ПІ – прогностичний індекс (у. о.), що оцінює необхідність збільшення дози метопрололу сукцинату; X1 – вік пацієнта, років; X2 – тривалість анамнезу серцевої недостатності, років; X3 – ІМТ; X4 – дистанція в тесті з 6-хвилинною ходьбою; X5 – КДР ЛШ; X6 – КСР ЛШ; X7 – ФВ ЛШ; X8 – NTproBNP; X9 – поліморфізм гена CYP2D6 (1 – G1846G, 2 – G1846A).

Якщо  $\text{ПІ}_{(\text{до } 150)} < \text{ПІ}_{(\text{понад } 150)}$ , встановлюють високу (> 95 %) вірогідність доцільності збільшення дози метопрололу сукцинату 150 мг і більше на добу. Якщо  $\text{ПІ}_{(\text{до } 150)} > \text{ПІ}_{(\text{понад } 150)}$ , роблять заключення щодо варіювання його дози в межах до 150 мг на добу.

Третє питання, на розв'язання якого було спрямовано дискримінантний аналіз, – прогнозування подальшої можливості титрування дози метопрололу сукцинату в лікуванні

пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю.

Розроблено такі формули канонічних дискримінантних функцій:

$$\text{ПІ}_{(\text{достатня})} = (1,26 \times X1) - (0,66 \times X2) + (0,83 \times X3) + (23,04 \times X4) - (0,05 \times X5) - (3,55 \times X6) + (5,75 \times X7) - 199,4;$$

$$\text{ПІ}_{(\text{можлива})} = (1,23 \times X1) - (0,69 \times X2) + (0,75 \times X3) + (22,92 \times X4) - (0,08 \times X5) - (3,65 \times X6) + (5,52 \times X7) - 199,1;$$

де ПІ – прогностичний індекс (у. о.), що оцінює необхідність збільшення дози метопрололу сукцинату; X1 – вік пацієнта, років; X2 – тривалість анамнезу серцевої недостатності, років; X3 – ІМТ; X4 – КДР ЛШ; X5 – КСР ЛШ; X6 – ФВ ЛШ; X7 – поліморфізм гена CYP2D6 (1 – G1846G, 2 – G1846A).

Якщо  $\text{ПІ}_{(\text{достатня})} < \text{ПІ}_{(\text{можлива})}$ , встановлюють високу (> 95 %) вірогідність доцільності збільшення дози метопрололу сукцинату протягом лікування. Якщо  $\text{ПІ}_{(\text{достатня})} > \text{ПІ}_{(\text{можлива})}$ ,

### Список літератури

1. Ara R. Estimating health state utility values for comorbidities / R. Ara, J. Brazier // *Pharmacoeconomics*. – 2017. – № 35, suppl 1. – P. 89–94.
2. Polypharmacy in cardiovascular medicine: problems and promises! / M. Abolbashari, T. E. Macaulay, T. F. Whayne [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* – 2017. – Vol. 8, № 15 (1). – P. 31–39.
3. Dambaugh L. A. Progressive care of obese patients / L. A. Dambaugh, M. M. Ecklund // *Crit. Care Nurse*. – 2016. – № 36 (4). – P. 58–63.
4. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure / F. Triposkiadis, G. Giamouzis, J. Parissis [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – № 18 (7). – P. 744–758.
5. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.
6. Wald A. Sequential analysis / A. Wald. – N. Y., 1947. – 212 p.
7. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – Л. : Медицина, 1978. – 294 с.
8. Генкин А. А. Биологические аспекты кибернетики / А. А. Генкин. – М., 1962. – С. 231–233.
9. Коринко Р. О. Прикладные программы для статистического анализа результатов медицинского эксперимента / Р. О. Коринко. – СПб. : Наука, 2001. – 420 с.

### References

1. Ara R., Brazier J. (2017). Estimating health state utility values for comorbidities. *Pharmacoeconomics*, № 35, suppl 1, pp. 89–94.
2. Abolbashari M., Macaulay T.E., Whayne T.F., Mukherjee D., Saha S. (2017). Polypharmacy in cardiovascular medicine: problems and promises! *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.*, vol. 8, № 15 (1), pp. 31–39.
3. Dambaugh L.A., Ecklund M.M. (2016). Progressive care of obese patients. *Crit. Care Nurse*, № 36 (4), pp. 58–63.
4. Triposkiadis F., Giamouzis G., Parissis J., Starling R.C., Boudoulas H., Skoularigis J. et al. (2016). Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, № 18 (7), pp. 744–758.

роблять заключення щодо досягнення цільової дози препарату.

### Висновки

1. Запропонований протокол надає нові можливості прогнозуванню ефективності застосування метопрололу сукцинату в пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю.

2. Розроблені дискримінантні моделі дозволяють об'єктивізувати критерії визначення доз метопрололу сукцинату в пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю – максимальної початкової, максимальної кінцевої, а також оцінити доцільність подальшого покрокового збільшення дози.

**Перспективи подальших досліджень** – клінічна апробація протоколу застосування метопрололу сукцинату в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на тлі ожиріння з урахуванням результатів факторного аналізу й розроблених прогностичних засобів.

5. Lang T.A., Sesik M. (2011). *Kak opisuyat statistiku v meditsine* [How to describe statistics in medicine]. V.P. Leonov (Ed., trans.). Moscow: Prakticheskaya meditsina, 480 p. [in Russian].
6. Wald A. (1947). *Sequential analysis*. N. Y., 212 p.
7. Gubler Ye.V. (1978) *Vychislitelnyye metody analiza i raspoznavaniia patolohicheskikh protsessov* [Computational methods of analysis and recognition of pathological processes]. Leningrad: Meditsina, 294 p. [in Russian].
8. Henkin A.A. (1962). *Biolohicheskiye aspekty kibernetiki* [Biological aspects of cybernetics]. Moscow: Meditsina, pp. 231–233 [in Russian].
9. Korinko P.O. (2001) *Prikladnyye prohammy dlia statisticheskoho analiza rezultatov meditsinskoho eksperimenta* [Application programs for statistical analysis of the results of a medical experiment]. Saint-Petersburg: Nauka, 420 p. [in Russian].

**Ю.Ч. Гасанов, Т.Н. Бондарь, Т.А. Ченчик**

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УСПЕШНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ**

В течение одного года проведено проспективное рандомизированное динамическое исследование среди 127 человек с ожирением и хронической сердечной недостаточностью II–III стадий I–4-го ФК по NYHA в возрасте 32–87 (61 [57; 65]) лет, 93 мужчин и 34 женщин. Определены ключевые факторы прогрессирования сердечной декомпенсации и принципов применения метопролола сукцината с учетом фармакогенетических аспектов в комплексном лечении этой коморбидной патологии. Обследование заключалось в определении толерантности к физической нагрузке, качества жизни, центральной гемодинамики, вариабельности сердечного ритма, сывороточного уровня инсулина и NTproBNP, полиморфизма G1846A гена CYP2D6. Метопролола сукцинат назначали по стандартной схеме с титрованием дозы каждые две недели с 12,5 до 100–200 мг. Показано, что разработанный с применением последовательного анализа Вальда прогностический протокол предоставляет новые возможности прогнозирования эффективности применения метопролола сукцината у пациентов с ожирением и хронической сердечной недостаточностью. Разработанные дискриминантные модели позволяют объективизировать критерии определения доз метопролола сукцината у пациентов с ожирением и хронической сердечной недостаточностью – максимальной начальной, максимальной конечной, а также оценить целесообразность дальнейшего пошагового увеличения дозы.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ожирение, лечение, прогноз, метопролола сукцинат, генетический полиморфизм, качество жизни, вариабельность ритма, гемодинамика.

**Iu.Ch. Gasanov, T.M. Bondar, T.O. Chenchik**

**PROGNOSTIC ASPECTS OF THE SUCCESS OF METOPROLOL SUCCINATE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ON THE BACKGROUND OF OBESITY**

A prospective, randomized, dynamic study was conducted for one year among 127 patients with obesity and chronic heart failure II–III stages 1st–4th FC by NYHA at the age of 32–87 (61 [57; 65]) years, 93 men and 34 women. The key factors of progression of cardiac decompensation and the principles of using metoprolol succinate, taking into account pharmacogenetic aspects in the complex treatment of this comorbidity were determined. The survey included determination of tolerance to physical activity, quality of life, central hemodynamics, heart rate variability, serum insulin levels and NTproBNP, G1846A polymorphism of the CYP2D6 gene. Metoprolol succinate was administered according to a standard titration schedule every 2 weeks from 12.5 to 100–200 mg. It is shown, that the prognostic protocol developed with the use of Wald's sequential analysis provides new possibilities for predicting the effectiveness of metoprolol succinate in patients with obesity and chronic heart failure. The discriminant models developed allow to objectivize the criteria for determining the dose of metoprolol succinate in patients with obesity and chronic heart failure – the maximum initial, maximal endpoint, as well as the feasibility of further incremental dose increases.

**Keywords:** chronic heart failure, obesity, treatment, prognosis, metoprolol succinate, genetic polymorphism, quality of life, cardiac rhythm variability, hemodynamics.

Надійшла 13.03.18

**Відомості про авторів**

*Гасанов Юрій Чінгізович* – молодший науковий співробітник відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «НІТ ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(066)988-90-84.

E-mail: gasanov\_yura@ Rambler.ru.

ORCID: 0000-0002-9568-7858.

*Бондар Тетяна Миколаївна* – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID: 0000-0002-2501-317X.

*Ченчик Тетяна Олександрівна* – старший науковий співробітник ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID: 0000-0001-7170-5313.

УДК 616.711-002.5-073(045)

*Н.В. Дереш*

*Лікувально-діагностичний центр «Омега-Київ», м. Київ*

## **МСКТ І МРТ У РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО СПОНДИЛІТУ**

Проаналізовано можливості МСКТ- і МРТ-досліджень хребта у 44 хворих на туберкульозний спондиліт з метою підвищення ефективності його діагностики на ранніх стадіях розвитку процесу. Для ретельного аналізу було відібрано групу з 14 (31,8 %) осіб, захворювання яких було виявлено у преспондилітичній і на початку спондилітичної стадії з негативними або сумнівними результатами спондилографії. Продуктивна форма туберкульозного спондиліту спостерігалась у 43,2 % випадків, ексудативно-казеозна – у 56,8 %. Ураження грудного відділу відмічено в 61,4 % хворих, поперекового – у 38,6 %. Установлено, що на початкових стадіях розвитку туберкульозного спондиліту основне значення має лише МРТ-дослідження, яке дозволяє визначити дифузний набряк кісткового мозку з наявністю підвищеного МР-сигналу на T2w, STIR, низького – на T1w; зміни структури міжхребцевого диска у вигляді аномального підвищення МР-сигналу на T2w, STIR, наявність внутрішньодискового абсцесу, мінімальний набряк паравертебральної / епідуральної жирової клітковини, м'язів навіть при нормальних анатомічних розмірах, дрібні міжтканинні або епідуральні абсцеси, потовщення та набряк поздовжніх зв'язок хребта, особливо при контрастному внутрішньовенному підсиленні. Отже, при підозрі клініцистами наявності запального процесу хребта МРТ можна вважати методом вибору.

**Ключові слова:** туберкульозний спондиліт, мультиспіральна комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія.

### **Вступ**

Тяжкі наслідки спондилітів доантибіотичної ери значно зменшилися завдяки використанню потужних протитуберкульозних антибактеріальних лікарських речовин, сучасних діагностичних засобів та досягнень у галузі хірургічного лікування [1]. Незважаючи на це, проблема виявлення, діагностики та лікування туберкульозного спондиліту (ТС) як найбільш частого з запальних уражень хребта залишається актуальною, перш за все через складності ранньої діагностики, помилки в підборі антибактеріальної терапії та пізньої вибірки хворих для хірургічного лікування [2, 3].

У перебігу ТС виділяють три клініко-рентгенологічні стадії захворювання: преспондилітичну (рання стадія – виникнення первинного оститу у вигляді інфекційного вогнища в кістковому мозку хребця), спондилітичну (початок, період розпалу та затишання хвороби – прогресування кісткових

деструкцій із руйнуванням замикальних пластин, розвитком абсцесів, деформацій), постспондилітичну (наслідки) [3–5].

Більшість авторів сьогодні вважають, що тільки рентгенографії хребта (спондилографії) недостатньо для виявлення спондиліту, зокрема на ранній стадії, і оцінювання всіх обтяжливих факторів [6–8]. Для цього методу характерні низька чутливість і специфічність у порівнянні із мультиспіральним комп'ютерним (МСКТ) і магнітно-резонансним (МРТ) томографічними дослідженнями. Застосування спондилографії не дозволяє виявити ранні ознаки спондиліту до появи кісткових деструкцій, оцінити зміни кісткового мозку та структуру міжхребцевого диска, а також зміни м'язів тканин і стан хребетного каналу.

Раннє виявлення ТС має важливе значення, оскільки своєчасно і правильно обраний тип лікування може знизити рівень інвалідності й функціональних порушень таких хворих.

© Н.В. Дереш, 2018

**Мета** дослідження – вивчити ранні ознаки туберкульозного спондиліту за даними комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії.

#### Матеріал і методи

Проаналізовано результати дослідження променевими методами (рентгенографією, КТ, МРТ) 44 пацієнтів із ТС, які лікувались у відділенні кістково-суглобового туберкульозу Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру у період 2012–2016 років.

Розподіл хворих за статтю і віком надано у табл. 1.

Таблиця 1. Розподіл обстежених хворих на ТС за статтю і віком

Стать	Вік, років						Всього	
	21–44		45–60		60–75			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Чоловіки	5	11,4	8	18,2	3	6,8	16	36,4
Жінки	8	18,1	11	25,0	9	20,5	28	63,6
Всього	13	29,5	19	43,2	12	27,3	44	100

Середній вік пацієнтів становив  $(48,6 \pm 18,4)$  року. Більшість хворих (72,7 %) спостерігалась у працездатному віці, з них 43,2 % – у віці 45–60 років ( $p < 0,05$ ). Усі хворі скаржились на болі в хребті, 31 (70,5 %) пацієнт відмічав тимчасове підвищення температури, у 14 (31,8 %) були прояви неврологічного дефіциту. Усім хворим проводили цифрову рентгенографію хребта в стандартних проєкціях при первинному обстеженні і при динамічному спостереженні в процесі лікування.

Мультиспіральне комп'ютерне томографічне дослідження хребта проводили на 16-та 64-зрізовому спіральних томографах, товщиною зрізів по 1,0–2,5 мм з мультипланарними й волуметричними реконструкціями, з використанням жорсткого (кісткового) та м'якого (тканинного) фільтрів Кернела. Анатомічне покриття – один відділ хребта та захоплення 2–3 хребців суміжних відділів хребта з можливістю реконструювати більш широким FOV для оцінювання змін у грудній клітці або заочеревинному просторі.

Магнітно-резонансну томографію хребта виконували на 1,0 та 1,5 Т апаратах із використанням спінальної катушки у таких імпульсних послідовностях: Sagittal T1w FSE, Sagittal T2w FSE, Sagittal i/або Coronal STIR (з пригніченням сигналу від жиру), Axial T2w, Axial T1w, T1\_TSE\_dix, T1\_vibe. У двох

випадках використана послідовність DWI (дифузійно-зважена b 50, 400, 800). Анатомічне покриття – один відділ хребта, зона дослідження – у межах власне хребта і паравертебральних м'яких тканин.

Для аналізу чутливості методів було взято такі критерії:

1. Оцінювання змін кісткового мозку.
2. Характеристика кісткових деструкцій.
3. Виявлення змін міжхребцевого диска (висота і структурні зміни).
4. Виявлення змін м'яких паравертебральних тканин (набряк / інфільтрація, абсцес).

5. Виявлення змін хребетного каналу (оболонкові абсцеси, компресія дурального мішка, фокуси ураження спинного мозку).

#### Результати та їх обговорення

Перед призначенням лікування преспондилітичну фазу ТС встановлено лише у 6 (13,6 %) хворих, у решти 38 (86,4 %) пацієнтів були різні прояви спондилітичної фази процесу, з них у 8 (21,0 %) – початкові зміни, у 26 (68,4 %) – стадія розпалу, у 4 (10,5 %) – зміни були розцінені як стадія затихання ТС. Продуктивна форма ТС спостерігалась у 43,2 % випадків, ексудативно-казеозна – у 56,8 %. Ураження грудного відділу відмічено в 61,4 % випадків, поперекового – у 38,6 %.

Для подальшого аналізу було відібрано групу з 14 (31,8 %) осіб – 8 чоловіків і 6 жінок (1,3:1) – віком від 25 до 73 років, захворювання яких було виявлено у преспондилітичній і на початку спондилітичної стадії; з негативними або сумнівними результатами спондилографії: центральних кісткових деструкцій не виявлено, крайова узурація замикальних пластин (57,1 %) без ознак деформацій хребта, незначне зменшення висоти міжхребцевого диска (64,3 %). Ці результати не дозволяли впевнено зробити заключення про наявність запального процесу у хребтових сегментах, а специфічного й поготив.

Порівняльний аналіз даних МСКТ і МРТ узагальнено в табл. 2, 3.

Дифузний набряк кісткового мозку хребців у поєднанні з аномальними змінами сиг-

налу й висоти міжхребцевого диска, набряк та інфільтрація паравертебральних тканин є ранніми ознаками ТС до появи кісткових деструкцій, що дає МРТ безсумнівні переваги

Таблиця 2. Ранні ознаки спондилітів за даними КТ і МРТ

Анатомічні елементи хребта	КТ		МРТ	
	ознака	%	ознака	%
Кістковий мозок	Зміни непомітні або непрямі ознаки ураження у вигляді ущільнення структури	7,1	Дифузний набряк кісткового мозку з наявністю підвищеного МР-сигналу на T2w, STIR, низького – на T1w	100
Міжхребцевий диск	Зниження висоти (зміни об'єктивні у порівнянні з неуряженими дисками в інших сегментах) Змін структури дисків не встановлено	35,7	Зниження висоти Зміни структури у вигляді аномального підвищення МР-сигналу на T2w, STIR (внутрішньодисковий абсцес) Прямі деструктивні зони через диск при візуалізації з в/в контрастуванням	50,0 35,7 21,4
Замикальні пластини	Витончення, ерозія, втрата чіткості чи локальна переривчастість контурів Повне руйнування пластини	50,0 7,1	Переривчастість або відсутність гіпоінтенсивного контура тіла хребця на T1w	57,1
Тіла хребців	Поверхневі деструкції Центральні деструкції до 5 мм Остеопороз Остеосклероз	21,4 35,7 57,1 28,6	Через неоднорідний сигнал від кісткового мозку неможливо оцінити кісткову структуру	
Паравертебральні м'які тканини	Зміни виявляли у разі асиметрії чи вираженого потовщення Зміни щільності Абсцес у вигляді додаткового субстрату паравертебрально	26,6 21,4 14,3	Мінімальний набряк паравертебральної жирової клітковини, м'язів навіть при нормальних анатомічних розмірах Дрібні міжтканинні абсцеси Потовщення та набряк поздовжніх зв'язок хребта	100 42,9 50,0
Зміни хребетного каналу	Нативно ураження не помітні, епідуральні абсцеси при підвищеній щільності або наявності газу / кальцинатів Візуалізація після в/в контрастування	7,1	Потовщення, аномальний сигнал від оболонки спинного мозку Контрастне підсилення спинного мозку (кільцевидне, фокусне) у разі порушення гематоенцефалічного бар'єра	57,1 14,3

Таблиця 3. Можливості КТ і МРТ у діагностиці запальних змін різних елементів хребтового сегмента

Запальні зміни елементів хребтового сегмента	КТ	МРТ
Дисцит	- / +	+++
Внутрішньодисковий абсцес	-	++
Спондиліт – до появи кісткових деструкцій	- / +	+++
Спондиліт – початкові деструктивні зміни	+++	+ / -
Інфільтрація паравертебральних м'яких тканин	- / +	+++
Паравертебральний абсцес	++	+++
Епідуральний абсцес	+	+++
Мозкові оболонки	-	++
Спинний мозок	-	++

в діагностиці захворювання. Паравертебральний абсцес у 3 (21,4 %) випадках при початкових змінах ТС був виявлений як дебютний прояв хвороби за відсутності кісткових деструкцій на КТ і наявності набряку кісткового мозку на МРТ.

МСКТ мала переваги в оцінюванні поверхневих і центральних кісткових деструкцій, виявленні дрібних кальцинатів і газу в структурі абсцесу.

Оцінити міжхребцевий диск можна було за допомогою як МСКТ, так і МРТ. На КТ зниження висоти диска як ознака спондиліту об'єктивне у порівнянні з неураженими дисками в інших сегментах, проте неможливо взяти його за критерій при полісегментарному

дегенеративному ураженні хребта в людей середнього і старшого віку.

Допоміжним диференційним діагностичним показником у такому випадку виступає контрастне підсилення диска, зв'язок та оболонки спинного мозку при спондилодисциті.

### Висновки

Ранніми ознаками спондиліту можна вважати такі, які виявлені у преспондилітичній та на початку спондилітичної фази захворювання без утворення деструктивних деформацій хребців. Магнітно-резонансна томографія у порівнянні із комп'ютерною томографією має переваги у виявленні ранніх ознак спондиліту, тому при підозрі на наявність запального процесу хребта її можна вважати методом вибору.

### Список літератури

1. Duarte R. M. Spinal infection: state of the art and management algorithm / R. M. Duarte, A. R. Vaccaro // *European Spine Journal*. – 2013. – Vol. 229, № 12. – P. 2787–2799.
2. Використання МРТ у діагностиці, класифікації та стадіюванні туберкульозного спондиліту / В. М. Рижик, Л. В. Скальський, Я. І. Величко [та ін.] // *Променева діагностика, променева терапія*. – 2015. – № 1. – С. 27–30.
3. Gouliouris T. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management / T. Gouliouris, S. H. Aliyu, N. M. Brown // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2010. – Vol. 65 (3). – P. 11–24.
4. Шармазанова О. П. Можливості рентгенографії, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії у діагностиці туберкульозних спондилітів / О. П. Шармазанова, Н. В. Дереш // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 2014. – № 2. – С. 63–68.
5. Tuberculous spondylitis: What every radiologist should know / J. Kavanagh, R. Dunne, J. Keane, A. M. McLaughlin // *ECR 2011*. – C-1917. – Retrieved from : [http://www.isradiology.org/goed\\_tb\\_project/im-library/ECR2011\\_C-1917.pdf](http://www.isradiology.org/goed_tb_project/im-library/ECR2011_C-1917.pdf).
6. Pott disease (spinal tuberculosis): MR and CT imaging / G. Beretis, K. Giannaki, M. Fasoula [et al.] // *ECR 2016*. – C-1422. – Retrieved from : [http://postereng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing\\_poster&task=&pi=131890&searchkey=](http://postereng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=&pi=131890&searchkey=).
7. MR for the early diagnosis and follow-up of pre-radiologic spondylitis. / M. Velasco Ruiz, B. Bandres Carballo, A. Tejerina Bernal [et al.] // *ECR 2011*. – C-1064. – Retrieved from : [http://postereng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing\\_poster&task=&pi=107714&searchkey=](http://postereng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=&pi=107714&searchkey=).
8. Early diagnosis of spinal tuberculosis / C. H. Chen, Y. M. Chen, C. W. Lee // *J. Formosan Medical Association*. – 2016. – Vol. 115. – P. 825–836.

### References

1. Duarte R.M., Vaccaro A.R. (2013). Spinal infection: state of the art and management algorithm. *European Spine Journal*, vol. 22, issue 12, pp. 2787–2799.
2. Ryzhyk V.M., Skalskyi L.V., Velychko Ya.I., Karabyn I.I., Shyrmovska T.O. (2015). Vykorystannia MRT u diahnostytsi, klasyfikatsii ta stadiiuvanni tuberkuloznoho spondylitu [Use of MRI in diagnostics, classifications and stages of tuberculosis spondylitis]. *Promeneva diahnostyka, promeneva terapiia – Radial Diagnostics, Radial Therapy*, № 1, pp. 27–30 [in Ukrainian].
3. Gouliouris T., Aliyu S.H., Brown N.M. (2010). Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 65 (3), pp. 11–24.
4. Sharmazanova O.P., Deresh N.V. (2014). Mozhlyvosti renthenohrafii, kompiuternoi ta mahnitno-rezonansnoi tomohrafii u diahnostytsi tuberkuloznykh spondylitiv [Possibilities of sciagraphy, computer and magnetically-resonant tomography are in diagnostics of trachelokyphosiss]. *Ortopediia, travmatolohiia i protezirovaniie – Orthopaedy, Traumatology and Prosthetics*, № 2, pp. 63–68 [in Ukrainian].



5. Kavanagh J., Dunne R., Keane J., McLaughlin A.M. (2011). Tuberculous spondylitis: What every radiologist should know. *ECR 2011*, C-1917. Retrieved from [http://www.isradiology.org/goed\\_tb\\_project/im-library/ECR2011\\_C-1917.pdf](http://www.isradiology.org/goed_tb_project/im-library/ECR2011_C-1917.pdf).

6. Beretis G., Giannaki K., Fasoula M., Kyriotis D., Dagla T., Mantzouranis T.-P. (2016). Pott disease (spinal tuberculosis): MR and CT imaging. *ECR 2016*, C-1422. Retrieved from [http://poster.ng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing\\_poster&task=&pi=131890&searchkey=](http://poster.ng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=&pi=131890&searchkey=).

7. Velasco Ruiz M., Bandres Carballo B., Tejerina Bernal A., Ocon E., Tomero E., Castaneda S., Gomez Leon N. (2011). MR for the early diagnosis and follow-up of pre-radiologic spondylitis. *ECR 2011*, C-1064. Retrieved from [http://poster.ng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing\\_poster&task=&pi=107714&searchkey=](http://poster.ng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=&pi=107714&searchkey=).

8. Chen C.H., Chen Y.M., Lee C.W., Chang Y.J., Cheng C.Y., Hung J.K. (2016). Early diagnosis of spinal tuberculosis. *J. Formosan. Medical Association*, vol. 115, pp. 825–836.

### ***H.V. Дереш***

#### **МСКТ И МРТ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО СПОНДИЛИТА**

Проанализированы возможности МСКТ и МРТ позвоночника у 44 больных туберкулезным спондилитом в целях повышения эффективности его диагностики на ранних стадиях развития процесса. Для анализа была отобрана группа из 14 (31,8 %) человек, заболевание которых было обнаружено в преспондилитической и в начале спондилитической стадии спондилита с негативными или сомнительными результатами спондилографии. Продуктивная форма туберкулезного спондилита наблюдалась в 43,2 % случаев, экссудативно-казеозная – в 56,8 %. Поражение грудного отдела отмечено у 61,4 % больных, поясничного – в 38,6 %. Установлено, что на начальных стадиях развития туберкулезного спондилита основное значение имеет только МРТ-исследование, которое позволяет определить диффузный отек костного мозга с наличием повышенного МР-сигнала на T2w, STIR, низкого – на T1w; изменения структуры межпозвоночного диска в виде аномального повышения МР-сигнала на T2w, STIR, наличие внутридисккового абсцесса, минимальный отек паравертебральной / эпидуральной жировой клетчатки, мышц даже при нормальных анатомических размерах, мелкие межтканевые или эпидуральные абсцессы, утолщение и отек продольных связок позвоночника, особенно при контрастном внутривенном усилении. Следовательно, при подозрении клиницистами наличия воспалительного процесса позвоночника МРТ можно считать методом выбора.

**Ключевые слова:** туберкулезный спондилит, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

### ***N.V. Deresh***

#### **MSCT AND MRI IN THE EARLY DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS SPONDYLITIS**

The possibilities of MSCT and MRI spine research were analyzed in 44 patients with tuberculous spondylitis in order to increase the effectiveness of its diagnosis in the early stages of the development of the process. For the retroactive analysis, the group was grouped with 14 (31.8 %) of the group, who were buried at the back of the spondyitic stage with negative results or the results of the spondylographic system. The productive form of tuberculous spondylitis was observed in 43,2 %, exudative-caseous – in 56,8 % of cases. Defeat of the thoracic department was noted in 61,4 %, lumbar – at 38,6 %. It has been established that in the initial stages of the development of tuberculous spondylitis only the MRI study, which allows to determine the diffuse swelling of the bone marrow with the presence of an increased MR signal on T2w, STIR, is low on T1w; changes in the structure of the intervertebral disc in the form of an abnormal increase in the MR signal on T2w, STIR, the presence of intradisk abscess, minimal paravertebral / epidural fatty tissue edema, muscle even in normal anatomical sizes, small interstitial or epidural abscesses, thickening and edema of the spine longitudinal bone, especially with contrast intravenous enhancement. Therefore, in case of suspicion by clinicians the presence of inflammatory process of the spine MRI can be considered a method of choice.

**Keywords:** tuberculous spondylitis, multispiral computed tomography, magnetic resonance imaging.  
*Надійшла 28.02.18*

#### **Відомості про автора**

*Дереш Наталія Володимирівна* – лікар-рентгенолог діагностичного центру «Омега-Київ».

Адреса: 03022, м. Київ, вул. Михайла Максимовича, 10.

Тел.: +38(097)900-21-19.

E-mail: [natalka.deresh@gmail.com](mailto:natalka.deresh@gmail.com).

ORSID: 0000-0001-5140-3369.

## МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

УДК 616.12/.14-008-056.257-001-031.14-083.98

*В.В. Кучерявченко, Ю.В. Волкова, К.Ю. Шарлай, Г.В. Лісова, Я.С. Бєлєвцова**Харківський національний медичний університет***ОРГАНІЗАЦІЯ ПРОЦЕСУ ДІАГНОСТИКИ  
ТА ОБҐРУНТУВАННЯ КРИТЕРІЇВ ОЦІНКИ  
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ  
ПРИ ТРАВМАТИЧНІЙ ХВОРОБИ У ХВОРИХ  
З ПІДВИЩЕНИМ ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА**

Проаналізовано результати комплексного клініко-інструментального динамічного вивчення гемодинамічних показників у 224 хворих з політравмою і підвищеним індексом маси тіла, що знаходилися на лікуванні у терміни від першої доби до одного року з моменту отримання травми. Проаналізовано математичні моделі в усіх групах хворих і визначено, що досліджуваний процес носить закономірний характер з періодами нестабільності стану серцево-судинної системи у відповідь на отримані ушкодження тим вираженіше, чим більше в пацієнтів індекс маси тіла на момент надходження до стаціонара.

**Ключові слова:** гемодинамічні показники, підвищений індекс маси тіла, політравма, математичні моделі.

**Вступ**

Клініко-патогенетичні механізми розвитку травматичної хвороби (ТХ) у хворих з підвищеним індексом маси тіла (ПІМТ) при політравмі, методи її діагностики, лікування, прогнозування та профілактики ускладнень потребують детального вивчення і наукового обґрунтування з подальшим наданням поширених рекомендацій стосовно обстеження, анестезіологічного забезпечення, інтенсивної терапії та інтенсивного нагляду [1].

**Актуальність**

Уведення концепції ТХ дозволяє розглядати її клінічні прояви в кожного постраждалого як систему послідовних процесів, що розвиваються діалектично і взаємопов'язано [2]. Це дозволяє пов'язати загальні і місцеві зміни, що відбуваються в посттравматичному періоді, і уникнути ізольованого розгляду патологічних процесів (травматичний шок, кро-

вовтрата, травматичний токсикоз та ін.), викликаних одним етіологічним фактором – надмірним механічним впливом. При оцінюванні відновних процесів слід враховувати особливості гострого періоду травми, вік хворих, супутню патологію тощо [3]. Саме тому концепція ТХ носить конструктивний характер. Доцільність її впровадження, використання та розвитку зумовлена не тільки теоретичними міркуваннями, а й необхідністю практичного використання [4].

За даними багатьох дослідників, у останні роки вірогідно зростає частка хворих з ПІМТ, що перебувають на лікуванні в стаціонарі, а за прогнозами ООН, чисельність населення з ожирінням у світі у 2020 році становитиме близько 15 % усього населення [5].

Враховуючи той факт, що протягом останніх п'яти років багатьма авторами [6] вивчається патогенез ТХ у тривалому часі, насампе-

ред механізми відновлення функцій ушкоджених органів і повноцінна реабілітація, великий науковий інтерес становить реалізація цих процесів у проекції на вагові анатомо-функціональні зміни організму пацієнтів з ПІМТ і на зміни, зумовлені наявністю супутньої соматичної патології. Саме тому актуальним є питання концепції ТХ в осіб з ПІМТ, створення якої неможливо без детального розгляду провідних ланок патогенезу, які залучаються в клінічну реалізацію залежно від особливостей такого організму на момент отримання політравми, що засновано на вченні про гомеостаз і гемодинаміку з позиції механізмів взаємозв'язків між окремими системами організму [7].

У зв'язку з цим **метою** нашого дослідження було математичне моделювання функціонального стану серцево-судинної системи з використанням показників кардіогемодинаміки при травматичній хворобі у хворих з підвищеним індексом маси тіла.

#### Матеріал і методи

У 224 хворих з політравмою і підвищеним індексом маси тіла, що знаходились на лікуванні на базі відділення політравми і відділення інтенсивної терапії для хворих із поєднаною травмою НКП «Харківська міська клінічна лікарня швидкої невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» в період 2013–2018 років у терміни від однієї доби до одного року з моменту отримання травми, проведено комплексне клініко-інструментальне динамічне вивчення гемодинамічних показників.

Контрольну групу становили 60 добровольців, які спочатку розподілялися на три групи: з ІМТ до  $29,9 \text{ кг/м}^2$ , з ІМТ  $30,0\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$  і з ІМТ  $>40,0 \text{ кг/м}^2$ . Але після аналізу отриманих показників на тлі відсутності вірогідної різниці між цифрами отриманих

маркерів у кожній із груп ми з'єднали всі дані і за контроль приймали середнє значення з інтервалом  $\text{min-max}$ .

Пацієнти, які були обрані для вивчення клініко-патогенетичних аспектів перебігу ТХ, мали однакову тяжкість стану на момент надходження за шкалою АРАСНЕ II ( $14,0\pm 5,8$ ) бала і були розподілені на три стратифіковані клінічні групи залежно від стартових цифр антропометричних показників та ІМТ (табл. 1).

Так, у I групу ввійшли 88 пацієнтів (54 чоловіки, 34 жінки) з ІМТ на момент надходження до  $29,9 \text{ кг/м}^2$  [ $(26,1\pm 3,1) \text{ кг/м}^2$ ], середній вік яких дорівнював ( $49,3\pm 4,5$ ) року, середній зріст – ( $171,7\pm 8,2$ ) см, середня маса тіла – ( $104,7\pm 9,2$ ) кг, середній ОТ – ( $105,6\pm 7,7$ ) см, середній ОБ – ( $102,4\pm 12,1$ ) см, середній коефіцієнт ОТ/ОБ – ( $1,03\pm 2,60$ ), середній час з моменту отримання травми – ( $2,04\pm 0,72$ ) години.

У II групу ввійшли 84 хворі (48 чоловіків, 36 жінок) з ІМТ на момент надходження  $30,0\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$  [ $(35,2\pm 3,8 \text{ кг/м}^2)$ ], середній вік яких становив ( $48,7\pm 5,6$ ) року, середній зріст – ( $174,4\pm 5,9$ ) см, середня маса тіла – ( $111,1\pm 12,3$ ) кг, середній ОТ – ( $112,2\pm 8,1$ ) см, середній ОБ – ( $105,4\pm 14,2$ ) см, середній коефіцієнт ОТ/ОБ – ( $1,12\pm 2,10$ ), середній час з моменту отримання травми – ( $2,07\pm 0,42$ ) години.

У III групу ввійшли 52 пацієнти (32 чоловіки, 20 жінок) з ІМТ на момент надходження  $>40,0 \text{ кг/м}^2$  [ $(46,2\pm 5,8) \text{ кг/м}^2$ ], середній вік яких дорівнював ( $50,7\pm 6,1$ ) року, середній зріст – ( $172,8\pm 5,2$ ) см, середня маса тіла – ( $122,9\pm 11,5$ ) кг, середній ОТ – ( $119,6\pm 5,8$ ) см, середній ОБ – ( $109,1\pm 11,3$ ) см, середній коефіцієнт ОТ/ОБ – ( $1,16\pm 1,8$ ), середній час з моменту отримання травми – ( $2,05\pm 0,92$ ) години.

Усі ці 224 постраждали вірогідно не відрізнялися за статтю, віком, даними анамнезу. Вони отримували ідентичний комплекс інтенсивної терапії за протоколом відповідно до

Таблиця 1. Антропометричні показники і ІМТ постраждалих на момент надходження в лікарню

Показник	Група		
	I (n=88)	II, № 1 (n=84)	III (n=52)
ІМТ, $\text{кг/м}^2$	$26,1\pm 3,1$	$35,2\pm 3,8$	$48,2\pm 5,8$
Вік, років	$49,3\pm 4,5$	$48,7\pm 5,6$	$50,7\pm 6,1$
Зріст, см	$171,7\pm 8,2$	$174,4\pm 5,9$	$172,8\pm 5,2$
Маса, кг	$104,7\pm 9,2$	$111,1\pm 12,3$	$122,9\pm 11,5$
ОТ, см	$105,6\pm 7,7$	$112,2\pm 8,1$	$119,6\pm 5,8$
ОБ, см	$102,4\pm 12,1$	$105,4\pm 14,2$	$109,1\pm 11,3$
ОТ/ОБ	$1,03\pm 2,60$	$1,12\pm 2,10$	$1,16\pm 1,80$

ступеня тяжкості, який включав інфузійну терапію (парентерально/ентеральне харчування), антибіотикотерапію, антиоксиданти, антигіпоксанти, дезагреганти, антикоагулянти, противиразкові препарати, анальгетики, вітаміни. Після виписування зі стаціонара всі пацієнти із медикаментозних засобів приймали лише препарати, які були необхідними, враховуючи їхню супутню патологію (цукорзнижуючі, антигіпертензивні).

З метою об'єктивного комплексного оцінювання стану основних функціональних показників кардіогемодинаміки використовували системний багатофакторний аналіз [8]. Він полягає у визначенні узагальнених (інтегральних) показників за отриманими в процесі дослідження одиничними параметрами в різні стадії розвитку захворювання. За отриманими даними розраховували зважене середнє для кожної групи параметрів (величина інтегральна, яка характеризує досліджуваний процес у заданий період, у відносних одиницях).

По результатах розрахунків будували графічну залежність зважених середніх величин від термінів обстеження. Отримана залежність являла собою нозометричну (математичну) модель досліджуваного процесу.

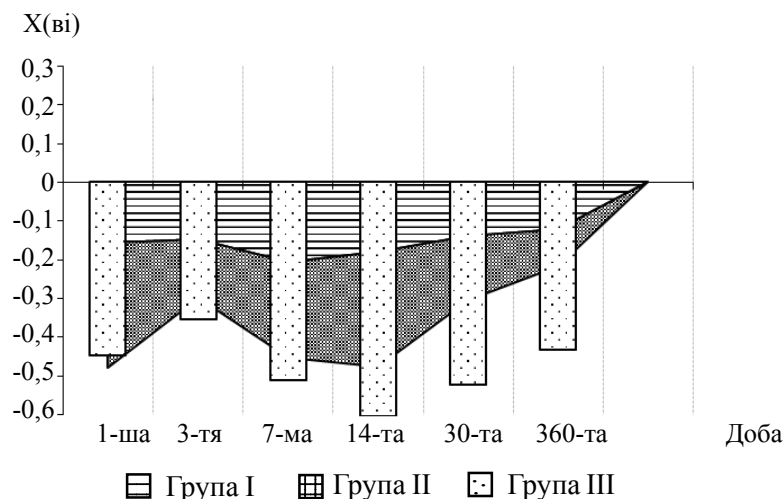
Математичну обробку даних здійснювали з використанням ліцензійних комп'ютерних програм «Microsoft Excel'XP» та «Statistica v. 6.0 (номери ліцензії К 310528 АХСДХ 09-70696 та 892818 ВЙ відповідно).

### Результати дослідження

За допомогою системного багатофакторного аналізу в результаті вивчення динаміки 5 показників кардіогемодинаміки, що були розраховані на підставі 1344 ЕКГ у 224 хворих з ПІМТ з політравмою і характеризували дану функціональну систему в період від однієї доби до одного року з моменту отримання ушкоджень, з урахуванням інтегральних показників уперше отримано математичні моделі функціонального стану серцево-судинної системи. Порівняльний аналіз цих показників дозволив визначити як наявність загальних закономірностей функціонування серцево-судинної системи, так і певні особливості, характерні для даних хворих залежно від ІМТ на момент отримання пацієнтами політравми. Аналіз отриманих моделей визначив певні закономірності змін кардіогемодинаміки у цілому у хворих з ПІМТ з політравмою в різні терміни й особливості реагування системи залежно від ІМТ пацієнтів кожної з груп.

Отже, математична модель функціонального стану серцево-судинної системи у хворих групи I (рисунок) має хвилеподібний вигляд з періодами напруження і спаду її активності.

Протягом усього періоду обстеження інтегральні показники знаходилися в зоні негативних величин. З 1-ї по 3-тю добу, у гострому періоді ТХ, відмічалось зниження інтегрального показника на 3-тю добу  $X_{3\text{дб}} = -0,1456 \pm 0,0136$  (табл. 2) відносно стартових даних на



Математична модель стану серцево-судинної системи при травматичній хворобі у хворих з ПІМТ

Таблиця 2. Динаміка інтегральних показників стану серцево-судинної системи у хворих з ПІМТ і ТХ ( $X_{vi} \pm \sigma_{vi}$ )

Доба	Група		
	I	II	III
1-ша	-0,1552±0,0142	-0,3242±0,0736	-0,4852±0,0229
3-тя	-0,1456±0,0136	-0,1512±0,0621	-0,3532±0,0183
7-ма	-0,2045±0,012	-0,2475±0,0539	-0,5108±0,0191
14-та	-0,1804±0,0141	-0,2944±0,0643	-0,6043±0,0174
30-та	-0,1392±0,0134	-0,1646±0,0471	-0,5222±0,0129
360-та	-0,1214±0,0149	-0,0943±0,0514	-0,4320±0,0201

першу добу лікування –  $X_{vi} = -0,1552 \pm 0,0142$  (табл. 2). У подальшому була його негативна динаміка і на 7-му добу він дорівнював  $-0,2045 \pm 0,0129$ , що вказує на спад активності. Під кінець раннього періоду ТХ, на 14-й день перебування у стаціонарі, спостерігалось його повільне відновлення, але досягти стартових цифр не вдалося –  $X_{vi} = -0,1804 \pm 0,0141$ . На 30-ту добу визначалась тенденція до відновлення функціонального стану серцево-судинної системи в пацієнтів цієї групи –  $X_{vi} = -0,1392 \pm 0,0134$ . На момент амбулаторного відвідування даними хворими на 360-ту добу з моменту отримання ушкоджень інтегральний показник стану серцево-судинної системи досягнув рівня контролю і становив  $-0,1214 \pm 0,0149$ , що вказує на відновлення її функцій у групі I.

У хворих групи II з 1-ї по 30-ту добу модель мала різко коливальний характер. У 1-шу добу відмічалось значне і більш виражене, ніж у групі I, зниження інтегрального показника –  $X_{vi} = -0,3242 \pm 0,0736$ . На 3-й день лікування було визначено збільшення його цифр до  $-0,1512 \pm 0,0621$ , але ж на кінець раннього періоду ТХ він знов зменшився до практично стартових значень і на 14-ту добу дорівнював  $-0,2944 \pm 0,0643$ .

У подальшому на 30-ту добу інтегральний показник знизився вдвічі від стартових значень і становив  $-0,1646 \pm 0,0471$ .

Через рік після отримання хворими групи II ушкоджень інтегральний показник стану серцево-судинної системи в них повністю відновився, досягнув контрольних значень і дорівнював  $-0,0943 \pm 0,0514$ , щоправда, з великим розбігом від середніх значень.

У хворих групи III на момент надходження інтегральний показник був найгіршим відносно показників груп I і II,  $X_{vi} = -0,4852 \pm 0,0229$ , щодаві він досить повільно відновлю-

вався, на 3-й день перебування в стаціонарі дорівнював  $-0,3532 \pm 0,0183$ , але ж потім знов було відмічено його погіршення до  $X_{vi} = -0,5108 \pm 0,0191$  і  $X_{vi} = -0,6042 \pm 0,0174$  на 7-му і 14-ту доби відповідно, що свідчить про більш напружену здатність до відновлення можливостей серцево-судинної системи в пацієнтів групи III.

На 30-й день лікування інтегральний показник дорівнював  $-0,5222 \pm 0,0129$ , що було менш ніж навіть на момент надходження до стаціонара пацієнтів даної групи, тобто велика маса або ожиріння за абдомінальним типом до  $IMT > 40,0 \text{ кг/м}^2$  чинять вплив на перебіг ТХ у цілому. Взагалі динаміка цього показника у хворих групи III свідчить про виражене напруження в серцево-судинній системі протягом першого місяця з моменту отримання ушкоджень. На амбулаторному відвідуванні, на 360-ту добу від моменту отримання ушкоджень, інтегральний показник становив  $-0,4320 \pm 0,0201$ , що вказувало на формування функціональних проблем з боку кардіогемодинаміки як відповіді на отримані травми у віддалені терміни ТХ.

Необхідно відмітити, що навіть через рік з моменту отримання хворими з ПІМТ політрави інтегральний показник стану серцево-судинної системи був відхилений у бік негативних величин абсолютно в усіх обстежених пацієнтів, що свідчить про функціональну нестабільність цієї системи в цілому, незважаючи на відновлення більшості її кількісних показників. Таким чином, найбільше напруження кардіогемодинаміка відчувала з 7-ї по 14-ту добу, що було тим більш критичними, чим більшим був  $IMT$  у досліджуваних пацієнтів.

Важливим етапом під час проведення багатофакторного аналізу було визначення кое-

фіцієнтів впливу – вагових коефіцієнтів, що виявилися інформативними при їх ранжируванні. Вони відображали ступінь впливу різних факторів на функціональний стан тієї чи іншої, у даному випадку – серцево-судинної, системи організму в різні терміни обстеження.

Протягом усього періоду обстеження найбільший вплив у пацієнтів групи I здійснювали цифри УІ (з максимумом на 3-тю – 501,08; 14-ту – 556,30 та 360-ту добу – 518,26) і ФВ (з максимумом на 3-тю – 1625,61 та 14-ту добу – 1926,45), табл. 3, 4.

За коефіцієнтами впливу на серцево-судинну систему у хворих з ПІМТ і ТХ у групі II фактори розподілилися таким чином (табл. 3–5): УІ, ФВ, КДО. При цьому максимальний вплив УІ здійснював на 1-шу добу обстеження – 503,03; на 7-му – 603,21 та на 14-ту добу обстеження – 94,03, ФВ – на 3-ю – 621,04, 30-ту – 241,18 і 360-ту – 296,21. Найбільш критичною в пацієнтів цієї групи виявилася 7-ма

доба, коли коефіцієнти впливу УІ, ФВ та КДО були максимальними.

У свою чергу, у групі III за коефіцієнтами впливу на систему кардіогемодинаміки досліджувані фактори розподілилися таким чином: УІ, ФВ, КДО. Так, максимальний вплив УІ здійснював на 1-шу – 563,29 і 7-му добу хвороби – 508,01; ФВ – на 3-тю – 1321,09, 7-му добу – 1508,24, а КДО – на 3-тю – 99,07 і 30-ту добу – 141,08.

Слід також відмітити, що такі параметри, як КСО і СІ, не здійснювали за коефіцієнтами суттєвого впливу на стан кардіогемодинаміки у хворих з ПІМТ, отже, їх цифри були досить стабільними протягом усього періоду обстеження (табл. 6, 7).

Таким чином, протягом усього періоду дослідження найбільший вплив на систему гемодинаміки здійснювали УІ і ФВ. Перевагою такої оцінки є можливість визначення насосної функції серця ще до розвитку клінічних проявів серцевої недостатності.

Таблиця 3. Коефіцієнти впливу показника УІ у хворих з ТХ і ПІМТ

Доба обстеження	Група		
	I (ІМТ до 29,9 кг/м <sup>2</sup> )	II(A) (ІМТ 30,0–39,9 кг/м <sup>2</sup> )	III (ІМТ > 40,0 кг/м <sup>2</sup> )
1-ша	110,29	503,03	563,29
3-тя	501,08	85,26	262,24
7-ма	202,14	603,21	508,01
14-та	556,30	94,03	136,27
30-та	119,24	61,09	118,27
360-та	58,26	40,09	71,28

Таблиця 4. Коефіцієнти впливу показника ФВ у хворих з ТХ і ПІМТ

Доба обстеження	Група		
	I (ІМТ до 29,9 кг/м <sup>2</sup> )	II(A) (ІМТ 30,0–39,9 кг/м <sup>2</sup> )	III (ІМТ > 40,0 кг/м <sup>2</sup> )
1-ша	392,08	126,13	563,29
3-тя	1625,61	201,13	262,24
7-ма	314,26	621,04	508,01
14-та	1926,45	74,27	136,27
30-та	343,04	241,18	118,27
360-та	301,08	296,21	71,28

Таблиця 5. Коефіцієнти впливу показника КДО у хворих з ТХ і ПІМТ

Доба обстеження	Група		
	I (ІМТ до 29,9 кг/м <sup>2</sup> )	II(A) (ІМТ 30,0–39,9 кг/м <sup>2</sup> )	III (ІМТ > 40,0 кг/м <sup>2</sup> )
1-ша	61,24	36,08	41,49
3-тя	30,24	56,21	64,21
7-ма	54,23	31,02	32,26
14-та	151,09	73,26	114,21
30-та	81,26	33,01	42,16
360-та	311,09	30,16	19,24

Таблиця 6. Коефіцієнти впливу показника КСО у хворих з ТХ і ПІМТ

Доба обстеження	Група		
	I (ІМТ до 29,9 кг/м <sup>2</sup> )	II(A) (ІМТ 30,0–39,9 кг/м <sup>2</sup> )	III (ІМТ > 40,0 кг/м <sup>2</sup> )
1-ша	61,24	36,08	41,49
3-тя	30,24	56,21	64,21
7-ма	54,23	31,02	32,26
14-га	151,09	73,26	114,21
30-га	81,26	33,01	42,16
360-га	311,09	30,16	19,24

Таблиця 7. Коефіцієнти впливу показника СІ у хворих з ТХ і ПІМТ

Доба обстеження	Група		
	I (ІМТ до 29,9 кг/м <sup>2</sup> )	II(A) (ІМТ 30,0–39,9 кг/м <sup>2</sup> )	III (ІМТ > 40,0 кг/м <sup>2</sup> )
1-ша	7,21	7,26	7,43
3-тя	7,51	7,43	7,26
7-ма	7,50	7,38	7,42
14-га	7,39	7,42	7,51
30-га	7,46	7,21	7,04
360-га	7,40	7,29	7,18

### Висновки

Аналіз математичних моделей в усіх групах хворих визначив, що досліджуваний процес носить закономірний характер з періодами нестабільності стану серцево-судинної системи у відповідь на отримані ушкодження тим вираженіше, чим більше в пацієнтів індекс маси тіла на момент надходження до стаціонара.

Враховуючи значущість інтегрального показника і його діагностично значні відхилення

протягом перших двох тижнів лікування, слід відмітити, що в ці терміни стан серцево-судинної системи потребує підвищеної уваги, тим більше, чим вищими є стартові цифри індексу маси тіла у хворих. Саме цей період є найбільш небезпечним стосовно виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи, порушення якої, у свою чергу, є досить значущим клініко-патогенетичним аспектом перебігу травматичної хвороби у хворих з підвищеним індексом маси тіла.

### Список літератури

1. Анкин Л. Н. Иерархия лечения поврежденных при политравме / Л. Н. Анкин, Н. Л. Анкин // Политравма – сучасна концепція надання медичної допомоги : I Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю : збірник тез. – К., 2002. – С. 9–10.
2. Заруцкий Я. Л. Некоторые нерешенные проблемы лечения пострадавших с политравмой / Я. Л. Заруцкий, Л. Н. Анкин // Проблемы військової охорони здоров'я : зб. наук. праць Укр. військово-медичної академії. – К., 2006. – Вип. 17. – С. 43–53.
3. Павловський М. П. Травматичні ушкодження паренхімних органів черевної порожнини / М. П. Павловський, І. Р. Трутяк, І. Д. Герич // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 4 (84). – С. 60–62.
4. Самохвалов И. М. Актуальные проблемы реаниматологической помощи пострадавшим с политравмой / И. М. Самохвалов, С. В. Гаврилин // Сб. материалов XI съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2008. – С. 92–96.
5. Grant P. Emergency management of the morbidly obese / P. Grant, M. Newcombe // Emerg. Med. – 2014. – Vol. 16 (4). – P. 309–317.
6. Oberg B. Obesity: an anaesthetic challenge / B. Oberg, T. Poulsen // Acta. Anaesthesiol. Scand. – 2006. – Vol. 40 (2). – P. 191–200.
7. Demetriades D. Trauma fatalities: time and location of hospital deaths / D. Demetriades, J. Murray, K. Charalambides // J. Am. Coll. Surg. – 2004. – Vol. 198, № 3. – P. 20–26.

8. Углов Б. А. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях / Б. А. Углов, Г. П. Котельников, М. В. Углова. – Самара, 1994. – 66 с.

### References

1. Ankin L.N., Ankin N.L. (2002). Ierarkhiia lecheniia povrezhdenii pri politravme [The hierarchy of error treatment in polytrauma]. Proceedings from *Politravma – suchasna kontseptsiia nadannia medychnoi dopomohy: I Vseukrainska naukovo-praktychna konferentsiia z mizhnarodnoiu uchastiu – Politrauma – Contemporary Concept of Medical Assistance: An All-Ukrainian Scientific and Practical Conference with International Participation*. Kyiv, pp. 9–10 [in Russian].
2. Zarutskii Ya.L., Ankin L.N. (2006). Nekotoryie nereshennyye problemy lecheniia postradavshikh s politravmoi [Some unsolved problems of treatment of injuries with polytrauma]. *Problemy viiskovoi okhorony zdorovia: zbirka naukovykh prats Ukrainskoi viiskovo-medychnoi akademii – Problems of Military Health: a Collection of Scientific Works of the Ukrainian Military Medical Academy*. Kyiv, issue 17, pp. 43–53 [in Russian].
3. Pavlovskiy M.P., Trutiak I.R., Herych I.D. (2004). Travmatychni ushkodzhennia parenkhimnykh orhaniv cherevnoi porozhnyiny [Traumatic damage to parenchymal organs of the abdominal cavity]. *Odeskyi medychnyi zhurnal – Odessa Medical Journal*, № 4 (84), pp. 60–62 [in Ukrainian].
4. Samokhvalov I.M., Havrilin S.V. (2008). Aktualnyie problemy reanimatolohicheskoi pomoshchi postradavshim s politravmoi [Actual problems of resuscitation care for victims with polytrauma]. Proceedings from *Sbornik materialov XI siezda Federatsii anesteziolohov i reanimatolohov – The collection of Materials of the XI Congress of the Federation of Anaesthesiologists and Resuscitation*. St. Petersburg, pp. 92–96 [in Russian].
5. Grant P., Newcombe M. (2014). Emergency management of the morbidly obese. *Emerg. Med.*, vol. 16 (4), pp. 309–317.
6. Oberg B., Poulsen T. (2006). Obesity: an anaesthetic challenge. *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, vol. 40 (2), pp. 191–200.
7. Demetriades D., Murray J., Charalambides K. (2004). Trauma fatalities: time and location of hospital deaths. *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 198, № 3, pp. 20–26.
8. Uhlov B.A., Kotelnikov H.P., Uhlova M.V. (1994). *Osnovy statisticheskoho analiza i matematicheskoho modelirovaniia v mediko-biologicheskikh issledovaniiah* [Fundamentals of statistical analysis and mathematical modeling in biomedical research]. Samara, 66 p. [in Russian].

**В.В. Кучерявченко, Ю.В. Волкова, Е.Ю. Шарлай, А.В. Лесовая, Я.С. Белевцова**  
**ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ДИАГНОСТИКИ И ОБОСНОВАНИЕ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ**  
**ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ**  
**ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ С ПОВЫШЕННЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА**

Проанализированы результаты комплексного клинико-инструментального динамического изучения гемодинамических показателей у 224 больных с политравмой и повышенным индексом массы тела, находившихся на лечении в сроки от одного дня до одного года с момента получения травмы. Проанализированы математические модели во всех группах больных и определено, что исследуемый процесс носит закономерный характер с периодами нестабильности состояния сердечно-сосудистой системы в ответ на полученные повреждения тем отчетливее, чем больше у пациентов индекс массы тела на момент поступления в стационар.

**Ключевые слова:** гемодинамические показатели, повышенный индекс массы тела, политравма, математические модели.

**V.V. Kucheryavchenko, Yu.V. Volkova, K.Yu. Sharlai, G.V. Lisova, I.S. Bielievtsova**  
**ORGANIZATION OF THE PROCESS OF DIAGNOSIS AND SUBSTANTIATION OF CRITERIA FOR**  
**EVALUATING THE FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN TRAUMATIC**  
**ILLNESS IN PATIENTS WITH ELEVATED BODY MASS INDEX**

The results of a comprehensive clinical and instrumental dynamic study of hemodynamic parameters is analyzed in 224 patients with an increased body mass index with a polytrauma who were treated for a period from 1 day to 1 year from the date of injury. Analysis of mathematical models in all groups of



patients determined that the process under study is regular with periods of instability of the cardiovascular system in response to the injuries, the more pronounced the larger the patient's body mass index at the time of admission to the hospital.

**Keywords:** *hemodynamic parameters, increased body mass index, polytrauma, mathematical models.*

Надійшла 19.02.19

### **Відомості про авторів**

*Кучерявченко Валерій Вікторович* – кандидат медичних наук, асистент кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету.

ORCID: 0000-0001-9360-8258.

*Волкова Юлія Вікторівна* – доктор медичних наук, завідувач кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(095)319-64-63.

E-mail: dryu.volkova@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-6248-3576.

*Шарлай Катерина Юріївна* – кандидат медичних наук, асистент кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(063)854-19-62.

E-mail: sharlaik@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-1930-8289.

*Лісова Ганна Володимирівна* – кандидат медичних наук, доцент кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Харківського національного медичного університету.

ORCID: 0000-0003-1102-1838.

*Белєвцова Яна Сергіївна* – кандидат наук з державного управління, доцент кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(057)707-72-45.

E-mail: ianabel@ukr.net.

ORCID: 0000-0003-2581-1494.

УДК 616.89-008.46/.47-078:577.175.534:616.127-005.8-08-039.74

*К.С. Строєнко*

*Харківський національний медичний університет*

## **КОРТИЗОЛ ЯК МАРКЕР СТРЕСУ Й ПОКАЗНИК КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА**

У дослідженні брали участь 105 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда й когнітивними порушеннями трьох вікових груп: 34–40; 41–50 та 51–60 років. Стан когнітивних функцій оцінювали за допомогою нейропсихологічних методів: MMSE, тесту малювання годинника, тесту «запам'ятовування 10 слів» А.Р. Лурія. Використовували три схеми лікування: перша – кверцетином; друга – кверцетином + 2-етил-6-метил-3-гідроксипіримідину сукцинатом; третя – кверцетином + морфолінієм-3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоцетамом. Установлено достовірне підвищення вмісту кортизолу в сироватці крові в усіх вікових групах пацієнтів. Концентрація кортизолу була найвищою в пацієнтів 34–40 років, що вказує на значно тяжчий перебіг гострого інфаркту міокарда. У пацієнтів, які отримували терапію морфолінієм-3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоцетамом, концентрація кортизолу зменшувалась уже на 3-тю добу лікування. Зниження концентрації кортизолу в сироватці крові пацієнтів, що страждають на гострий інфаркт міокарда, підтверджує показники нейропсихологічних тестів та вказує на регрес когнітивних розладів. При додаванні до стандартної терапії морфолінію-3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоцетаму достовірно знижувались рівні кортизолу сироватки крові й когнітивні порушення в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда віком до 60 років. Підтверджено, що визначення кортизолу як основного маркера стресу є перспективним і вимагає подальшого вивчення.

**Ключові слова:** *гострий інфаркт міокарда, кортизол, інтенсивна терапія, когнітивні розлади.*

### **Вступ**

Провідні позиції за більшістю показників, що характеризують первинну захворюваність населення, поширеність хвороб, смертність, тимчасову непрацездатність, інвалідність, як у світі, так і в Україні посідають серцево-судинні захворювання [1]. У 2013 році з 54 млн усіх померлих пацієнтів ті, у яких були серцево-судинні захворювання, становили 31,5 % [2, 3]. Щороку в Україні реєструється близько 50 тисяч випадків гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Однією з причин несприятливого перебігу ГІМ є когнітивні порушення, що виходять за межі вікової норми [4, 5].

Ефективне лікування таких пацієнтів приводить не лише до зниження летальності, а й до підвищення якості їхнього життя [6]. На додачу до методів діагностики когнітивних

порушень, які вже використовуються, перспективним є визначення кортизолу сироватки крові. Кортизол відображає індивідуальний рівень стресу, тяжкість перебігу захворювання, може асоціюватися з розвитком ментального стресу, використовується як прогностичний маркер при ішемії мозку та при інфаркті міокарда, а також є показником виживання хворих [7, 8].

**Мета** даного дослідження – удосконалити лабораторну діагностику й оптимізувати тактику лікування церебральної недостатності у хворих у гострому періоді інфаркту міокарда.

### **Матеріал і методи**

У дослідженні брали участь 105 пацієнтів віком від 34 до 60 років – 25 жінок і 80 чоловіків. Усім пацієнтам гострий інфаркт міокарда

да був діагностований уперше. Оскільки деменційні порушення виникають з віком, доцільним було розподілити пацієнтів на три групи: у 1-шу вікову групу (34–40 років) увійшло 17 пацієнтів (7 жінок і 10 чоловіків); у 2-гу вікову групу (41–50 років) – 29 пацієнтів (9 жінок і 20 чоловіків); у 3-тю – 59 пацієнтів (18 жінок і 41 чоловік). Під час дослідження всім хворим на 1-шу, 3-тю, 7-му та 10-ту доби захворювання фіксували рівень кортизолу, а також оцінювали стан когнітивних функцій за допомогою нейропсихологічних методів: Mini Mental State Examination (MMSE), тесту малювання годинника, тесту «запам'ятовування 10 слів» А.Р. Лурія.

Кожну групу хворих розподілили на три підгрупи залежно від схеми лікування. У першу схему лікування увійшов кверцетин; у другу – кверцетин + 2-етил-6-метил-3-гідроксипіримідину сукцинат; у третю – кверцетин + морфолінію-3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоцетам.

#### Результати дослідження

За показниками нейропсихологічних тестів установлено, що когнітивні розлади спостерігались у 100 % пацієнтів і проявлялись як предметними порушеннями, так і деменцією легкого й помірного ступеня вираженості.

У всіх пацієнтів (100 %) спостерігалось значне підвищення рівня кортизолу в сироватці крові в першу добу госпіталізації, що корелювало з розвитком когнітивних розладів у пацієнтів з ГІМ (рис. 1).

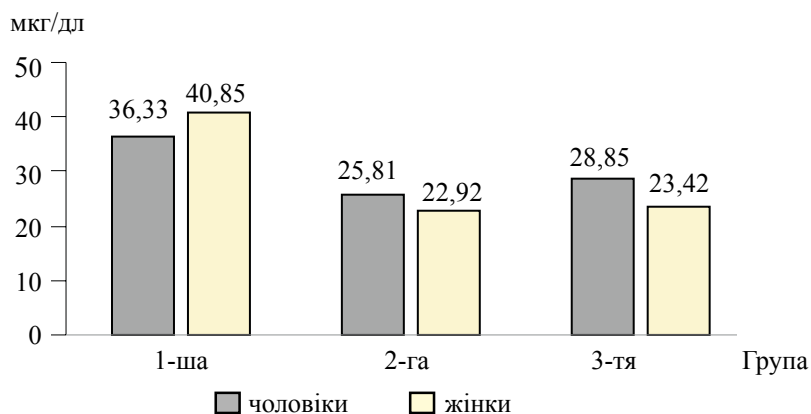


Рис. 1. Концентрація кортизолу у хворих з гострим інфарктом міокарда в першу добу захворювання

У обстежених хворих спостерігалось підвищення рівня кортизолу сироватки крові відносно найвищого рівня нормального

значення. Так, у групі пацієнтів 34–40 років даний показник збільшився: у чоловіків – у 1,7 разу, у жінок – у 1,9 разу; у віковій групі 41–50 років: у чоловіків – у 1,2 разу, у жінок – у 1,1 разу; у віковій групі 51–60 років: у чоловіків – у 1,2 разу, у жінок – у 1,1 разу (рис. 2).

На тлі фармакотерапії в пацієнтів обох статей 1-ї групи рівень кортизолу в сироватці крові стабілізувався при застосуванні першої схеми лікування на 7-му добу, при застосуванні терапевтичної схеми 2 – теж на 7-му добу лікування. У групі пацієнтів, які отримували терапію за схемою 3, відмічалось зниження концентрації кортизолу вже на 3-тю добу лікування.

У 2-й групі при застосуванні першої схеми вміст кортизолу в сироватці крові стабілізувався на 10-ту добу лікування, при застосуванні терапевтичної схеми 2 – на 7-му добу лікування. У групі пацієнтів, які отримували терапію за схемою 3, відмічалось зниження концентрації кортизолу вже на 3-тю добу лікування (рис. 3).

У 3-й групі при застосуванні першої схеми рівень кортизолу в сироватці крові стабілізувався на 10-ту добу лікування, при застосуванні терапевтичної схеми 2 – на 7-му добу лікування. У групі пацієнтів, які отримували терапію за схемою 3, відмічалось зниження концентрації кортизолу вже на 3-тю добу лікування в чоловіків і на 7-му добу лікування в жінок (рис. 4).

#### Обговорення результатів

При дослідженні основного маркера стресу – кортизолу встановлено достовірне під-

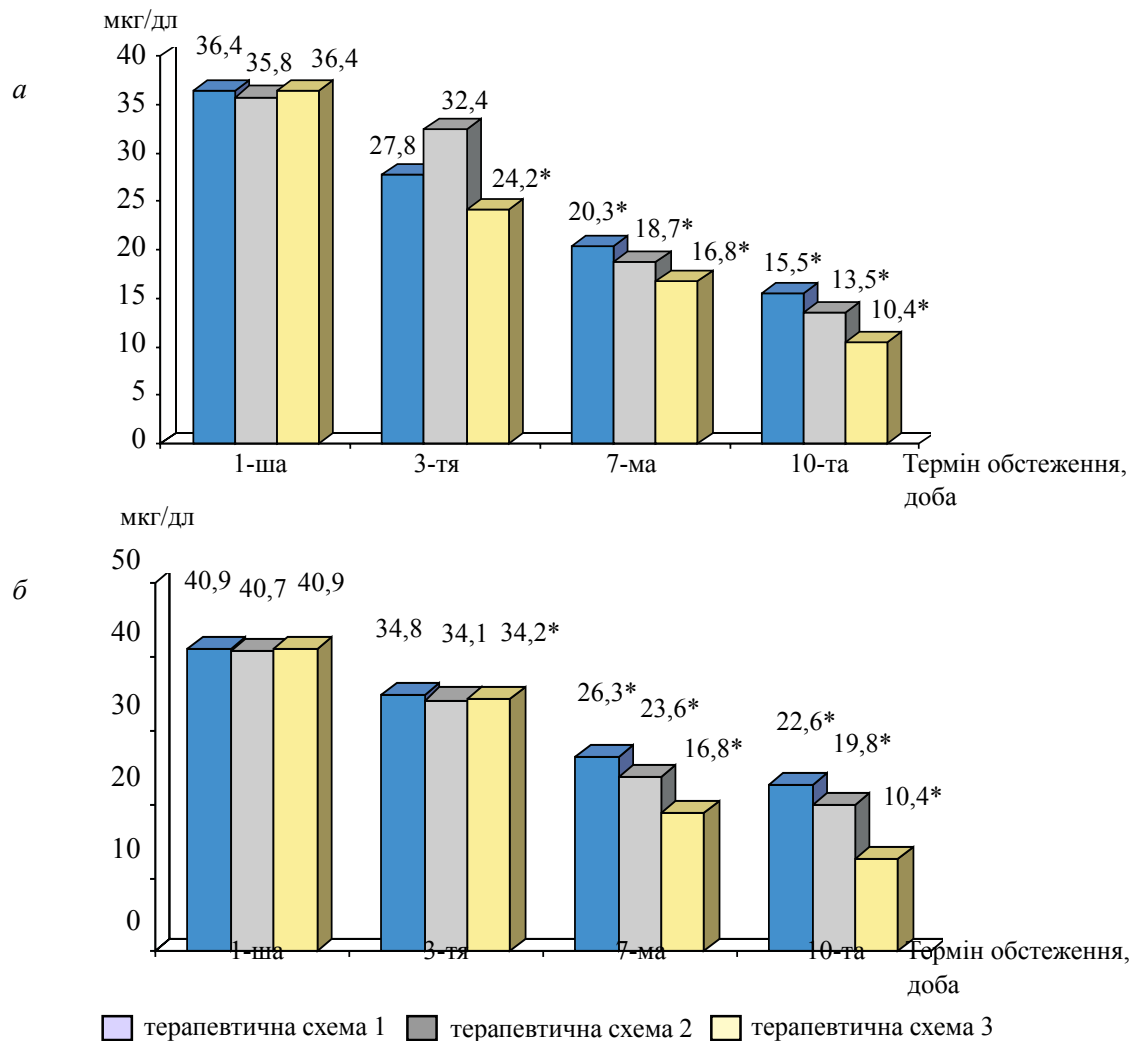


Рис. 2. Рівень кортизолу в крові хворих на ГІМ чоловіків (а) і жінок (б) 34–40 років:  
\*  $p < 0,05$  відносно вихідних даних

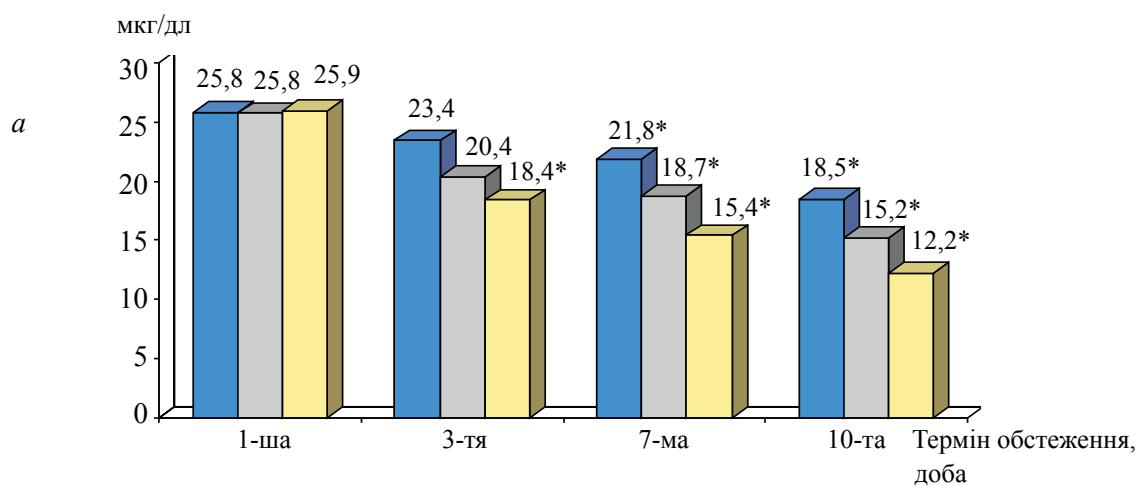


Рис. 3. Рівень кортизолу в крові хворих на ГІМ чоловіків (а) і жінок (б) 41–50 років:  
\*  $p < 0,05$  відносно вихідних даних (див. також с. 61)

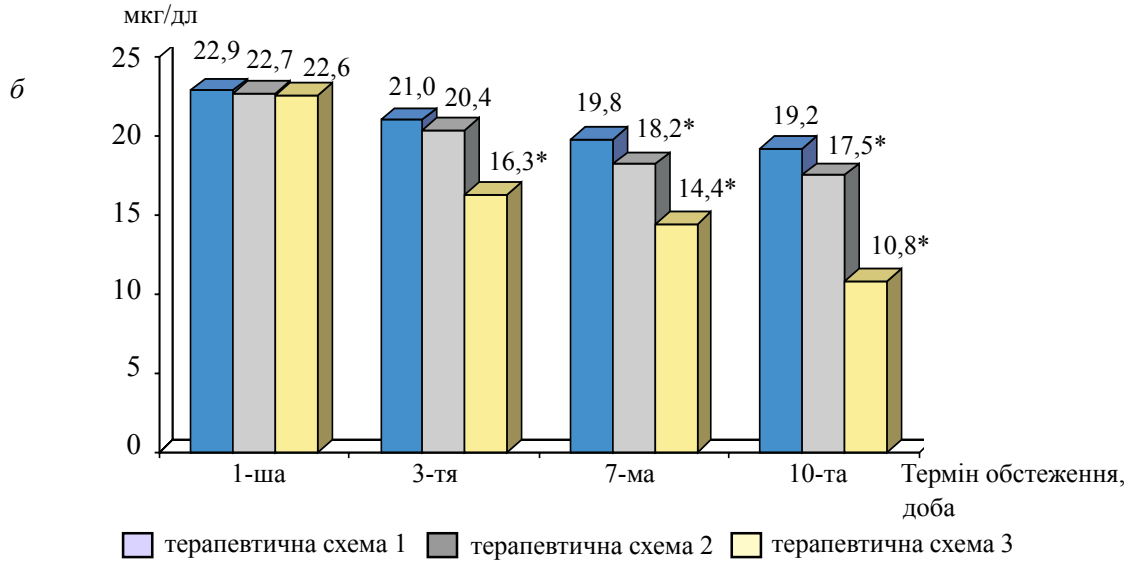
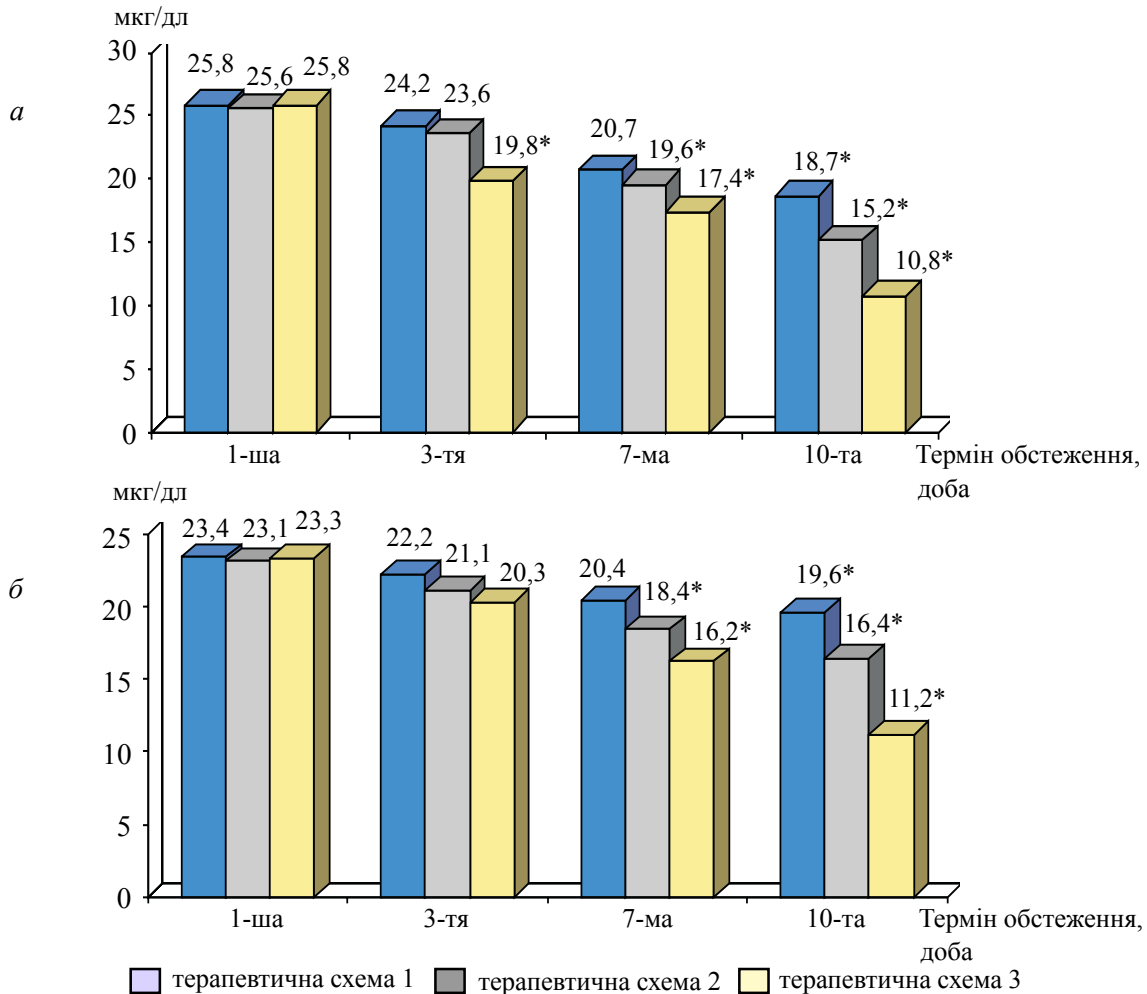


Рис. 3. Закінчення

Рис. 4. Рівень кортизолу в крові хворих на ГІМ чоловіків (а) і жінок (б) 51–60 років:  
\*  $p \leq 0,05$  відносно вихідних даних

вищення його рівня відносно фізіологічної норми в усіх вікових групах пацієнтів, що страждали на ГІМ. При цьому концентрація кортизолу була найвищою у віковій групі пацієнтів 34–40 років, що вказує на значно тяжчий перебіг ГІМ. Це, можливо, пояснюється відсутністю компенсаторних механізмів у вигляді розвинутого колатерального кровотоку. На тлі стандартної терапії рівень кортизолу в сироватці крові пацієнтів обох статей вікової групи 34–40 років стабілізувався на 7-му добу лікування, а в пацієнтів у вікових групах 41–50 і 51–60 років (чоловіків і жінок) лише на 10-ту добу лікування. При застосуванні терапевтичної схеми 2 зниження рівня кортизолу в пацієнтів усіх вікових груп обох статей спостерігалось на 7-му добу лікування. У групі пацієнтів, які отримували терапію за схемою 3, відмічалось зниження концентрації кортизолу вже на 3-тю добу лікування. Зниження концентрації кортизолу в сироватці крові пацієнтів, що страждають на ГІМ, підтверджує

показники нейропсихологічних тестів та вказує на регрес когнітивних розладів.

#### Висновки

Порушення вищих мозкових функцій у хворих з гострим інфарктом міокарда впливають на прогноз і перебіг захворювання. Дослідження кортизолу як основного маркера стресу є **перспективним** і вимагає подальшого вивчення. Ми підтвердили у нашому дослідженні, що за умови додавання до стандартної терапії морфолінію-3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоцетаму спостерігалось достовірне зниження рівнів кортизолу сироватки крові та когнітивних порушень у пацієнтів до 60 років з гострим інфарктом міокарда. Своєчасна діагностика й подальша медикаментозна корекція когнітивних порушень у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда приведе до підвищення якості і збереження життя, працездатності пацієнтів, зменшення летальності хворих на гострий інфаркт міокарда з когнітивними порушеннями.

#### Список літератури

1. Бильченко А. В. Когнитивные нарушения и деменция у пациентов с артериальной гипертензией / А. В. Бильченко, Л. В. Матюха // Український медичний часопис. – 2014. – № 6 (104). – С. 71–76.
2. Heart Disease and Stroke Statistics – 2017 Update: A Report From the American Heart Association / E. J. Benjamin, M. J. Blaha, S. E. Chiuve [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135 (10). – e146–e603.
3. Кожухов С. Н. Научные доказательства оптимизации терапии больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца / С. Н. Кожухов // Серцева недостатність та коморбідні стани. – 2017. – № 1. – С. 39–45.
4. Гандзюк В. А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В. А. Гандзюк // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 3. – С. 45–52.
5. European cardiovascular disease statistics / compiled by Melanie Nichols, Nick Townsend, Peter Scarborough, Mike Rayner. – [2012 ed.]. – 2012. – 125 p.
6. Quality of life in adult survivors of critical illness: a systematic review of the literature / D. W. Dowdy, M. P. Eid, A. Sedrakyan [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2015. – Vol. 31 (5). – P. 611–620.
7. Plasma cortisol and prognosis of patients with acute myocardial infarction / S. K. Jutla, M. F. Yuyun, P. A. Quinn, L. L. Nq // *Journal of Cardiovascular Medicine*. – 2014. – Vol. 15, issue 1. – P. 33–41.
8. Rooij S. R. Blunted cardiovascular and cortisol reactivity to acute psychological stress: a summary of results from the Dutch Famine Birth Cohort Study / S. R. Rooij // *International Journal of Psychophysiology*. – 2013. – Vol. 90, issue 1. – P. 21–27.

#### References

1. Bilchenko A.V., Matiukha L.V. (2014). Kognitivnyie narusheniia i dementsiia u patsientov s arterialnoi hipertenziiei [Cognitive impairment and dementia in patients with arterial hypertension]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*, № 6 (104), pp. 71–76 [in Russian].
2. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics – 2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, vol. 135 (10), e146–e603.

3. Kozhukhov S.N. (2017). Nauchnyie dokazatelstva optimizatsii terapii bolnykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti na fone ishemicheskoi bolezni serdtsa [Scientific evidence of optimizing the treatment of patients with chronic heart failure on the background of coronary heart disease]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany – Heart Failure and Comorbid Conditions*, № 1, pp. 39–45 [in Russian].

4. Gandziuk V.A. (2014). Analiz zakhvoriuvanosti na ishemichnu khvorobu sertsia v Ukraini [Analysis of the incidence of coronary heart disease in Ukraine]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal – Ukrainian Cardiology Journal*, № 3, pp. 45–52 [in Ukrainian].

5. Melanie Nichols, Nick Townsend, Peter Scarborough, Mike Rayner (Compilers). (2012). *Evropean cardiovascular disease statistics*. (2012th ed.). 125 p.

6. Dowdy D.W., Eid M.P., Sedrakyan A., Mendez-Tellez P.A., Pronovost P.J., Herridge M.S., Needham D.M. (2015). Quality of life in adult survivors of critical illness: a systematic review of the literature. *Intensive Care Medicine*, vol. 31 (5), pp. 611–620.

7. Jutla S.K., Yuyun M.F., Quinn P.A., Nq L.L. (2014). Plasma cortisol and prognosis of patients with acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Medicine*, vol. 15, issue 1, pp. 33–41.

8. Rooij S.R. (2013). Blunted cardiovascular and cortisol reactivity to acute psychological stress: a summary of results from the Dutch Famine Birth Cohort Study. *International Journal of Psychophysiology*, vol. 90, issue 1, pp. 21–27.

### ***E.C. Строенко***

#### **КОРТИЗОЛ КАК МАРКЕР СТРЕССА И ПОКАЗАТЕЛЬ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

В исследовании принимали участие 105 пациентов с острым инфарктом миокарда и когнитивными нарушениями трех возрастных групп: 34–40; 41–50 и 51–60 лет. Когнитивные функции оценивали с помощью нейропсихологических методов: MMSE, теста рисования часов, теста «запоминания 10 слов» А.Р. Лурия. Использовали три схемы лечения: первая – кверцетином; вторая – кверцетином + 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинатом; третья – кверцетином + морфолинием-3-метил-1,2,4-триазолин-5-тиоцетамом. Установлено достоверное повышение содержания кортизола в сыворотке крови во всех возрастных группах пациентов. Концентрация кортизола была самой высокой у пациентов 34–40 лет, что указывает на более тяжелое течение острого инфаркта миокарда. У пациентов, получавших терапию морфолинием-3-метил-1,2,4-триазолин-5-тиоцетамом, концентрация кортизола уменьшалась уже на третий день лечения. Снижение концентрации кортизола в сыворотке крови пациентов, страдающих острым инфарктом миокарда, подтверждает показатели нейропсихологических тестов и указывает на регресс когнитивных расстройств. При добавлении к стандартной терапии морфолиния-3-метил-1,2,4-триазолин-5-тиоцетама достоверно снижались уровни кортизола сыворотки крови и когнитивные нарушения у пациентов с острым инфарктом миокарда в возрасте до 60 лет. Подтверждено, что определение кортизола как основного маркера стресса является перспективным и требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, кортизол, интенсивная терапия, когнитивные нарушения.

### ***K.S. Stroienko***

#### **CORTISOL AS A STRESS MARKER AND COGNITIVE DISORDERS INDICATOR IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

The study included 105 patients with acute myocardial infarction in three groups: 34–40; 41–50 and 51–60 years old. The state of cognitive functions were studied using neuropsychological methods: MMSE, clock drawing test, test «memorizing 10 words» by A.R. Luria. There are 3 treatment regimens: the first treatment regimen – by quercetin; the second – by quercetin + 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyrimidine succinate; the third – quercetin + morpholinium – 3-methyl-1,2,4-triazolin-5-thioacetam. It is established a significant increase of cortisol blood serum level in all age groups of patients. The concentration of cortisol was highest in patients 34–40 years, which indicates a much more severe course of acute myocardial infarction. Patients receiving treatment with morpholinium-3-methyl-1,2,4-triazolin-5-thioacetam showed a decrease in cortisol concentrations already at the 3rd day of treatment. Reducing the cortisol concentration in blood serum in patients suffering from acute myocardial infarction confirms the indicators of

neuropsychological tests and indicates a recurrence of cognitive impairment. When morpholinium-3-methyl-1,2,4-triazoline-5-tiocetam was added to standard therapy, there was a significant decrease in serum cortisol levels and cognitive impairment in patients with acute myocardial infarction under the age of 60 years. We confirmed that the definition of cortisol, as the main marker of stress, is promising and requires further study.

**Keywords:** *acute myocardial infarction, cortisol, intensive care, cognitive disorders.*

*Надійшла 19.02.18*

### **Відомості про автора**

*Строєнко Катерина Сергіївна* – здобувач кафедри медицини невідкладних станів анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(099)917-29-83.

E-mail: Stroienko.kat@gmail.com.

ORCID: 0000-0003-0723-0020.



## ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.177-06:618.12-007.272-07:577

*В.В. Орлова**Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ***СТАН ПРО / АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ  
В РЕПРОДУКТИВНОМУ ТРАКТІ ЖІНОК  
З ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ БЕЗПЛІДДЯМ**

Вивчали стан про/антиоксидантної системи в ендометрії та фолікулярній рідині жінок з безпліддям трубно-перитонеального генезу. Оцінювали маркери окислювального стресу. Показано порушення балансу між про- та антиоксидантами з тенденцією до розвитку окислювального стресу.

**Ключові слова:** окислювальний стрес, трубно-перитонеальне безпліддя, ендометрій, фолікулярна рідина.

**Вступ**

У сучасній репродуктивній медицині велика увага приділяється вивченню балансу між прооксидантами й антиоксидантами, тому що рівновага цієї системи підтримує нормальне функціонування ооцитів, клітин ендометрія тощо та дисбаланс у ній призводить до виникнення окислювального стресу.

На сьогодні підтверджено негативний вплив окислювального стресу на репродуктивну функцію. Так, встановлено, що надмірна кількість активних форм кисню (АФК) може бути первинною причиною поганої якості ооцитів [1]. Патологічний вміст АФК впливає не тільки на дозрівання, якість ооцитів та може впливати на імплантаційну здатність ендометрія, від чого залежить настання вагітності.

Деякі патологічні процеси в ендометрії супроводжуються розвитком окислювального стресу. Досліджено, що АФК мають місце при різних факторах безпліддя: перитонеальному, матковому, ендометріозі та безплідді неясного генезу [2–4]. У жінок з трубно-перитонеальним безпліддям виявлено підвищення рівнів маркерів прооксидантної системи (АФК, NO, загального антиоксидантного ста-

тусу та ін.), що корелює з поганою якістю ооцитів та ембріонів [5].

В ендометрії існує баланс між реактивними формами кисню і різними системами захисту від окислювального стресу для підтримки таких важливих фізіологічних процесів, наприклад, як менструація та імплантація. Порушення цього балансу може спричинити розлад фізіологічних функцій репродуктивної системи. Отже, дві системи, а саме: прооксидантна та антиоксидантна, балансують одна одну і відіграють дуже важливу роль у фізіології репродукції. У зв'язку з цим актуальним є дослідження стану репродуктивного тракту жінок з безпліддям трубно-перитонеального походження на наявність окислювального стресу, які проходять лікування в клініках репродуктивних технологій.

**Мета** дослідження – оцінити стан про/антиоксидантної системи в тканині і рідині репродуктивного тракту жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя.

**Матеріал і методи**

У дослідженні взяли участь 65 жінок основної групи з безпліддям трубно-перитонеального генезу, що проходили лікування в клініці репродуктивних технологій Україн-

© В.В. Орлова, 2018

ського державного інституту репродуктології в місті Київ. Для комплексного оцінювання стану репродуктивної системи всі пацієнтки були обстежені згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 09.09.13 № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні». У групу контролю ввійшли 35 здорових жінок. Віковий діапазон досліджуваних жінок обох груп коливався від 25 до 42 років.

Обстеження пацієнток проводилось за допомогою рутинних методів: збір анамнезу, скарги, гінекологічний огляд, клініко-лабораторне дослідження за стандартними методиками.

Для визначення розвитку окислювального стресу в жінок з безпліддям було оцінено прота антиоксидантні показники в ендометрії і фолікулярній рідині, у здорових жінок – тільки в ендометрії. Забір ендометрія проводили всім жінкам у другій фазі циклу на 19–21-й день шляхом пайпель-біопсії. Отриманий зразок тканини поділяли на фрагменти для постановки біохімічних методик. Фолікулярну рідину для дослідження отримували шляхом трансвагінальної пункції фолікулів після вилучення яйцеклітин у жінок з безпліддям, що проходили лікування методами допоміжних репродуктивних технологій. У зразках було визначено: інтенсивність окислювальної модифікації білка (ОМБ), вміст ТБК-активних продуктів, активність супероксиддисмутази (СОД) та каталази.

Рівні продуктів пероксидного окиснення білків визначали за методикою Е. Дубининой [6], яка ґрунтується на спектрофотометричному визначенні альдегідних і кетонних похідних 2,4-динітрофенілгідразину (2,4-ДНФГ). Продукти ОМБ нейтрального характеру визначали при  $\lambda=356$  нм (альдегідні продукти) та  $\lambda=370$  нм (кетонні продукти). Продукти ОМБ основного характеру визначали при  $\lambda=430$  нм (альдегідні продукти) та  $\lambda=530$  нм (кетонні продукти). ТБК-активні продукти визначали за загальноприйнятою методикою, яка заснована на здатності тіобарбітурової кислоти реагувати з малоновим діальдегідом – проміжним продуктом етапу ензиматичного окиснення арахідонової кислоти і кінцевим продуктом окислювальної деградації ліпідів [7]. Активність СОД визначали методом Чеварі зі співавт. [8], активність каталази – за Корольок зі співавт. [9].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою надбудови «Аналіз даних» електронних таблиць Microsoft Office Excel 2003 і програми для рангової кореляції методом Спірмена. Статистичні відмінності даних оцінювали за Уїлкоксоном. За міру статистичної значущості кореляційного зв'язку був прийнятий рівень  $p=0,05$ .

#### **Результати та їх обговорення**

Середній період безпліддя в жінок основної групи тривав від 1 до 16 років [(6,75±1,43) року]. Первинне безпліддя було у 27,6 % жінок та вторинне – у 72,4 %. Усі досліджені жінки мали безпліддя трубно-перитонеального генезу. Цей фактор можна поділити на три складові: відсутність маткових труб (у 72,3 % жінок), їхню непрохідність (у 18,4 %) або поєднання обох компонентів трубного фактора (у 9,2 % жінок).

У жінок із вторинним безпліддям у середньому вагітностей було 1,92±0,42. У структурі вагітностей 58,5 % було позаматкових, 26,2 % – маткових, з них лише в 3 % випадків закінчились самостійними пологами, у 20 % – самовільними викиднями та у 12,3 % – артифіційним абортom.

Першу групу становили жінки з безпліддям, другу – відносно здорові жінки, з нормальним перебігом вагітності і фізіологічними пологами.

Результати дослідження показників прооксидантної системи в ендометрії свідчать про те, що рівні ТБК та ОМБ у пацієнток з безпліддям підвищені відносно контролю. Рівень ТБК-активних продуктів у першій групі дорівнював (51,87±0,97) нмоль/мг білка, тоді як у другій – (27,75±0,71) нмоль/мг білка, підвищення рівня ТБК є статистично значущим ( $p<0,05$ ). У дослідженні порушення фізіологічного рівня реакцій перебігу перекисного окиснення ліпідів підтверджено, що воно є однією з основних причин клітинної деструкції [10].

Вміст продуктів ОМБ нейтрального характеру в групі жінок з безпліддям збільшився і достовірно перевищує їхній рівень у пацієнток другої групи. При цьому вміст альдопохідних підвищений на 31,8 %, а рівень кетопохідних – на 25 % (табл. 1). Пероксидація білка з накопиченням продуктів основного характеру супроводжувалась накопиченням як АФГ, так і КФГ на 38,5 і 41,7 % для першої

Таблиця 1. Окислювальна модифікація білка в ендометрії пацієнток, од./мг білка

Група пацієнток	Продукти ОМБ, характеру			
	нейтрального		основного	
	альдопохідні (АФГ)	кетопохідні (КФГ)	альдопохідні (АФГ)	кетопохідні (КФГ)
Перша (основна)	0,220±0,005*	0,200±0,005*	0,130±0,004*	0,120±0,004*
Друга (контрольна)	0,150±0,003	0,150±0,001	0,080±0,001	0,070±0,001

\*  $p < 0,05$ , достовірна різниця з показником другої групи.

групи в порівнянні з показниками пацієнток другої групи.

За отриманими даними, в ендометрії жінок з безпліддям спостерігається підвищення окислювального потенціалу тканини в середню лютеїнову фазу. За даними [11], підвищення інтенсифікації ОМБ і ліпопероксидації в ендометрії характерно для пізньої лютеїнової фази. Наші результати відповідають даним [5] та підтверджують наявність дисбалансу про/антиоксидантної системи в ендометрії в період відкриття вікна імплантації при трубно-перитонеальному безплідді.

На сьогодні, безумовно, виникає ще досить багато питань, які стосуються інтенсивності окиснення ліпідів і білків при різних факторах безпліддя, у тому числі й при перитонеальному [2–4]. Так, залишається нез'ясованим спосіб регулювання процесів ОМБ шляхом збільшення концентрацій реакції АФК / активних карбонілів при фертилізації ооцита і навіть пригніченні саме запліднення. Активно ведеться пошук білків, найбільш схильних до окислювальної модифікації. Неясно, який зі шляхів спрямованого карбоксилювання певних білків переважно запускається в репродуктивному тракті і на яких його ділянках [12].

ум. од./ $(\text{хв} \times \text{мг білка})$

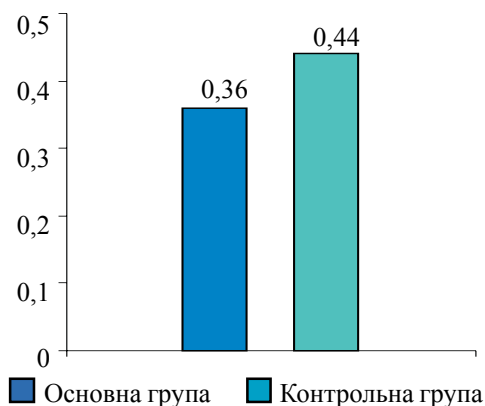


Рис. 1. Активність СОД ендометрія:  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем

Супероксиддисмутазу вважають первинною ланкою антиоксидантного захисту. Нами встановлено, що в ендометрії жінок першої групи активність антиоксидантних ензимів СОД і каталази була достовірно нижчою за показники жінок другої групи. Так, активність СОД знизилась у 1,2 разу до  $(0,36 \pm 0)$  ум. од. /  $(\text{хв} \times \text{мг білка})$ , активність каталази – в 1,5 разу до  $(0,19 \pm 0,01)$  нмоль /  $(\text{хв} \times \text{мг білка})$  (рис. 1, 2).

Отже, ми спостерігаємо в тканині ендометрія жінок з трубно-перитонеальним безпліддям неспроможність антиоксидантної системи до негативних наслідків впливу прооксидантів.

Особливістю метаболізму ендометрія в нормі є інтенсивні аеробні окислювальні процеси і точно збалансована система прооксидантів та антиоксидантів. Відповідно, для такої тканини патологічним є не саме вільнорадикальне окиснення, а порушення його регуляції антиоксидантною системою [2–4].

Проведено кореляційний аналіз отриманих даних у системі прооксиданти – антиоксиданти для ендометрія з трубно-перитонеальним фактором. Було встановлено сильний негативний кореляційний зв'язок активності СОД з рівнем ТБК-продуктів з коефіцієнтом кореляції  $r = -0,96$ .

нмоль/ $(\text{хв} \times \text{мг білка})$

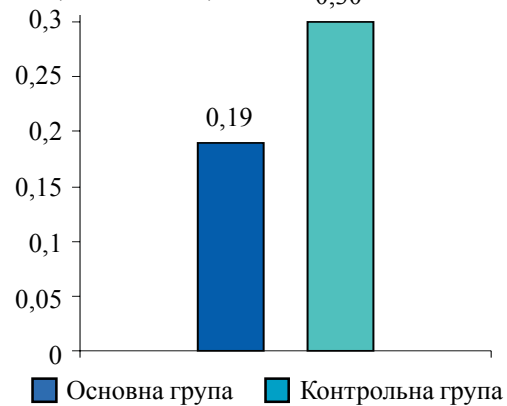


Рис. 2. Активність каталази ендометрія:  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем

Для пероксидації білків і активності ензимів виявлено статистично незначний негативний кореляційний зв'язок (табл. 2). Інакше кажучи, спостерігається залежність між підвищенням пероксидації ліпідів і зниженням активності СОД. Можливо, це пов'язано з тим, що накопичення вільних радикалів першою чергою відбувається в біліпідному шарі мембран.

тання, як описано у [5], має декілька шляхів, за якими можуть накопичуватись вільні радикали. Надлишок вільних радикалів може зашкодити клітинам гранульози і яйцеклітині шляхом пригнічення АТФ-синтетази, порушення функцій мітохондрій. А значне зниження вмісту АТФ як джерела енергії може негативно вплинути на дозрівання ооцитів до стадії метафази II [1, 13]. Крім того, такі наслідки окис-

Таблиця 2. Матриця кореляційних зв'язків активності СОД, каталази та інтенсивності ОМБ, накопичення ТБК-продуктів у тканині ендометрія і фолікулярній рідині

Пари кореляційних зв'язків	Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність кореляційних зв'язків
<i>Тканина ендометрія</i>		
ТБК-продукти – СОД	-0,96	p<0,05
ТБК-продукти – каталаза	-0,32	p<0,05
АФГ – СОД	-0,40	p<0,05
КФГ – СОД	-0,36	p<0,05
АФГ – каталаза	-0,18	p<0,05
КФГ – каталаза	-0,33	p<0,05
<i>Фолікулярна рідина</i>		
ТБК-продукти – СОД	-0,76	p<0,05
ТБК-продукти – каталаза	-0,87	p<0,05
АФГ – СОД	-0,75	p<0,05
КФГ – СОД	-0,78	p<0,05
АФГ – каталаза	-0,88	p<0,05
КФГ – каталаза	-0,80	p<0,05

Таким чином, у ендометрії жінок з безпліддям порушується баланс між про- та антиоксидантами, а саме: підвищений рівень продуктів пероксидації ліпідів і білків супроводжується зниженням активності захисних ензимів, що вказує на розвиток окислювального стресу та пошкодження важливих метаболічних ланок клітин.

Проведено дослідження показників про/антиоксидантної системи у фолікулярній рідині в жінок з безпліддям (група основна, n=32) та у пацієнок, що пройшли антиоксидантну терапію (група порівняння, n=33).

У жінок групи порівняння було встановлено зниження рівнів як ТБК-продуктів, так і продуктів ОМБ відносно показників пацієнок основної групи. Істотне зниження ступеня деструкції білків було відмічено для КФГ (і основного, і нейтрального характеру) – на 63,3 % (рис. 3, 4).

Нами встановлено, що жінки з безпліддям мають підвищений рівень прооксидантів як в ендометрії, так і у фолікулярній рідині. Ос-

лювального стресу, як пригнічення вироблення прогестерону лютеїновими клітинами, окисне пошкодження клітинних мембран часто розглядають як причину регресу жовтого тіла.

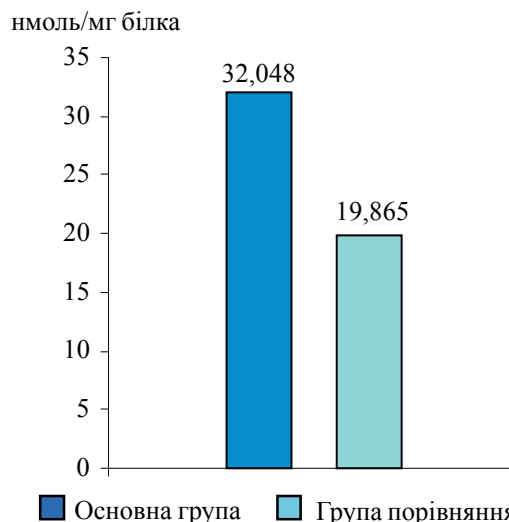


Рис. 3. Вміст ТБК-продуктів у фолікулярній рідині: p<0,05

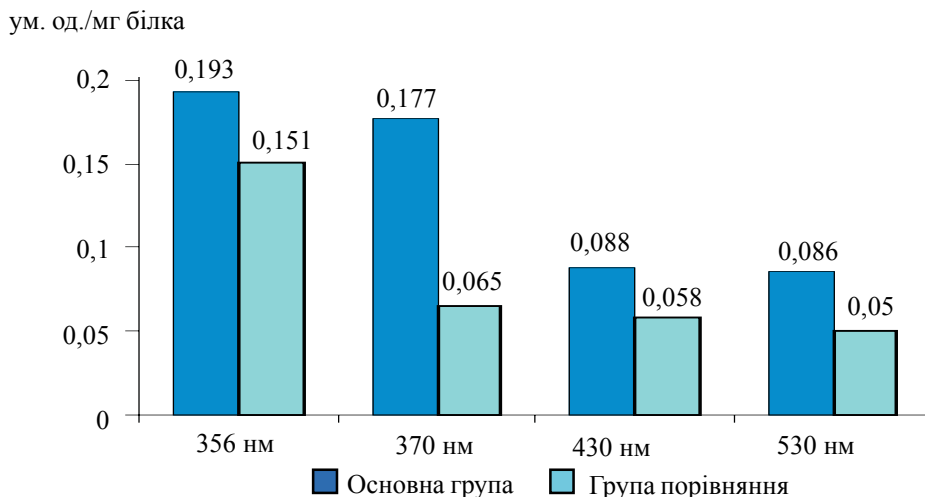


Рис. 4. Вміст продуктів ОМБ у фолікулярній рідині: 356 і 370 нм – альдо- та кетопохідні продукти нейтрального характеру; 430 і 530 нм – альдо- та кетопохідні продукти основного характеру;  $p < 0,05$

Простежено позитивну тенденцію (статистично значущу) до зниження рівня прооксидантів у фолікулярній рідині в групі пацієнток після антиоксидантної терапії.

Оцінивши антиоксидантний захист у фолікулярній рідині, ми дійшли висновку, що в групі жінок з безпліддям активність СОД була статистично нижчою на 36,7 %, а каталазна активність – майже у 2 рази меншою, ніж у жінок групи контролю (рис. 5, 6).

Таким чином, у фолікулярній рідині жінок з трубно-перитонеальним фактором спостерігається порушення балансу в системі прооксиданти – антиоксиданти з тенденцією до розвитку окислювального стресу, як і в ендометрії.

При кореляційному аналізі маркерів окислювального стресу у фолікулярній рідині встановлено статистично значущу залежність між ТБК та ензимами, ОМБ та ензимами антиоксидантного захисту. Дані подано в табл. 2. Негативні кореляційні зв'язки вказують на дисбаланс у системі про/антиоксидантів при безплідді трубного походження, що співпадає з даними [5].

#### Висновок

Стан про/антиоксидантної системи в жінок з безпліддям трубно-перитонеального походження зазнав змін: рівні ТБК-продуктів і продуктів окислювальної модифікації білка мають тенденцію до збільшення, а активність

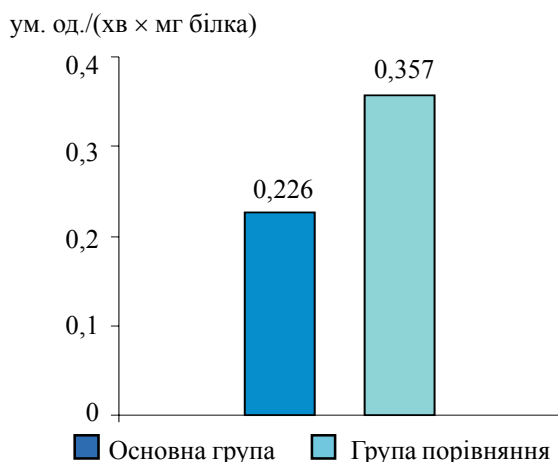


Рис. 5. Активність СОД у фолікулярній рідині:  $p < 0,05$

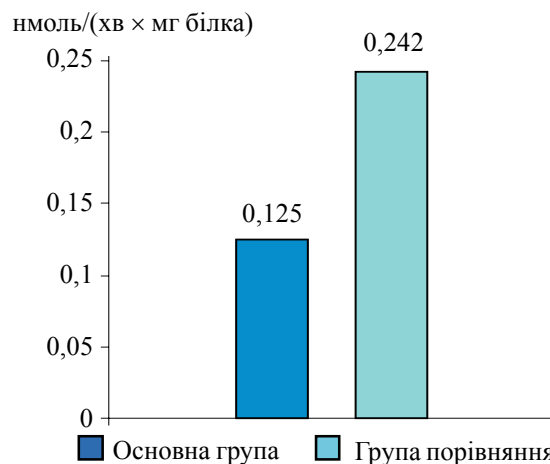


Рис. 6. Активність каталази у фолікулярній рідині:  $p < 0,05$

ензимів антиоксидантного захисту недостатня, щоб нейтралізувати вільні радикали. Отже, виявлено порушення балансу між про- та антиоксидантами з тенденцією розвитку окислювального стресу.

Отримані результати дозволяють пропонувати необхідність корекції окислювального стресу при безплідді трубно-перитонеального генезу засобами як специфічної, так і неспецифічної антиоксидантної терапії.

### Список літератури

1. Lawlor D. W. Causes of decreased photosynthetic rate and metabolic capacity in water-deficient leaf cells: a critical evaluation of mechanisms and integration of processes / D. W. Lawlor, W. Tezara // *Ann. Bot.* – 2009. – Vol. 103 (4). – P. 561–579.
2. Oxidative stress and chromium (VI) carcinogenesis / H. Yao, L. Guo, B. H. Jiang [et al.] // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* – 2008. – Vol. 27 (2). – P. 77–88.
3. Rizk B. The uterine factor in infertility / B. Rizk, H. N. Sallam // *Clinical infertility and in vitro fertilization* / ed. by B. Rizk, H. N. Sallam. – St. Louis : Jaypee Brothers Medical Publishers, 2012. – P. 84–96.
4. Oxidative and antioxidative status in the endometrium of patients with benign gynecological disorders / C. Nayki, U. Nayki, M. Gunay [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 46 (3). – P. 243–247.
5. Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF / A. K. Singh, R. Chattopadhyay, B. Chakravarty, K. Chaudhury // *Reprod. Toxicol.* – 2013. – Vol. 42. – P. 116–124.
6. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Дубинина, С. Бурмистров, Д. Ходов, И. Поротов // *Вопросы медицинской химии.* – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24–26.
7. Орехович В. Н. Современные методы в биохимии / В. Н. Орехович. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
8. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // *Лабораторное дело.* – 1985. – Вып. 11. – С. 678–681.
9. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // *Лабораторное дело.* – 1988. – Вып. 1. – С. 16–18.
10. Окислительная модификация белков и липидов плазмы крови больных раком легкого / Р. Н. Белоногов, Н. М. Титова, Ю. А. Дыхно, А. А. Савченко // *Сибирский онкологический журнал.* – 2009. – № 4 (34). – С. 48–53.
11. Changes in activity of superoxide dismutase in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy / N. Sugino, K. Shimamura, S. Takiguchi [et al.] // *Human Reproduction.* – 1996. – Vol. 11, № 5. – P. 1073–1078.
12. Halliwell B. Free radical in biology and medicine / B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge. – Oxford : Oxford University Press, 2000. – 320 p.
13. Regulation of cytosolic and mitochondrial ATP levels in mouse eggs and zygotes / R. Dumollard, K. Campbell, G. Halet [et al.] // *Dev. Biol.* – 2008. – Vol. 316 (2). – P. 431–440.

### References

1. Lawlor D.W., Tezara W. (2009). Causes of decreased photosynthetic rate and metabolic capacity in water-deficient leaf cells: a critical evaluation of mechanisms and integration of processes. *Ann. Bot.*, vol. 103 (4), pp. 561–579.
2. Yao H., Guo L., Jiang B.H., Luo J., Shi X. (2008). Oxidative stress and chromium (VI) carcinogenesis. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, vol. 27 (2), pp. 77–88.
3. Rizk B., Sallam H.N. (2012). The uterine factor in infertility. *Clinical infertility and in vitro fertilization*. B. Rizk, H.N. Sallam (Ed.). (Pp. 84–96). St. Louis: Jaypee Brothers Medical Publishers.
4. Nayki C., Nayki U., Gunay M., Kulhan M., Cankaya M., Humeyra Taskin Kafa A., Balci G. (2017). Oxidative and antioxidative status in the endometrium of patients with benign gynecological disorders. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.*, vol. 46 (3), pp. 243–247.

5. Singh A.K., Chattopadhyay R., Chakravarty B., Chaudhury K. (2013). Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF. *Reprod. Toxicol.*, vol. 42, pp. 116–124.
6. Dubinina Ye., Burmistrov S., Khodov D., Porotov I. (1995). Okislitelnaia modifikatsiia belkov syvorotki krovi cheloveka, metod yeie opredeleniia [Oxidizing modification of proteins of serum of blood of person, method of her determination]. *Voprosy meditsinskoi khimii – Questions of Medical Chemistry*, vol. 41, № 1, pp. 24–26 [in Russian].
7. Orekhovich V.N. (1977). *Sovremennyye metody v biokhimiі* [Modern methods are in biochemistry]. Moscow: Meditsina, pp. 66–68 [in Russian].
8. Chevri S., Chaba I., Sekey Y. (1985). Rol superoksiddismutazy v okislitelnykh protsessakh kletki i metod opredeleniia yeie v biologicheskikh materialakh [The role of superoxide dismutase in the oxidative processes of the cell and the method for determining it in biological materials]. *Laboratornoie delo – Laboratory Work*, issue 11, pp. 678–681 [in Russian].
9. Koroliuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.H., Tokarev V.Ye. (1988). Metod opredeleniia aktivnosti katalazy [Method for the determination of catalase activity]. *Laboratornoie delo – Laboratory Work*, issue 1, pp. 16–18 [in Russian].
10. Belonohov R.N., Titova N.M., Dykhno Yu.A., Savchenko A.A. (2009). Okislitelnaia modifikatsiia belkov i lipidov plazmy krovi bolnykh rakom lehkoho [Oxidative modification of plasma proteins and lipids in patients with lung cancer]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal – Siberian Oncology Journal*, № 4 (34), pp. 48–53 [in Russian].
11. Sugino N., Shimamura K., Takiguchi S., Tamura H., Ono M., Nakata M. (1996). Changes in activity of superoxide dismutase in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *Human Reproduction*, vol. 11, № 5, pp. 1073–1078.
12. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. (2000). *Free radical in biology and medicine*. Oxford: Oxford University Press, 320 p.
13. Dumollard R., Campbell K., Halet G., Carroll J., Swann K. (2008). Regulation of cytosolic and mitochondrial ATP levels in mouse eggs and zygotes. *Dev. Biol.*, vol. 316 (2), pp. 431–440.

**В.В. Орлова**

#### **СОСТОЯНИЕ ПРО/АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В РЕПРОДУКТИВНОМ ТРАКТЕ ЖЕНЩИН С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ**

Изучали состояние про/антиоксидантной системы в эндометрии и фолликулярной жидкости женщин с бесплодием трубно-перитонеального генеза. Оценивали маркеры окислительного стресса. Показано нарушение баланса между про- и антиоксидантами с тенденцией к развитию окислительного стресса.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, трубно-перитонеальное бесплодие, эндометрий, фолликулярная жидкость.

**V.V. Orlova**

#### **OXIDATIVE STRESS BIOMARKERS IN REPRODUCTIVE TRACT OF WOMEN WITH TUBO-PERITONEAL INFERTILITY**

Prooxidant and antioxidant systems' condition in the endometrial secretions and follicular fluid of women with tubo-peritoneal infertility factor was studied. Oxidative stress markers were estimated. Disbalance between pro- and antioxidants with a tendency to develop of oxidative stress is shown.

**Keywords:** oxidative stress, tubo-peritoneal infertility, endometrium, follicular fluid.

Надійшла 28.02.18

#### **Відомості про автора**

Орлова Вікторія Вікторівна – аспірант кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Адреса: 03150, м. Київ, бульвар Дружби Народів, 3б, кв. 56.

Тел: +38(095)059-09-93.

E-mail: dr.viktoriaorlova@gmail.com.

ORCID: 0000-0003-2821-4767.

## ОНКОЛОГІЯ

УДК 616.33-006.6-089-085.277.3

*С.И. Киркилевский<sup>1</sup>, А.А. Машуков<sup>1,2,3</sup>, Н.А. Орел<sup>3</sup>,  
А.А. Биленко<sup>2</sup>, А.Н. Згура<sup>3</sup>, Д.В. Рацборский<sup>3</sup>,  
В.Е. Максимовский<sup>2</sup>, А.И. Рыбин<sup>1,2</sup>, В.В. Бошкова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Национальный институт рака, г. Киев*

<sup>2</sup>*Одесский национальный медицинский университет*

<sup>3</sup>*КУ «Одесский областной онкологический диспансер»*

### НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С РАЗЛИЧНЫМИ КАЧЕСТВЕННЫМИ И КОЛИЧЕСТВЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ГЕНОТИПА

Изучали гистологические, иммуногистохимические и генетические свойства рака желудка. Интерес представляло как количественное изучение выраженности того или иного маркера в популяции больных раком желудка, так и корреляция между этими двумя группами. Гистологическая панель насчитывала 16 маркеров: степень дифференцировки первичной опухоли; локализацию опухоли в желудке; степень прорастания опухолью стенки желудка; стадию; количество удаленных при лимфодиссекции лимфатических узлов; количество пораженных метастазами лимфоузлов; размер опухоли, измеренный морфологом в процессе первичной обработки удаленного операционного материала; вид роста и четкость границы роста в окружающих тканях; лимфатическую инвазию; венозную инвазию; резидуальную опухолевидную болезнь; гистологическую классификацию опухоли по МКБ; склонность рака желудка к перинеуральному опухолевому росту в стенке желудка; наличие эмболов в сосудах лимфатического и венозного типов; взаимоотношения стромы/паренхимы; вид опухолевого роста по JGCA (I–V). Исследованы иммуногистохимические маркеры: p53, Ki-67, HER2/new, VEGFR-1, VEGFR-3. Только у 6 больных к моменту написания этой работы имелись исследования наличия более сложных генетических тестов, в том числе ERCC1, TS, CDH1, MLH1, MSH2, topo2 $\alpha$ , BRCA-1, PIC3CA. В конце концов изучали влияние экспрессии маркеров на выживаемость и сравнивали выживаемость больных раком желудка с комбинациями маркерных характеристик. Единственное значение очень сильной корреляции в исследовании представленной группы больных (n=26) получено при исследовании взаимосвязи продолжительности жизни и экспрессии белка E-кадгерина, отражающей наличие генетически стабильной формы рака желудка.

**Ключевые слова:** рак желудка, иммуногистохимия, онкобелки, нарушения генотипа.

#### Введение

Новая (8-я) редакция классификации TNM Американского объединенного комитета по изучению рака (AJCC) вступила в силу 1 января 2018 года. Группа экспертов AJCC сдела-

ла вывод о том, что достижения молекулярной медицины и онкологии ставят под сомнение исключительно анатомо-гистологический подход к стадированию рака желудка (РЖ). Становится общепризнанным факт, что новая

© С.И. Киркилевский, А.А. Машуков, Н.А. Орел и др., 2018



система классификации следующей (8-го пересмотра) редакции будет основываться на анатомических факторах TNM с включением различных биомедицинских маркеров [7]. Когда это доступно, включение мультигенных панелей (в частности Mammaprint для рака молочной железы) становится модификатором стадии опухоли.

**Целью** исследования было формирование понимания целостной картины изменений в клетках при раке желудка с помощью выполнения гистологического и иммуногистохимического исследований, а также генетических тестов; оценка возможностей дальнейшего воздействия на опухоль с помощью индивидуализации программ специального, в том числе и химиотерапевтического лечения.

#### **Материал и методы**

В исследование было включено 26 больных, которые были прооперированы в КУ ООД в период 2011–2017 годов. Изучали гистологические, иммуногистохимические (ИГХ) и в ряде случаев генетические свойства удаленных опухолей. Интерес представляло как количественное изучение выраженности того или иного маркера в популяции больных раком желудка (РЖ), так и корреляция между этими тремя группами. Целью данного исследования было изучение влияния экспрессии маркеров на выживаемость и сравнение выживаемости больных РЖ с комбинациями маркерных характеристик.

Возраст больных колебался от 43 до 79 лет и в среднем составлял 60,85 года. По поводу рака кардии оперированы 3 (11,54 %) человека, по поводу рака антрального отдела желудка – 12 (46,15 %) человек, рака тела желудка – 7 (26,92 %) больных, опухоли, поражающей весь желудок, – 1 (3,85 %), еще в 3 случаях опухоли занимали более одного анатомического отдела. С помощью программы Microsoft Office Excel 12 вычисляли коэффициент корреляции Спирмена для оценки выраженности корреляционной взаимосвязи между соответствующими табличными значениями маркеров.

Корреляционный анализ проводили с помощью критериев корреляции Пирсона  $r$  ( $r$  – Pearson) или Спирмена  $r$  ( $r$  – Spearman's). Величина коэффициента лежит в пределах от -1 до +1. Для гуманитарных наук высокой корреляцией считается число -0,6 или +0,6. Отрицательная корреляция также бывает сильной.

Значение 0,9 соответствует почти абсолютной корреляции между выборками. Критерий корреляции Пирсона  $r$  и критерий ранговой корреляции Спирмена  $r$  рассчитываются для групп с числом членов 5 и более. В представленной работе использована шкала Чеддока: количественная мера тесноты связи 0,1–0,3 соответствует (качественной характеристики) слабой связи, 0,3–0,5 – умеренной, 0,5–0,7 – заметной, 0,7–0,9 – высокой, 0,9–0,99 – весьма высокой связи.

Для изучения использовали классификацию Японской ассоциации по изучению рака желудка 2-го (1998) и 3-го (2011) изданий под редакцией Takeshi Sano и Yasuhiro Kodera. Напомним, что 1-е издание General Rules for Gastric Cancer Study («Общих правил по изучению рака желудка», данной классификации) увидело свет в далеком 1963 году и было опубликовано Японским исследовательским сообществом Japanese Research Society for Gastric Cancer [5].

#### **Результаты и их обсуждение**

Чаще всего при гистологическом исследовании удаленного операционного материала морфологически выявлялась аденокарцинома желудка – 7 (26,92 %) больных. В 5 (19,23 %) случаях диагностирован перстневидно-клеточный рак, в 6 (23,08 %) случаях – смешанная аденокарцинома с перстневидными клетками, у 3 (11,54 %) больных – так называемый аденогенный рак желудка, еще в 5 (19,23 %) случаях – более редкие формы РЖ: железисто-солидный, тубуло-папиллярный, альвеолярно-солидный, инфильтративно-солидный, крибозно-ацинарный. В 3 случаях среди представленных форм имелось слизеобразующее, наблюдался бифокальный рак, в 2 препаратах отмечались опухолевые некрозы, у 4 больных в удаленных опухолях имелась выраженная иммунная перипухолевая реакция, лимфоцитарная инфильтрация. Вид опухоли имел обратную корреляцию с экспрессией  $\text{topo2}\alpha$ ,  $r_{\text{Пирсона}} = -74,67\%$ . В популяции больных присутствовало 2 пациента с особенностями морфологической структуры опухоли.

В 10 (38,46 %) случаях имел место низкодифференцированный рак ( $G_3$ ), в 2 (7,69 %) – высокодифференцированный рак ( $G_1$ ), в 4 (15,39 %) случаях степень дифференцировки в патоморфологическом исследовании не бы-

ла определена ( $G_x$ ), в 1 (3,85 %) случае удаленная опухоль была представлена анаплазированной недифференцированной карциномой ( $G_4$ ). В 4 (15,39 %) случаях имел место смешанный умеренно-низкодифференцированный рак ( $G_2-G_3$ ), в 1 (3,85 %) – смешанный высоко-умеренно-дифференцированный ( $G_1-G_2$ ) рак. В 4 (15,39 %) случаях диагностирован умеренно-дифференцированный РЖ ( $G_2$ ). Прослеживалась средней степени выраженности корреляция между степенью дифференцировки опухоли ( $G$ ) в группе и экспрессией маркера Ki-67 ( $\rho_{\text{Спирмена}} = 51,59\%$ ;  $r_{\text{Пирсона}} = 53,05\%$ ), а также сильная отрицательная корреляция с наличием экспрессии в опухоли белка E-кадгерина. Слабая (коэффициент корреляции Спирмена  $\rho = 47,16\%$ ) ранговая корреляция между степенью дифференцировки и соотношением опухоль/строма.

Размеры опухоли в желудке, измеренные морфологом, колебались от 0,5 до 12 см. Размер опухоли незначительно коррелировал со степенью поражения регионарных лимфатических капилляров (Iy, рубрика 2.1.6.3.1, «лимфатическая инвазия», по японской классификации: General Rules for Gastric Cancer Study, Japanese Research Society for Gastric Cancer, 3-е издание, 2011) –  $r_{\text{Пирсона}} = \rho_{\text{Спирмена}} = 48,73\%$ . Коэффициент ранговой корреляции между размерами опухоли, измеренной морфологом во время вырезки материала, и маркером TS был

высоким и составил  $r_{\text{Пирсона}} = \rho_{\text{Спирмена}} = 79,32\%$ ; близкая к высокой корреляция имела в данном случае с количеством пораженных метастазами лимфоузлов, коэффициент корреляции  $r_{\text{Пирсона}} = \rho_{\text{Спирмена}} = 68,49\%$ .

Во время операции удаляли регионарные лимфатические узлы, наиболее часто – 16 лимфатических узлов. Диссекция лимфоузлов носила превентивный и стадирующий характер. Выполняли наиболее часто в объеме  $D_2$ . Количество удаленных лимфатических узлов, подсчитанное в макропрепарате гистологом, колебалось от 6 до 20. Среднее количество составило  $m_0 = 13,19 \pm 3,10$  удаленных лимфоузлов. Что касается пораженных метастазами лимфоузлов, то их количество среди удаленных составляло от 1 до 9, в среднем 2,12 лимфоузла, при этом вообще не было пораженных метастазами лимфоузлов (классическая превентивная лимфодиссекция) у 9 (34,62 %) больных. Отмечена высокая ( $\rho_{\text{Спирмена}} = r_{\text{Пирсона}} = -74,43\%$ ) обратная корреляция количества пораженных метастазами лимфоузлов в каждом конкретном случае с маркером ERCC1: т. е. чем больше была выражена его экспрессия, тем меньшее количество регионарных лимфатических узлов было поражено (рис. 1).

Оценив больных по критерию N, учитывая VII редакцию TNM Американского объединенного комитета по изучению рака, мы установили, что 8 (30,77 %) больных имели

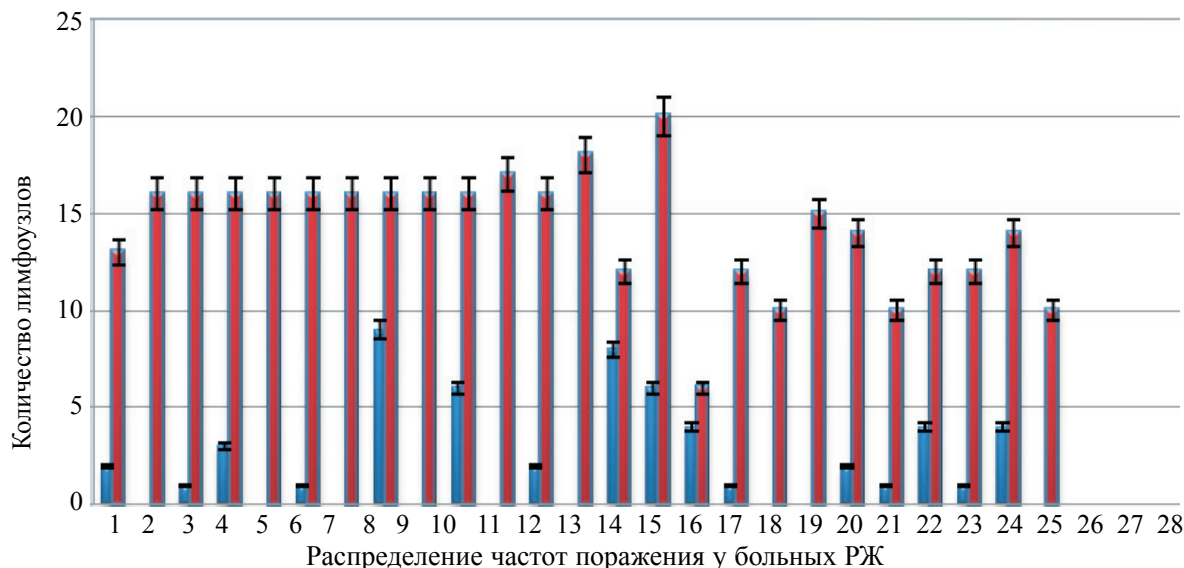


Рис. 1. Сопоставление количества удаленных во время лимфодиссекции лимфоузлов и лимфоузлов, которые были поражены метастазами: красным – общее количество удаленных лимфоузлов; синим – количество лимфоузлов, пораженных метастазами

$N_1$  (1–2 пораженных) степень поражения лимфатических узлов, у 6 (23,08 %) –  $N_2$  степень поражения (3–6 пораженных),  $N_{3a}$  выявлено у двоих (7–15 пораженных), что составило 7,69 %,  $N_{3b}$  не было ни у кого (более 16 пораженных метастазами лимфоузлов). Индекс  $N_0$  был установлен у 9 (34,69 %) больных РЖ. Один больной исключен по причине недостатка данных.

Таким образом, IA стадия была диагностирована у 3 (11,54 %) больных, IB – у 3 (11,54 %) больных, ПА – у 4 (15,39 %), ПВ – также у 4 (15,39 %) больных РЖ, ПИА – у 6 (23,08 %) больных, ПИБ – у 3 (11,54 %), ПИС – еще у 2 (7,69 %), т. е. чаще всего диагностировалась ПИА стадия. Корреляция с глубиной прорастания стенки желудка  $T \rho_{\text{Спирмена}} = 85,62 \%$ , наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов  $N \rho_{\text{Спирмена}} = \gamma_{\text{Пирсона}} = 80,11 \%$ , размером опухоли  $\rho_{\text{Спирмена}} = 61,63 \%$ ,  $ly \rho_{\text{Спирмена}} = \gamma_{\text{Пирсона}} = 59,98 \%$ . Индекс  $\gamma_{\text{Пирсона}} = 85,62 \%$  свидетельствовал о прямой сильной корреляции стадии и критерия T.

Наконец, вид инфильтрации желудочной стенки классифицировали в соответствии с японской классификацией РЖ на 3 типа: «а», «b» и «g» (сокращение INF и греческие буквы во 2-й редакции классификации JGCA; в 3-й редакции буква «а» соответствует « $\alpha$ », «b» соответствует « $\beta$ » и «с» соответствует « $\gamma$ »). Альфа-инфильтрация (« $\alpha$ ») имела в 1 удаленной опухоли (3,85 %), бета (« $\beta$ ») – в 3 (11,54 %) и чаще всего имела наиболее злокачественная – гамма-инфильтрация (« $\gamma$ ») – у 11 (42,31 %) больных. В остальных случаях вид инфильтрации не классифицировался патологом как один из трех видов: смешанные формы и т. д. Наиболее часто морфолог диагностировал гамма-инфильтрацию (« $\gamma$ »).

Резидуальная опухолевая болезнь выявлена у 3 (11,54 %) больных: у 2 при исследовании удаленного препарата имелся опухолевый рост в проксимальном крае резекции, у 1 – в дистальном.

Кроме того, исследовали такие до сих пор мало встречающиеся в медицинской литературе, посвященной РЖ, показатели, как наличие периневрального и периваскулярного опухолевого роста, а также наличие опухолевых эмболов в венах и лимфатических сосудах опухолевого окружения.

В 11 из 26 случаев, что составило 42,31 %, имелся периневральный опухолевый рост при микроскопическом исследовании макропрепарата [2, 3]. Биологическая склонность РЖ к периневральной инвазии (mPNI, периневральный рост в стенке желудка [1]) коррелировала с экспрессией маркера ERCC1, высокая корреляция,  $\gamma$  Спирмена = -68,59 %. Соотношение опухоль/строма коррелировало с наличием периневрального опухолевого роста mPNI, коэффициент корреляции Спирмена  $\gamma = 50,53 \%$ .

Вовлечение в патологический процесс сосудистой стенки классифицировалось по 4 степеням – от 0 до 3. Степень вовлеченности  $v_0$  прослежена у 8 (30,77 %) больных нашей группы,  $v_1$  – у 4 (15,39 %),  $v_2$  – у 6 (23,08 %),  $v_3$  – еще у 3 (11,54 %), в 5 случаях морфолог не квалифицировал степень вовлеченности микрососудистого русла никак вообще. Это наиболее коррелирующий с другими частями исследуемых показателей маркер. Из 20–22 исследованных взаимосвязей 3 имели значимую взаимосвязь: слабая  $v/p53 = -49,92 \%$ , средняя, близкая к высокой,  $v/TS \gamma_{\text{Спирмена}} = 66,67 \%$ , отрицательная средняя, близкая к высокой, у  $v/topo2\alpha \rho = -65,47 \%$ . И редкое в нашем исследовании полное отсутствие корреляции между вовлечением в патологический процесс сосудистой стенки с экспрессией маркера CDH1:  $v/CDH1 = 0$ . Слабая корреляция вовлечения в патологический процесс сосудистой стенки с экспрессией маркера p53  $\gamma_{\text{Пирсона}}$  около 50 %.

Степень вовлеченности лимфатических сосудов оценивали в соответствии с критериями японской классификации от  $ly_0$  до  $ly_3$ . Всего из 26 больных данный критерий оценен у 19. При этом  $ly_0$  наблюдался у 7 (26,92 %) больных РЖ,  $ly_1$  – у 3 (11,54 %),  $ly_2$  – у 1 (3,85 %), наконец  $ly_3$  – в 8 (30,77 %) случаях. С помощью программы Microsoft Office Excel 12 вычислен коэффициент корреляции Спирмена для оценки выраженности корреляционной взаимосвязи между соответствующими табличными значениями маркеров. Отрицательно коррелировала степень вовлеченности лимфатических сосудов с ИГХ экспрессией маркера ERCC1, умеренно выраженное отрицательное значение  $\rho_{\text{Спирмена}} = -67,46 \%$ , средняя корреляция с количеством пораженных лимфатических узлов  $\rho_{\text{Спирмена}} = 64,10 \%$ ;

близкая к средней корреляция с размерами опухоли, коэффициент корреляции Спирмена  $\rho = 48,73\%$ , слабая корреляция со стадией  $r_{\text{Пирсона}} = 59,98\%$ .

Наконец, наличие опухолевых эмболов в сосудах самой опухоли имелось у 8 (30,77 %) больных: в 6 (23,08 %) случаях – в сосуды венозного типа, в 2 (7,69 %) случаях имелись опухолевые эмболы в сосудах лимфатического типа, в 1 (3,85 %) – и в тех и в других. Количество эмболов, чтобы не усложнять классифицирование, оценивали как условные «много» (++) – 7 (26,92 %), «мало» (+) – 1 (3,85 %) больной или отсутствовали вообще (-) – у 18 (69,23 %). Значимая прямая корреляция ( $r_{\text{Пирсона}} = 72,76\%$ ) с экспрессией маркера ERCC1 в опухоли.

Оставшиеся три морфологических маркера: макроскопический вид опухоли, соотношение опухоль/стромы и гистологический фенотип рака – завершали гистологическую часть исследования. Оставшиеся маркеры исследовали с помощью ИГХ или же генетических тестов.

Макроскопическая классификация Японской ассоциации по изучению рака желудка [5] включает 5 различных типов роста РЖ.

Тип 0 – поверхностный (обычно T<sub>1</sub>), подразделяющийся на подтипы 0-I (выступающий), 0-IIa (поверхностный приподнятый), 0-IIb (поверхностный плоский), 0-IIc (поверхностный углубленный) и 0-III (углубленный); в нашем исследовании 1 такой больной с образованием желудка размерами 0,5×0,8 см, тип 0-III (3,85 %).

Тип 1 – массивный, полиповидная опухоль, четко демаркированная от окружающих тканей; всего 4 больных, что составило 15,39 % от общего количества.

Тип 2 – язвенный, изъязвленные опухоли с приподнятыми краями с четкими границами, утолщением желудочной стенки; из 26 больных было 4; 15,59 %.

Тип 3 – инфильтративно-язвенный, изъязвленные опухоли с приподнятыми краями без четких границ, утолщением желудочной стенки, индурацией краев язвы; 9 больных, что составило 34,62 % от общего количества больных.

Тип 4 – диффузно-инфильтративный, опухоли без сколько-нибудь заметного изъязвления или поднятия краев, есть утолщение

стенки, индурация краев не прослеживается, 6 больных (23,08 % от всех пациентов).

Тип 5 – неклассифицируемый, опухоль не может быть проклассифицирована в вышеизложенные подгруппы, 2 больных из 26, что составило 7,69 %.

Соотношение опухоль/строма [6] классифицировалось на три подтипа:

1) скirrosный тип, много стромального компонента, обозначение sci, всего 6 (23,08 %) таких больных из 26;

2) медулярный тип, бедный стромальным компонентом, обозначение med – всего в общей сложности 15 (57,69 %) больных;

3) промежуточный тип, количество стромального компонента находится в промежутке между скirrosным и медулярным типом, обозначение int – 5 больных, что составило 19,23 %.

Этот показатель (sci/med/int) коррелировал со степенью дифференцировки G (коэффициент корреляции Спирмена  $\rho = 47,16\%$ ), экспрессией ERCC1 ( $\rho_{\text{Спирмена}} = 58,55\%$ ), экспрессией CDH1/E-кадхерина ( $\rho_{\text{Спирмена}} = 58,13\%$ ), отрицательно коррелировал с наличием биологической склонности РЖ к периневральному опухолевому росту, mPNI ( $\rho_{\text{Спирмена}} = 50,53\%$ ).

Японская классификация гистологических вариантов РЖ включает главных 9 наиболее частых и 8 специальных типов [6].

Главными типами считали:

1) папиллярная (шифр 8260/3 по Международной классификации болезней, далее МКБ) аденокарцинома, сокращенно pap;

2) тубулярная аденокарцинома (шифр 8211/3), сокращенно tub, включающая высокодифференцированную (tub1) и умереннодифференцированную (tub2) формы;

3) низкодифференцированная аденокарцинома, сокращенно rog, которая разделена на солидный (rog1) и несольный (rog2) типы;

4) перстневидно-клеточная карцинома (шифр 8490/3), сокращенно sig;

5) слизепroduцирующий вариант, muc (шифр 8489/3).

Из 26 больных: pap – 1 (3,85 %), tub<sub>1</sub> – 3 (11,54 %), tub<sub>2</sub> – 5 (19,23 %), rog<sub>1</sub> – 2 (7,69 %), rog<sub>2</sub> – 2 (7,69 %), sig – 9 (34,61 %), muc – 3 (11,54 %). Из специальных форм в группе отмечен 1 случай недифференцированной G<sub>4</sub> карциномы желудка (3,85 %), выявленный у

больного 67 лет: опухоль диаметром 6,0 см, расположенная в теле желудка, где из 17 удаленных регионарных лимфатических узлов метастазов не было обнаружено ни в одном, с высокой экспрессией VEGFR<sub>3</sub> – 3+, максимальной в группе экспрессией p53 80 %, индексом Ki-67 55 %, без признаков периневральной и периваскулярной инвазии или эмболов в сосудах лимфатического и венозного типов (шифр по МКБ 8020/3). Это также единственный больной в группе, у которого наблюдался R<sub>1</sub> рост в дистальном крае резекции. При анализе ранговых корреляций гистологический вариант опухоли сильно отрицательно коррелировал с экспрессией маркера topo2 $\alpha$ ,  $\rho_{\text{Спирмена}} = -74,67$  %.

Специальные виды злокачественных опухолей включали: карциноидную опухоль (шифр 8240/3); эндокринную карциному (шифр 8401/3); карциному с лимфоидной стромой; гепатоидную аденокарциному; аденосквамозную карциному (шифр 8560/3); плоскоклеточную карциному (шифр 8070/3); недифференцированную и неклассифицируемую карциному.

Ki-67 колебалось от полностью отрицательного значения экспрессии, минимальное значение положительной экспрессии составило 10 %, максимальное – 90 %. Для оценки его экспрессии в опухоли был использован ИГХ реактив МІВ-1. Уровень 0–9 наблюдался у 3 больных, 10–19 – у 3, 20–29 – у 5 больных, 30–39 – у 2 больных, 40–49 – у 6 больных, 50–59 – у 3 больных РЖ, 60–69 – у 3, 70–79 –

у 1, 80–89 и 90–99 – не было. Среднее значение экспрессии маркера Ki-67 в группе составило  $m_0 = 33,35 \pm 20,54$ . С помощью программы Microsoft Office Excel 12 вычислен коэффициент корреляции Спирмена для оценки выраженности корреляционной взаимосвязи между соответствующими табличными значениями маркеров. Маркер коррелировал с экспрессией p53 ( $\rho_{\text{Спирмена}} = 63,83$  %), TS ( $\rho_{\text{Спирмена}} = -51,81$  %), степенью дифференцировки G ( $\rho_{\text{Спирмена}} = 51,59$  %,  $r_{\text{Пирсона}} = 53,05$  %), видом инфильтрации стенки (сокращенное обозначение INF японской классификации),  $\rho_{\text{Спирмена}} = -59,78$  %, topo2 $\alpha$   $r_{\text{Пирсона}} = 47,08$  %, ERCC1  $r_{\text{Пирсона}} = -47,82$  %.

Распределение различных частот экспрессии маркера, учитывая его гетерогенность в популяции, показано на рис. 2. Наглядная визуализация помогает понять, что наиболее часто встречались больные с уровнем Ki-67 в опухоли от 40 до 50 %. Указанные взаимные корреляции отражены на рис. 2.

Экспрессию иммуногистохимического маркера p53 оценивали в популяции больных в процентах. Для оценки экспрессии в опухоли были использованы моноклональные антитела DO-7. Минимальное значение экспрессии составило 5 %, максимальное – 80 %. У 7 больных экспрессия данного маркера не была выявлена совсем или не оценивалась. Среднее значение оказалось равным  $m_0 = 24,81$ . Единственная сильная корреляция,  $\rho_{\text{Спирмена}} = 84,04$  %, отмечена между уровнями p53 и уровнями TS (сравнивали 2 группы).

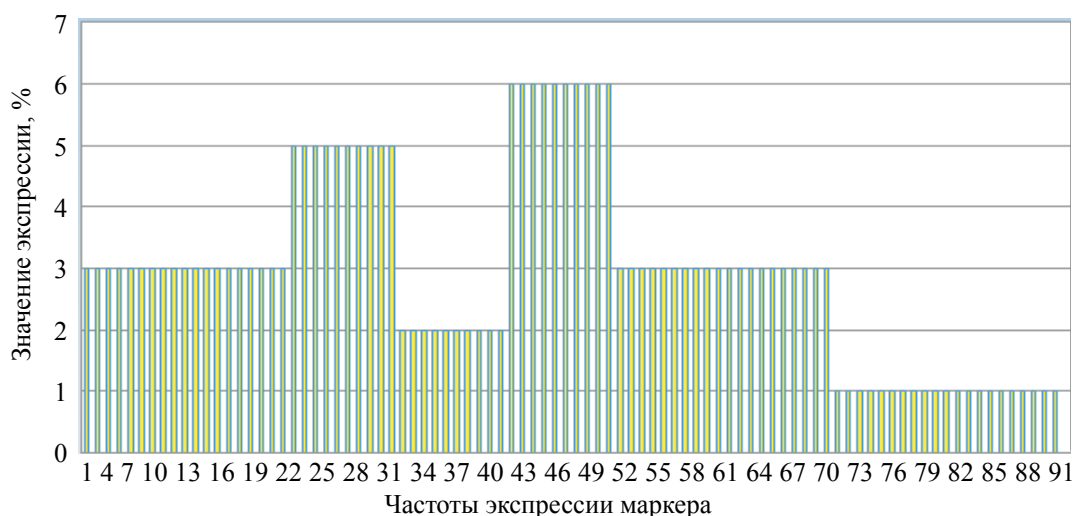


Рис. 2. Распределение частоты экспрессии маркера Ki-67 в популяции больных РЖ

Частота различной экспрессии иммуногистохимического маркера p53, выраженная в процентах от 1 до 88 %, представлена на рис. 3. Значение подобной визуализации в возможности увидеть, что наиболее часто p53 слабо выражен: значения от 1 до 25 занимают примерно 60–70 % суммарной экспрессии.

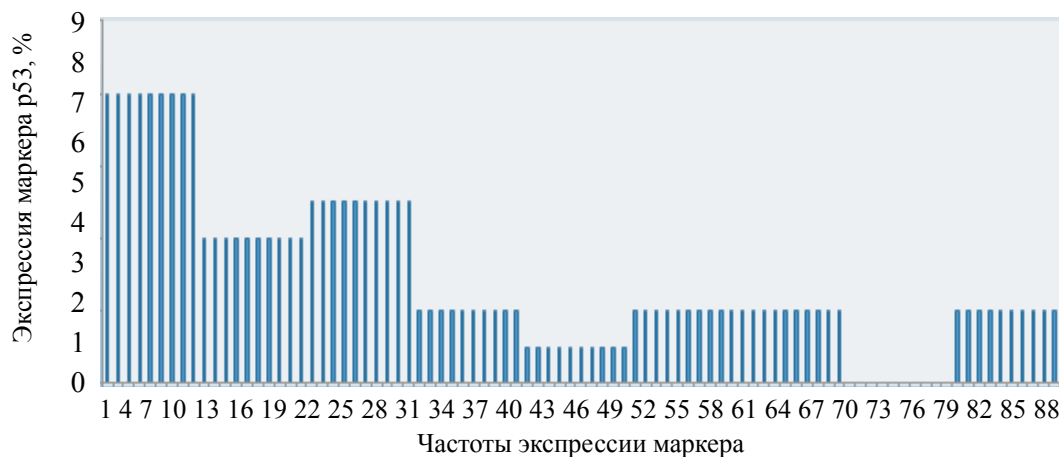


Рис. 3. Разнородность экспрессии маркера p53 в популяции больных РЖ

Что же касается маркеров HER2/new и VEGFR, то чаще всего их экспрессия была отрицательной и практическая значимость их оценки имела значения в целях назначения в послеоперационном периоде больным РЖ адьювантной специальной терапии трастузумабом и бевацизумабом. Для оценки экспрессии HER2/new в опухоли были использованы моноклональные антитела CB11. Позитивный HER2/new отмечен у 4 больных из 26, при этом сильная его экспрессия выявлена у 3 больных (3+, «+++»), у 1 больного – 1 «+», слабая корреляция,  $r_{\text{Пирсона}} = 41,68\%$  с наличием периневрального опухолевого роста.

Маркер VEGFR является гетерогенным по своему составу, и практическую значимость представляли 2 его фракции: VEGFR1 и VEGFR3. VEGFR1 являлся маркером чувствительности терапии сунитинибом, VEGFR3 мог характеризовать «неолимфангиогенез» с точки зрения образования неолимфатических капилляров в опухоли. Для оценки его экспрессии VEGFR3 в опухоли были использованы моноклональные антитела KLT-9 и для оценки VEGFR1 – VG1. Мы постарались отследить, была ли связь между экспрессией VEGFR и наличием: периваскулярного опухолевого роста; экстравазатов и опухолевых эмболов в сосудах лимфатического и венозного

типов; выраженности лимфогенных метастазов в парагастральных коллекторах, в том числе феномена Уилла–Роджерса.

Маркер активности фермента тимидилатсинтазы (TS, синоним – метилентетрагидрофолат метилтрансфераза) оценен как «положительный» у всех 6 больных, вошедших в

исследование по поводу РЖ. Фермент катализирует метилирование дезоксиуридинмонофосфата (дУМФ) с превращением его в тимидинмонофосфат (ТМФ). Данное его свойство актуально с точки зрения оценки эффективности терапии фторпиримидинами (в частности фторафуром, капецитабином, 5-фторурацилом и др.). Использовали клон моноклональных антител компании DACO – TS106. Оценивали выраженность реакции в определенном количестве клеток, например: положительная реакция умеренной степени (2 балла) приблизительно в 80 % клеток опухоли (3 балла), общий балл  $2 \cdot 3 = 6$  – экспрессия умеренная (2+). Указанные взаимные корреляции отражены в таблице.

Наличие белка Е-кадгерина и, соответственно, ИГХ позитивный по маркеру CDH1 РЖ выявлен во всех 6 случаях диагностики. Экспрессия «++» отмечена у 1 больной, «+» – у 5 больных РЖ. Анализ проведен с помощью моноклональных антител NCH38 компании DACO. Данный вид экспрессии был необходим для того, чтобы выделить так называемый генетически стабильный РЖ. Наряду с топо2α участвует в трансдукции сигнала, адгезии, регуляции клеточного цикла, дифференцировки и миграции клеток при РЖ. Отмечается сильная отрицательная корреляция степени

Зависимость вида ИГХ маркера и чувствительности РЖ к конкретному виду химиопрепарата

Вид маркера, экспрессируемого в опухоли	Расшифровка	
	чувствителен	резистентен
Иринотекан	Высокий** TOP01	Низкий** TOP01
Доксорубин	Высокий** TOP2A	Низкий** TOP2A
Оксалиплатин	Низкий** ERCC1	Высокий** ERCC1
Фторпиримидины 1	Низкий** TS	Высокий** TS
Фторпиримидины 2	Mut DPD	Wild DPD
Таксаны 1	Низкий** TUBB3	Высокий** TUBB3
Таксаны 2	Высокий** TLE3	Низкий** TLE3

\*\* Уровень экспрессии маркера в опухоли.

дифференцировки опухоли (G) и экспрессии CDH1,  $\rho_{\text{Спирмена}} = -79,86\%$ . Ранговая корреляция с типом соотношения опухоль/строма составляла  $\rho_{\text{Спирмена}} = 58,13\%$ . И, наконец, очень высокая корреляция CDH1 и продолжительности жизни ( $\rho_{\text{Спирмена}} = 97,17\%$ ).

Топоизомераза 2 $\alpha$  (полное название топоизомераза ДНК 2 альфа, сокращенно топо2 $\alpha$ ) отражает чувствительность опухоли желудка к химиотерапии антрациклинами. Кодировается геном TOP2A, локализованным на хромосоме 17. Нами наблюдалась корреляционная связь с маркером Ki-67 и отсутствие корреляционной связи с HER2/new. Коррелирует с высокой степенью злокачественности и высоким p53. При ИГХ анализе оценивали ко-

личество клеток опухоли желудка в процентах, с положительной окраской на топо2 $\alpha$ : 100; 5; 5; 50 и 0 %. При анализе корреляций между маркерными кривыми выявлено следующее: топо2 $\alpha$ /v  $\rho_{\text{Спирмена}} = -65,47\%$ , а для топо2 $\alpha$ /ERCC1 коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $\rho$  составил  $-47,63\%$ . Указанные взаимные корреляции отражены на рис. 4.

Для оценки генетических тестов BRCA-1 и PIK3CA собрано недостаточно материала. К настоящему времени все больные РЖ, которым был проведен данный анализ, не имели данных мутаций, т. е. имели wild статус.

Средняя продолжительность жизни больных, учитывая, что они оперированы в 2011–

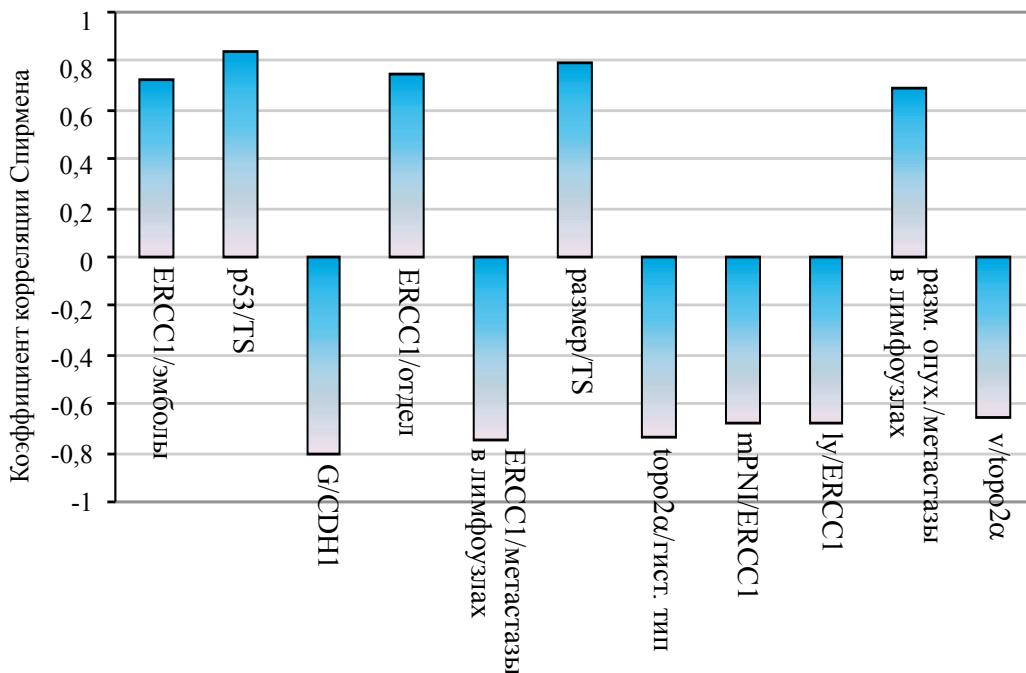


Рис. 4. Наибольшая корреляция между гистологическими и ИГХ критериями

2017 годах, составила (27,19±20,19) месяца. Медиана составила 19,5 месяца, мода – 7,0 месяцев, максимальное значение выживаемости – 80 месяцев, минимальное – 5 месяцев. С помощью программы Microsoft Office Excel 12 вычисляли коэффициент корреляции Спирмена для оценки выраженности корреляционной взаимосвязи между продолжительностью жизни больных РЖ, соответствующей их числовым значениям (в месяцах), и табличными значениями маркеров. Ран-

говая корреляция составила: с маркером *CDH1*  $\rho_{\text{Спирмена}} = 97,17\%$ , *TS*  $\rho_{\text{Спирмена}} = 64,59\%$ , *ERCC1*  $\rho_{\text{Спирмена}} = 52,70\%$ .

#### Выводы

Единственное значение очень сильной корреляции в исследовании представленной группы больных (n=26) получено при исследовании взаимосвязи продолжительности жизни и экспрессии белка Е-кадгерина, отражающей наличие генетически стабильной формы рака желудка.

#### Список литературы

1. *España-Ferrufino A.* Extramural perineural invasion in pT3 and pT4 gastric carcinomas / A. España-Ferrufino, L. S. Lino-Silva, R. A. Salcedo-Hernandez // J. Pathol. Transl. Med. – 2017. – Nov. 9. – DOI: 10.4132/jptm.2017.11.01.
2. Prognostic value of perineural invasion in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / J. Deng, Q. You, Y. Gao [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (2). – e88907. – DOI: 10.1371/journal.pone.0088907. eCollection 2014.
3. Prognostic significance of the concomitant existence of lymphovascular and perineural invasion in locally advanced gastric cancer patients who underwent curative gastrectomy and adjuvant chemotherapy / J. E. Hwang, J. Y. Hong, J. E. Kim [et al.] // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 45 (6). – P. 541–546. – DOI: 10.1093/jjco/hyv031.
4. Reevaluating significance of perineural invasion in gastric cancer based on double immunohistochemical staining / Z. H Zhou, G. F. Xu, W. J. Zhang [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2014. – Vol. 138 (2). – P. 229–234. – DOI: 10.5858/arpa.2012-0669-OA.
5. *Tsuburaya A.* Points of revision in the new Japanese treatment guidelines for gastric cancer / A. Tsuburaya, T. Hayashi, T. Yoshikawa // Nihon Rinsho. – 2012. – Vol. 70 (10). – P. 1758–1762.
6. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition // Gastric Cancer. – 2011. – Vol. 14. – P. 101–112. – DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5.
7. The 8 edition AJCC Cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more «Personalized» approach to cancer staging / Mahul B. Amin, Frederick L. Greene, Stephen B. Edge [et al.] // CA CANCER J. CLIN. – 2017. – Vol. 67. – P. 93–99.

**С.І. Кіркільєвський, А.О. Машуков, Н.О. Орел, А.А. Біленко, А.Н. Згура, Д.В. Раціборський, В.Є. Максимовський, В.В. Бошкова**

#### СПОСТЕРЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА З РІЗНИМИ ЯКІСНИМИ І КІЛЬКІСНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ГЕНОТИПУ

Вивчали гістологічні імуногістохімічні та генетичні властивості раку шлунка. Інтерес представляло як кількісне вивчення вираженості того чи іншого маркера в популяції хворих на рак шлунка, так і кореляція між цими трьома групами. Гістологічна панель налічувала 16 маркерів: ступінь диференціювання первинної пухлини; локалізацію пухлини в шлунку; ступінь проростання пухлиною стінки шлунка; стадію; кількість вилучених при лімфодиссекції лімфатичних вузлів; кількість уражених метастазами лімфовузлів; розмір пухлини; вимірний морфологом у процесі первинної обробки видаленого операційного матеріалу; вид зростання і чіткість межі росту в оточуючих тканинах; лімфатичну інвазію; венозну інвазію; резидуальну пухлинну хворобу; гістологічну класифікацію пухлин за МКБ; схильність раку шлунка до периневрального пухлинного росту в стінці шлунка; наявність емболів у судинах лімфатичного і венозного типів; взаємозв'язки строми / паренхіми; вид пухлинного росту за JGCA (I–V). Досліджено імуногістохімічні маркери: p53, Ki-67, HER2/new, VEGFR-1, VEGFR-3. Тільки у 6 хворих до моменту написання цієї роботи були дослідження наявності більш складних генетичних тестів, у тому числі ERCC1, TS, CDH1, MLH1, MSH2, tоро2, BRCA-1, PIC3CA. Врешті-решт вивчали вплив експресії маркерів на виживаність і порівнювали виживання хворих на рак шлунка з комбінаціями маркерних характеристик.



Єдине значення дуже сильної кореляції в дослідженні поданої групи хворих (n=26) отримано при дослідженні взаємозв'язку тривалості життя й експресії білка E-кадгерину, що висвітлює наявність генетично стабільної форми раку шлунка.

**Ключові слова:** рак шлунка, імуногістохімія, онкобілки, порушення генотипу.

*S.I. Kirkilevskiy, A.A. Mashukov, N.A. Orel, A.A. Bilenko, A.N. Zgura, D.V. Ratsiborskiy, V.Ye. Maksimovskiy, A.I. Rybin, V.V. Boshkova*

#### OBSERVATION OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER WITH VARIOUS QUALITATIVE AND QUANTITATIVE DISORDERS OF THE GENOTYPE

Histological, immunohistochemical, and genetic properties of stomach cancer have been studied. Interest was presented as a quantitative study of the marker expression in the population of patients with stomach cancer, and the correlation between these three groups. The histological panel consisted of 16 markers: the degree of differentiation of the primary tumor; localization of the tumor in the stomach; degree of infiltration of stomach wall; stage; number of lymph nodes removed during lymph node dissection; the number of metastatic lymph nodes; the tumor size measured by the morphologist; type of growth; lymphatic invasion; venous invasion; residual tumor disease; histological classification of the tumor according to the ICD-O; the tendency of stomach cancer to perineural tumor growth in the wall of the stomach; the presence of emboli in the vessels of the lymphatic and venous type; relationship between stroma/parenchyma; type of tumor growth according to JGCA (I–V). The immunohistochemical markers studied were p53, Ki-67, HER2/new, VEGFR-1, VEGFR-3. Only in 6 patients at the time of this writing there were studies of the presence of more complex tests, including ERCC1, TS, CDH1, MLH1, MSH2, topo2, BRCA-1, PIC3CA. Eventually the effect of marker expression on survival were studied and the survival of patients with stomach cancer with combinations of marker characteristics were compared. The only value of a very strong correlation in the study of the presented group of patients (n=26) was obtained by studying the relationship between the lifespan and the expression of the E-cadherin protein reflecting the presence of a genetically stable form of stomach cancer.

**Keywords:** gastric cancer, immunohistochemistry, oncoproteins, genotype disorders.

Надійшла 06.03.18

#### Відомості про авторів

*Кіркільєвський Станіслав Ігоревич* – доктор медичних наук, професор, завідувач науково-дослідним відділенням пухлин грудної порожнини Національного інституту раку.

Адреса: 03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43.

Тел.: +38(044)257-93-15.

ORCID: 0000-0002-2074-1936.

*Машуков Артем Олексійович* – лікар вищої категорії, кандидат медичних наук, асистент кафедри онкології з курсом променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини Одеського національного медичного університету, ординатор абдомінального відділення Одеського обласного онкологічного диспансеру.

Адреса: 65069, м. Одеса, пр. Добровольського, 75, кв 4.

Тел.: +38(068)256-06-96.

E-mail: mashukster@gmail.com.

ORCID: 0000-0001-6925-4218.

*Орел Наталія Олександрівна* – лікар вищої категорії, завідувач патоморфологічним бюро Одеського обласного онкологічного диспансеру.

Адреса: 65069, м. Одеса, вул. Нежданової, 32.

Тел.: +38(048)720-26-11.

ORCID: 0000-0001-7031-8119.

*Біленко Олександр Анатолійович* – доцент кафедри онкології з курсом променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини Одеського національного медичного університету.

Адреса: 65055, м. Одеса, вул. Нежданової, 32а.

Тел.: +38(048)720-26-96.

ORCID: Rt2-moH-TRG-GxX.

*Згура Олександр Миколайович* – лікар вищої категорії, заслужений лікар України, завідувач абдомінального відділення Одеського обласного онкологічного диспансеру.

Адреса: 65055, м. Одеса, вул. Нежданової, 32а.

Тел.: +38(048)720-26-04.

ORCID: 0000-0002-3324-1690.

*Раціборський Дмитро Вікторович* – лікар вищої категорії, співробітник абдомінального відділення Одеського обласного онкологічного диспансеру.

Адреса: 65055, м. Одеса, вул. Нежданової, 32а.

Тел.: +38(097)902-51-67.

ORCID: 0000-0002-6892-8505.

*Максимовський В'ячеслав Євгенійович* – лікар вищої категорії, кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургії № 4 Одеського національного медичного університету.

Адреса: м. Одеса, вул. Тініста, 8.

Тел.: +39(050)392-14-84.

E-mail: maksidoc@gmail.com.

ORCID: 0000-0001-5084-3290.

*Рибін Андрій Ігоревич* – лікар вищої категорії, доктор медичних наук, доцент кафедри хірургії № 4 Одеського національного медичного університету.

ORCID: 0000-0002-1145-6690.

*Бошкова Вероніка Василівна* – лікар-інтерн Одеського національного медичного університету.

ORCID: 0000-0002-5959-622X.