



# МЕДИЦИНА

## СЬОГОДНІ І ЗАВТРА

### № 3 (68), 2015

#### 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.kharkiv@mail.ru](mailto:ekm.kharkiv@mail.ru)

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 18.02.16)

Підписано до друку 19.02.16

Ум. друк. арк. 8,0

Обл.-вид. арк. 9,8

Формат 60×84 1/8. Папір офс. Друк. офс.

Тираж 500 пр. Зам. № 16-33183

Надруковано у редакційно-видавничому  
відділі ХНМУ

© Медицина сьогодні і завтра.

ХНМУ, 2015

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. Гречаніна (Харків),*

*В.М. Ждан (Полтава), Н.І. Жернакова (Бєлгород,*

*Російська Федерація), О.М. Ковальова (Харків),*

*М.О. Корж (Харків), В.О. Коробчанський (Харків),*

*П.Г. Кравчун (Харків), Ю.І. Кундієв (Київ),*

*О.Є. Лоскутов (Дніпропетровськ), В.І. Лупальцов (Харків),*

*В.Д. Марковський (Харків), С.Ю. Масловський (Харків),*

*В.В. Ніконов (Харків), В.О. Ольховський (Харків),*

*М.І. Пилипенко (Харків), Л.В. Подрігало (Харків),*

*М.Г. Проданчук (Київ), Л.Г. Розенфельд (Київ),*

*Данієла Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія)*

## ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE
<i>Дученко Е.А., Корниенко В.И., Самура Б.А., Ладогубец Е.В., Романенко Н.И., Иванченко Д.Г. Зависимость антиноцицептивной активности от химической структуры в ряду 7-(2-гидрокси-3-п-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теофиллина</i>	<i>Duchenko E.A., Kornienko V.I., Samura B.A., Ladogubets E.V., Romanenko M.I., Ivanchenko D.G. Antinociceptive activity dependence from chemical structure in series of 7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline</i>
5	5
<i>Костиленко Ю.П., Боягина О.Д. Принцип устройства большого мозга человека (аналитический обзор литературы)</i>	<i>Kostilenko Ju.P., Boiagina O.D. Principle of the human endbrain arrangement (analytical review of literature)</i>
10	10
<i>Максимова І.Г. Особливості фосфоліпідного складу мембран клітин крові щурів за умов тривалої дії сумішею імідазолінів</i>	<i>Maksimova I.G. Features of phospholipid composition of blood cell membranes of rats under long-term influence of imidazolines mixtures</i>
19	19
<i>Марковский В.Д., Тарасенко К.В., Гаргин В.В. Влияние материнского метаболического синдрома на состояние плаценты</i>	<i>Markovski V.D., Tarasenko K.V., Gargin V.V. Influence of maternal metabolic syndrome on the condition of the placenta</i>
25	25
<i>Ніконов А.Ю., Омельченко О.А., Ковальчук Ю.А., Сергієнко М.О. Дослідження слизової оболонки ясен при відновленні дефектів зубних рядів штамповано-паяними конструкціями з нержавіючої сталі</i>	<i>Nikonov A.Yu., Omelchenko O.A., Kovalchuk Yu.A., Sergiyenko M.O. A study of the mucous membrane of the gums when dentition defects are restored with stamped stainless steel constructions</i>
30	30
<i>Панас М.А., Панас М.І., Кирик Х.А., Тимчук І.В. Застосування немедикаментозного лікування при захворюваннях ротової порожнини, спричинених E. coli</i>	<i>Panas M.A., Panas M.I., Kyryk C.A., Tymchuk I.V. Application of nonmedicamental treatment of diseases of the oral cavity caused by E. coli</i>
35	35
<i>Смирнов А.С., Смирнов С.Н., Мирзєбасов М.А. Состояние слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс после ингаляций эпихлоргидрина</i>	<i>Smirnov A.S., Smirnov S.N., Mirzebasov M.A. Status of mucosa of the pyloric part of stomach of rats following inhalation of epichlorohydrin</i>
39	39
<i>Шиян Д.М. Морфологічні особливості будови коркоподібного ядра мозочка</i>	<i>Shiyan D.N. The morphological features of the structure of the cerebellar emboliform nucleus</i>
44	44
ТЕРАПІЯ	THERAPY
<i>Ащеулова Т.В., Компанієць К.М. Оптимізація лікування хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки</i>	<i>Ashcheulova T.V., Kompaniets K.N. Optimization of treatment of patients with coronary heart disease in combination with a peptic duodenal ulcer</i>
48	48
<i>Кадикова О.І. Мінорний вплив поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) на розвиток і прогресування ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця</i>	<i>Kadykova O.I. The minor impact on polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene (Glu298Asp) in progression and development of obesity in patients with ischemic heart disease</i>
51	51

**Коваль С.М., Мисниченко О.В., Снігурська І.А., Висоцька О.В., Пенькова М.Ю., Божко В.В.** Вплив однорічної комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії на рівні ангіопоетину-2 та васкулоендотеліального фактора росту в крові у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням

55

## ПЕДІАТРІЯ

**Гордієнко І.В.** Взаємозв'язок стану здоров'я та зростання у передчасно народжених дітей упродовж двох років життя

62

**Куріліна Т.В.** Організація розвиваючого догляду в умовах відділень інтенсивної терапії новонароджених

67

**Сафонов І.Н.** Значение различных вариантов фетоплацентарных доплеровских нарушений в прогнозировании перинатального риска

75

## ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

**Макаренко В.Д., Кухарь Д.И., Гушилик Б.И., Юдин И.П., Казмирчук В.В.** Этиологические и эпидемиологические аспекты острых кишечных инфекций у детей

82

## НЕВРОЛОГІЯ

**Дзюба О.М., Бабенко В.В.** Динаміка неврологічного дефіциту в гострій період первинного ішемічного інсульту з метаболічним синдромом та без такого

86

**Никишкова І.Н., Волошин-Гапонов І.К., Кутиков А.Е., Забродіна Л.П.** Паттерны ЭЭГ при болезни Вильсона–Коновалова у пациентов с различными антропоморфологическими характеристиками

93

## ХІРУРГІЯ

**Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Ткаченко В.В.** Диференційна діагностика та хірургічне лікування новоутворень середостіння в загальній структурі внутрішньогрудних пухлин

99

## ОНКОЛОГІЯ

**Винник Ю.А., Ключко Е.А., Гаргин В.В.** Последствия неoadъювантной химиолучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки

105

## ТРАВМАТОЛОГІЯ

**Шармазанова О.П., Агій В.І., Шимон В.М.** Травматичні ушкодження зон росту надп'ятково-гомількового суглоба за рентгенологічними даними

109

**Koval S.M., Mysnychenko O.V., Snegurskaya I.A., Vysotskaya E.V., Penkova M.Yu., Bozhko V.V.** The effect of 1-year combined antihypertensive and lipid-lowering therapy on the levels of angiotensin-2 and vascular endothelial growth factor in the blood of patients with essential hypertension and abdominal obesity

## PEDIATRICS

**Gordienko I.V.** Relationship of health and growth in premature infants within two years of life

**Kurilina T.V.** The organization of developmental care in neonatal intensive care units

**Safonova I.N.** The value of different fetoplacental doppler disorders in predicting of perinatal risk

## INFECTIOUS DISEASES

**Makarenko V.D., Kukhar D.I., Gushilik B.I., Yudin I.P., Kazmirchuk V.V.** Etiological and epidemiological aspects of acute intestinal infections in children

## NEUROLOGY

**Dziuba O.M., Babenko V.V.** Dynamics of neurological deficits in acute ischemic stroke with metabolic syndrome and without it

**Nikishkova I.M., Voloshyn-Gaponov I.K., Kutikov O.Ye., Zabrodina L.P.** EEG patterns in Wilson's disease in patients with different anthropomorphological characteristics

## SURGERY

**Boyko V.V., Krasnojaruzhsky A.G., Tkachenko V.V.** Differential diagnosis and surgical treatment of mediastinal tumors in the general structure of intrathoracic tumors

## ONCOLOGY

**Vinnik Yu.A., Klyuchko E.A., Gargin V.V.** Neoadjuvant chemoradiotherapy consequences for locally advanced cervical cancer

## TRAUMATOLOGY

**Sharmazanova O.P., Ahii V.I., Shimon V.M.** Traumatic injuries of growth zones of an ankle joint according x-ray data

## ГІНЕКОЛОГІЯ

**Капустник Н.В.** Патогенетичні особливості перебігу хронічних запальних захворювань придатків матки 113

## СТОМАТОЛОГІЯ

**Годованець О.І., Рожко М.М.** Клінічна оцінка стану тканин пародонта в динаміці лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей, хворих на дифузний нетоксичний зоб 118

**Ющенко П.Л.** Визначення деформації зразків С-силіконових відбиткових матеріалів на розтяг і стиск 124

## ГІГІЄНА

**Завгородній І.В., Семенова Н.В., Кондратова І.Ю., Пionтківська О.В., Завгородня Н.І.** Вплив комплексу чинників навколишнього середовища на неврологічний розвиток недоношених дітей 128

## РЕЦЕНЗІЇ

**Шелест О.М.** Рецензія на підручник «Імунологія» авторів Л.В. Кузнецової, В.Д. Бабаджана, Н.В. Харченко та ін., 2013 р. 135

**Ніколенко Є.Я.** Рецензія на підручник «Імунологія» авторів Л.В. Кузнецової, В.Д. Бабаджана, Н.В. Харченко та ін., 2013 р. 136

## GYNECOLOGY

**Kapustnik N.V.** Pathogenetic features of chronic inflammatory diseases of the uterine appendages 113

## STOMATOLOGY

**Godovanets O.I., Rozhko M.M.** Clinical assessment of the periodontal tissues condition in the dynamics of treatment of chronic catarrhal gingivitis in children suffering from diffuse nontoxic goiter 118

**Yushchenko P.L.** Determination of deformation samples C-silicone impression materials in tension and compression 124

## HYGIENE

**Zavgorodnii I.V., Semenova N.V., Kondratova I.Yu., Piontkovska O.V., Zavgorodnia N.I.** The influence of the complex of environmental factors on the neurodevelopmental status of premature neonates 128

## REVIEWS

**Shelest O.M.** Review on a textbook «Immunology» of authors of L.V. Kuznetsova, V.D. Babadzhan, N.V. Kharchenko et al., 2013 135

**Nikolenko Ye.Ya.** Review on a textbook «Immunology» of authors of L.V. Kuznetsova, V.D. Babadzhan, N.V. Kharchenko et al., 2013 136

## ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 615.212.276

*Е.А. Дученко, В.И. Корниенко, Б.А. Самура\*, Е.В. Ладогубец,  
Н.И. Романенко\*\*, Д.Г. Иванченко\*\**

*Харьковская государственная зооветеринарная академия  
\*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков  
\*\*Запорожский государственный медицинский университет*

**ЗАВИСИМОСТЬ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ АКТИВНОСТИ  
ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ В РЯДУ  
7-(2-ГИДРОКСИ-3-*n*-МЕТОКСИФЕНОКСИ)ПРОПИЛ-8-ЗАМЕЩЕННЫХ  
ТЕОФИЛЛИНА**

Проведены скрининговые исследования 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теofilлина. Изучено их влияние на чувствительность висцеральных ноцицепторов. Выявлено соединение 5, обладающее антиноцицептивной активностью, сопоставимой с действием диклофенака. 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенные теofilлина являются перспективной группой соединений для дальнейшего синтеза и поиска новых фармакологических веществ нестероидной структуры с антиноцицептивными свойствами.

**Ключевые слова:** 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенные теofilлина, антиноцицептивная активность.

Важной проблемой современной анестезиологии является борьба с болью. Болевой синдром сопровождает многие заболевания. Для лечения данных симптомов широко применяются ненаркотические анальгетики, а именно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1]. Во всем мире НПВП ежегодно принимает более 300 млн человек, причем лишь 100 млн пациентов – по назначению врача, остальные – в качестве безрецептурных препаратов [1, 2].

Диклофенак натрия обладает выраженным анальгетическим свойством, не связанным с его влиянием на воспаление [3, 4]. Препарат оказывает центральное и периферическое антиноцицептивное действие.

Ненаркотические анальгетики способны подавлять ноцицептивную систему восприятия боли, не нарушая при этом общей болевой чувствительности. Их применяют при лечении воспалительных заболеваний опорно-

двигательного аппарата. Однако ненаркотические анальгетики обладают побочными эффектами. Большинство препаратов данной группы являются высокотоксичными, недостаточно эффективными и имеют побочные эффекты.

Наиболее распространенным нежелательным эффектом от действия НПВП является гастропатия, которая проявляется изъязвлением слизистой ЖКТ и зачастую сопровождается перфорацией и кровотечением. Осложнения этого типа иногда протекают бессимптомно: без болей, тошноты, изжоги, чувства дискомфорта и прочих симптомов, типичных для поражения ЖКТ [5].

Основная причина гастропатий обусловлена блокадой циклооксигеназы анальгетиками. В организме циклооксигеназа-1 стимулирует синтез гастропротекторных простагландинов, которые обеспечивают защиту слизистой желудка, стимулируют

© Е.А. Дученко, В.И. Корниенко, Б.А. Самура и др., 2015

секрецию бикарбонатов и слизи, подавляют секрецию соляной кислоты. Неселективные анальгетики поражают ЖКТ чаще, чем селективные, поскольку гастропротекция обеспечивается в основном активностью циклооксигеназы-1 [5]. Кроме того, НПВП оказывают прямое раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, что также является негативным фактором и приводит к развитию гастропатий [6, 7].

Противовоспалительный эффект НПВП связан с угнетением активности циклооксигеназы-2 [8, 9] в очаге воспаления, которая является ключевым ферментом синтеза простагландинов, а угнетение изоформы циклооксигеназы-1 приводит к нарушению синтеза простагландинов класса E в слизистой оболочке желудка и развитию эрозивно-язвенного поражения [3, 10].

Особо следует отметить риск развития поражений ЖКТ при комбинированном назначении НПВП с глюкокортикостероидами (ГКС). При сочетанном приеме НПВП и ГКС эрозивно-язвенные поражения ЖКТ развиваются в 10 раз чаще, чем при монотерапии НПВП. Это объясняется системным действием ГКС, которые, блокируя фосфолипазу A<sub>2</sub>, тормозят образование арахидоновой кислоты, что приводит к снижению синтеза простагландинов. В результате комбинированного использования этих препаратов ингибирующее действие на синтез простагландинов значительно усиливается, что сопровождается возрастанием эффективности терапии и усилением негативного воздействия на ЖКТ [11, 12]. При применении НПВП превращение арахидоновой кислоты снижается, что приводит к уменьшению синтеза тромбксана A<sub>2</sub> и агрегации тромбоцитов, замедляется свертываемость крови и возрастает время кровотечения. Сильнее действие выражено у ацетилсалициловой кислоты, которая необратимо блокирует циклооксигеназу [9].

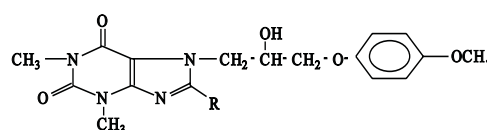
Фундаментальные открытия патофизиологических механизмов боли явились мощным стимулом в создании новых обезболивающих средств [4, 12, 13].

В связи с этим поиск высокоэффективных лекарственных препаратов с низкой токсичностью в целях создания новых лекарственных средств для борьбы с болью

остаётся актуальным вопросом современной фармакологии [7].

Результаты компьютерного прогноза возможных видов биологической активности впервые синтезированных производных 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теofilлина свидетельствуют о наличии анальгетических и противовоспалительных свойств, что и послужило основанием для изучения антиноцицептивной активности данных веществ.

**Материал и методы.** Объектом исследования были 11 соединений в ряду 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теofilлина



синтез которых осуществлен на кафедре биологической химии и лабораторной диагностики Запорожского государственного медицинского университета под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Н.И. Романенко.

Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречного синтеза, а чистоту синтезированных веществ контролировали методом тонкослойной хроматографии. Данные вещества являются белыми кристаллическими порошками, без запаха, с горьким вкусом, нерастворимые в воде, легко растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, практически нерастворимые в эфире, этаноле и хлороформе.

Антиноцицептивную активность 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теofilлина (соед. 1–11) исследовали на модели «уксусных корчей» в опытах на беспородных крысах массой 170–180 г. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 0,75 % водного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Спустя 20 минут после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты подсчитывали количество корчей в течение 30 минут. Изучаемые вещества вводили внутривентриально в дозе 0,05 ДЛ<sub>50</sub> с помощью спе-

циального зонда за 30 минут до введения уксусной кислоты. Уменьшение количества корчей у животных по сравнению с таковым в контрольной группе служило показателем анальгетической активности исследуемых веществ. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия (ДЛ<sub>50</sub>= 8 мг/кг). Антиноцицептивную активность выражали в процентах снижения количества уксусных корчей у опытных крыс по сравнению с контрольными животными. Антиноцицептивную активность рассчитывали по формуле

$$\text{Антиноцицептивная активность} = \frac{Y_k - Y_o}{Y_k} \times 100,$$

где  $Y_k$  и  $Y_o$  – количество корчей в контроле и опыте соответственно [14, 15].

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно нормам и принципам Директивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [1]. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики по t-критерию Стьюдента с использованием программного обеспечения «Windows Excel 2003» [16, 17].

**Результаты и их обсуждение.** После введения большинства синтезированных веществ в ряду 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теofilлина умень-

шилась болевая реакция висцеральных ноцицепторов на раздражающее действие уксусной кислоты (таблица). Наиболее выраженный антиноцицептивный эффект проявило вещество 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-диэтиламинотеofilлина (соед. 5), которое в дозе 18,3 мг/кг вызывало достоверное уменьшение количества уксусных корчей на 44,4 % ( $p < 0,05$ ). Проявление острой болевой реакции на химический раздражитель у крыс после введения этого соединения достоверно ослабевало на 44,4 % ( $p < 0,05$ ).

Замена в 8-м положении молекулы 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теofilлина диэтиламинового фрагмента (соед. 5) на аминовый (соед. 10), *m*-толиламиновый (соед. 11), *n*-пропиламиновый (соед. 4), этиламиновый (соед. 6), 4-фенилпиперазин-1-ильный (соед. 1), диметиламиновый (соед. 7) и *n*-бутиламиновый (соед. 3) радикалы приводит к снижению антиноцицептивной активности с 44,4 до 14,6 %.

Замена в 8-м положении молекулы 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-диэтиламинотеofilлина диэтиламинового радикала (соед. 5) на *n*-метилбензиламиновый (соед. 7) и *n*-гексиламиновый (соед. 8) заместители приводит к ослаблению антиноцицептивной активности соответственно на 5,6 и 8,6 %, а введение (3-имидазол-1-ил)пропиламинового (соед. 2) радикала способ-

*Анальгетическая активность 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теofilлина ( $n=7$ )*

Соединение №	Шифр	Доза, мг/кг	R	Анальгетическая активность	
				количество корчей	в % к контролю
1	γ-3510	14,3	4-фенилпиперазин-1-ил	27,14±0,90*	18,1
2	γ-3133	21,5	3-имидазол-1-пропиламино	32,57±1,06	1,7
3	γ-3132	13,8	<i>n</i> -бутиламино	28,29±1,04	14,6
4	γ-3123	16,8	<i>n</i> -пропиламино	25,57±1,24*	22,8
5	γ-3122	18,3	диэтиламино	18,43±1,37*	44,4
6	γ-3121	22,8	этиламино	26,57±1,10*	19,8
7	γ-3120	21,9	диметиламино	27,71±1,20*	16,4
8	γ-3205	11,3	<i>n</i> -гексиламино	30,29±1,11	5,6
9	γ-3206	14,8	<i>n</i> -метилбензиламино	31,29±1,07	8,9
10	γ-3118	26,8	амино	22,86±1,12*	31,0
11	γ-3448	22,1	<i>m</i> -толиламино	24,72±1,07*	25,4
Диклофенак натрия		8,0		17,86±1,21*	46,1
Контроль		–		33,14±1,41	100

\* Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем.

ствуєт утраті антиноцицептивної активності цього речовини.

Сопоставив результати вивчення антиноцицептивної активності 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-діетиламінотеофіліна) і препарату порівняння, ми встановили, що антиноцицептивна активність диклофенаку натрію порівнянна з анальгетичним ефектом речовини 5.

Таким чином, враховуючи результати як раніше проведених досліджень про наявність виражених діуретичних властивостей у речовини 5, так і нинішнього дослідження, можна рекомендувати дану речовину для вивчення специфічної активності і безпеки.

### Список літератури

1. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов / Е. Л. Насонов // Российский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 206–212.
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: ООО Изд-во Новая волна, 2008. – 1206 с.
3. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors: a report of four / L. J. Crofford, J. C. Oates, W. J. Cune [et al.] // Arthritis Rheum. – 2000. – V. 43. – P. 1891–1896.
4. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study / G. Singh, J. Fort, J. Goldstein [et al.] // Am. J. Med. – 2006. – V. 119. – P. 255–266.
5. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice / J. L. Masferrer, B. S. Zweifel, K. Seibert [et al.] // J. Clin. Invest. 2007. – V. 86. – P. 1375–1379.
6. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor / J. L. Goldstein, F. E. Silverstein, N. M. Agrawal [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – V. 95 (7). – P. 1681–1690.
7. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy / G. Singh // Am. J. Med. – 1998. – V. 108, № 1. – P. 31–38.
8. Насонов Е. Л. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека / Е. Л. Насонов, Е. С. Цветкова, Н. Л. Тов // Терапевт. архив. – 1998. – № 5. – С. 8–14.
9. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction / G. Gislason, S. Jacobsen, J. Rasmussen [et al.] // Circulation. – 2006. – V. 113, № 25. – P. 2906–2913.
10. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 reverses inflammation and expression of COX-2 and IL-6 in rat adjuvant arthritis / G. D. Anderson, S. D. Hauser, M. E. Bremer [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – № 97. – P. 2672–2679.
11. Сороцкая В. Н. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В. Н. Сороцкая, А. Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 4. – С. 34–37.
12. Wolfe M. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / M. Wolfe, D. R. Lichtenstein, G. Singh // N. Engl. J. Med. – 1999. – V. 340 (24). – P. 1888–1899.
13. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of SC-58636 (celecoxib) / T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw [et al.] // J. Med. Chem. – 1997. – V. 40. – P. 1347–1365.

### Выводы

1. На экспериментальной модели «укусных корчей» установлено, что соединение 5 – 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-діетиламінотеофіліна) – має виражену антиноцицептивну активність, яка статистично надійсно відрізняється від дії диклофенаку натрію.

2. Производные 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенные теофіліна є перспективною групою органічних речовин для подальшого цільового синтезу і проведення фармакологічного скринінгу з метою створення ефективних і менш токсичних анальгетичних засобів.



14. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / під ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
15. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.
16. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.
17. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе. Комплекс прикладных программ на CD для Microsoft Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2002. – 639 с.

**К.А. Дученко, В.І. Корнієнко, Б.А. Самура, О.В. Ладозубець, Н.І. Романенко, Д.Г. Іванченко**  
**ЗАЛЕЖНІСТЬ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ В РЯДУ**  
**7-(2-ГІДРОКСИ-3-*n*-МЕТОКСИФЕНОКСИ)ПРОПІЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ**

Проведено скринінгові дослідження 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну. Вивчено їхній вплив на чутливість вісцелярних ноцицепторів. Виявлено сполуку 5, що володіє антиноцицептивною активністю, порівнянню з дією диклофенаку. 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщені теофіліну є перспективною групою для подальшого синтезу і пошуку нових фармакологічних речовин нестероїдної структури з антиноцицептивними властивостями.

**Ключові слова:** 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщені теофіліну, антиноцицептивна активність.

**E.A. Duchenko, V.I. Kornienko, B.A. Samura, E.V. Ladogubets, M.I. Romanenko, D.G. Ivanchenko**  
**ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY DEPENDENCE FROM CHEMICAL STRUCTURE IN SERIES**  
**OF 7-(2-HYDROXY-3-*p*-METHOXYPHENOXY)PROPYL-8-SUBSTITUTED THEOPHYLLINE**

The screening of 7-(2-hydroxy-3-*p*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline was done. An effect on visceral nociceptors sensitivity was studied. A compound 5, that possesses antinociceptive activity that is comparable with the diclofenac activity, was detected. 7-(2-hydroxy-3-*p*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline is prospective group of compounds for further synthesis and researches of new pharmacological substances of a non-steroidal structure with antinociceptive properties.

**Keywords:** 7-(2-hydroxy-3-*p*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline, antinociceptive activity.

Поступила 30.09.15

УДК 611.81(048.8)

*Ю.П. Костиленко, О.Д. Боягина\**

*ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава*

*\*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ПРИНЦИП УСТРОЙСТВА БОЛЬШОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Обобщены литературные данные, касающиеся принципа устройства большого мозга человека, в целях определения перспектив дальнейшего его изучения. Установлено, что в плащевом отделе полушарий большого мозга выделяется несколько формаций. Древний плащ (архипаллиум) и старый плащ (палеопаллиум) в своей функциональной общности рассматриваются в качестве лимбического мозга, являющегося материальной основой инстинктивного (бессознательного) поведения и подсознательной сферы психической деятельности. Материальной основой сознательной (рассудочной) сферы психической деятельности является новый плащ (неопаллиум). Межполушарные кортико-кортикальные связи в этой сфере осуществляются посредством мозолистого тела, являющегося спайкой нового плаща.

**Ключевые слова:** *конечный мозг, плащ, островок, мозолистое тело.*

С позиций фило- и онтогенеза в головном мозге человека принято выделять стволовой отдел (продолговатый мозг, мост мозга, средний мозг и промежуточный), являющийся наиболее древней формацией, в которой сосредоточены ядерные центры автоматической регуляции органов жизнеобеспечения организма, и над ним две высшие надстройки в виде большого мозга (*cerebrum*) и малого мозга – мозжечка (*cerebellum*). При этом промежуточный мозг является тем отделом, где происходит отчетливое двустороннее разделение ствола к двум полушариям большого мозга.

Изучив многочисленную литературу по морфологии и нейрофизиологии большого, или концевого/конечного мозга человека (*telencephalon, cerebrum*), мы обратили внимание на вполне понятный консерватизм анатомического воззрения на его строение, которое в основном мало изменилось за предшествующие два столетия, чего не скажешь о его психофизиологических аспектах, остающихся в настоящее время по-прежнему проблематичными. Конечно, вопросы, касающиеся психофизиологической сферы, во всех случаях решаются в плане взаимной

увязки с анатомическими данными, которые сами подвергаются уточнению и переосмыслению. В связи с этим, исходя из принципов данной синергетики, при изучении морфологического устройства конкретных анатомических образований головного мозга нельзя игнорировать то, в какой системной связи находится данное образование с другими его формациями.

В плане исходного понимания общего принципа морфофункционального устройства конечного мозга человека нам не обойтись без учета общеизвестных анатомических данных, которые выведены нами из обобщения известных руководств по анатомии человека [1, 2].

Согласно этому (в нашей формулировке) большой мозг человека имеет четко выраженную билатеральную симметрию в виде двух полушарий, которые соединены между собой спайками белого вещества. Они подобны в своей противоположности, т. е. по своему устройству идентичны, что позволяет изучать строение большого мозга на примере одного из них. Однако у человека, в отличие от других животных, между ними имеется разделение в осуществлении многих видов психической

© Ю.П. Костиленко, О.Д. Боягина, 2015

деятельности, что известно под названием функциональной асимметрии больших полушарий. Следует отметить, что в литературе нет убедительных данных в пользу того, что данная функциональная асимметрия откладывает отпечаток на их форму и строение. Повидимому, это воплощено в особенностях межнейрональных связей коры большого мозга.

Как известно, с анатомической точки зрения в больших полушариях головного мозга выделяют три отдела: 1 – обонятельный мозг, 2 – базальные узлы, или ядра стриопаллидарной системы и 3 – плащ, или мантия (pallium).

Не во всех руководствах по анатомии дается внятное представление о морфофункциональном устройстве плаща, который у человека по массе превышает остальные части головного мозга, являясь результатом длительного развития животных, начиная в основном с появления амфибий. Данное превышение обязано вовсе не объему серого вещества в виде так называемой коры, а массе белого вещества, представляющего собой сплоченные совокупности миелинизированных нервных волокон, проходящих по всем направлениям, среди которых выделяют ассоциативные, комиссуральные и проекционные пути.

Серое вещество имеет более темную тональность, чем белое, что обычно объясняют скоплением в нем тел (перикарионов) нервных клеток. На самом деле это не так. Его серая тональность всецело обязана сложной «путанице» в его пределах в основном немиелинизированных нервных волокон, которая получила название «нервного войлока» (нейропилль) [3]. Дело в том, что почти все нервные волокна, которые вступают из белого вещества в пределы серого, лишаются миелиновой оболочки, а те, которые начинаются от клеток данного серого вещества, приобретают ее только на границе вступления в белое вещество. Таким образом, разность в тональности между двумя данными зонами объясняется тем, что серое вещество уступает белому по концентрации фосфолипидов.

Важно понимать, что в коре головного мозга в процессе индивидуальной жизни происходит формирование и закрепление соответствующих межнейрональных связей, и

можно предположить, что интеллектуальные способности индивида будут напрямую зависеть от обширности данных приобретенных связей, а не от абсолютного количества нервных клеток, которое должно быть постоянным, данным человеку от рождения, точнее, спустя два месяца после рождения, когда завершается процесс образования нервных клеток.

Следовательно, изучение коры большого мозга включает в себя выяснение закономерностей расположения в ней тел нервных клеток, т. е. цитоархитектоники, а также связей как между ними, так и с другими ядерными центрами головного мозга, что известно под названием миелоархитектоники.

Не вдаваясь в подробности, напомним только главные морфологические черты коры больших полушарий головного мозга человека. На разрезах мозга даже невооруженным глазом можно видеть, что она представляет собой сплошной слоистый покров чередующихся полосок – двух темных и одной светлой, лежащей между ними, что особенно отчетливо выражено в затылочной доле, где она получила название полосатой [4]. Толщина ее колеблется в пределах от 2 до 5 мм. Наиболее сильно она развита в прецентральной извилине. По свидетельству некоторых авторов [5], общая поверхность коркового вещества в среднем равна 220 000 мм<sup>2</sup>. Однако не известно, учитывается ли при этом поверхность мозга по глубине борозд. Согласно расхожим данным, в коре обоих полушарий мозга общее количество клеток исчисляется в пределах 15 млрд. В перерасчете на объемные величины, по некоторым данным, в 0,1 мм<sup>3</sup> насчитывается в среднем 215 клеток. Если учесть, что каждая клетка может иметь тысячи синапсов с отростками других нервных клеток, то суммарное количество всех межнейронных соединений в коре большого мозга невообразимо велико [6–8].

Опуская многие детали, отметим, что клеточное строение коры полушарий большого мозга – цитоархитектоника – сводится к тому, что нейроны в ней, различающиеся по форме и размерам, расположены в несколько слоев. В разных зонах коркового вещества количество клеточных слоев различного строения неодинаково – их бывает

от одного до восьми. В наиболее распространенных шестислойных зонах коры различают следующие слои нервных клеток и нервных волокон. Наиболее поверхностный слой называют молекулярным. Он содержит относительно мало клеточных тел и в основном состоит из волокон подлежащих клеток, проходящих в разных направлениях, но обычно параллельно поверхности. Под ним располагается второй слой, который называют наружным зернистым, так как он содержит тела множества мелких нейронов, имеющих при малом увеличении микроскопа вид зернышек. Третий слой получил название слоя пирамидных клеток из-за характерной формы тел нейронов. Четвертый слой – внутренний зернистый – содержит тела мелких нейронов. Главной чертой пятого, внутреннего пирамидного, или ганглионарного слоя является наличие больших пирамидных клеток. В прецентральной извилине пирамидные клетки этого слоя имеют максимальные размеры и достигают 140 мкм; их называют клетками Беца. Шестой слой, граничащий с белым веществом плаща, составляют полиморфные клетки, имеющие разнообразную форму.

В пределах коркового вещества все бесчисленное множество этих клеток ассоциировано между собой посредством немиелинизированных нервных волокон. В литературе имеются указания на то, что мелким клеткам всех слоев коры принадлежат короткие ассоциативные отростки, тогда как крупным – длинные проекционные системы волокон (сенсорные и двигательные). По всей видимости, именно эта особенность запечатлена в общих чертах миелоархитектоники коркового вещества, в которой выявляются тангенциальные полосы нервных волокон (ассоциативные связи) и пронизывающие их в поперечном направлении пучки нервных волокон, проникающие сюда из толщи белого вещества (как его ассоциативные, комиссуральные, так и проекционные пути).

Наряду с данным стратификационным (слоистым) принципом рассмотрения цито- и миелоархитектоники коры большого мозга существует и другой подход, согласно которому в коре большого мозга выделяются отдельные структурно-функциональные единицы – модули, представляющие собой вертикальные колонки диаметром около 300 мкм.

Данная модульная колонка организована вокруг кортикокортикального волокна, идущего либо от пирамидных клеток того же полушария (ассоциативное волокно), либо от противоположного (комиссуральное). Аксоны пирамидных нейронов модуля проецируются на три модуля той же стороны и через мозолистое тело на два модуля противоположного полушария, за счет чего осуществляется двустороннее сочетанное взаимодействие между определенными зонами коры двух полушарий.

В этом отношении заслуживают внимания некоторые замечания Дж. Эдельмена и В. Маунткасла [3] о том, что цитоархитектонические различия между областями новой коры отражают различия в распределении их внешних связей. Это распределение далеко не случайно. Оно детально и строго специфично для каждой области; собственно говоря, оно характеризует каждую область. Общий план представляется следующим образом. Афферентные волокна, приходящие в новую кору, идут из трех главных источников: из специфически связанных с ней ядер дорсального таламуса; из других областей коры того же полушария; по мозолистому телу – обычно из гомологичных, но иногда из гетерологичных областей противоположного полушария. Основные классы кортикофугальных аксонов – это ипсилатеральные кортикокортикальные, комиссуральные кортикокортикальные, кортикоталамические аксоны и большой класс аксонов, которые направляются в разных комбинациях в такие области, как базальные ганглии, средний мозг, мост, продолговатый и спинной мозг.

При этом цитируемые авторы склонны считать, что значительное увеличение новой коры у приматов и в особенности у человека совершалось путем умножения нейронных модулей, а не в появлении совсем новых типов нейронов или качественно отличных форм внутренней организации. Поэтому главная задача, которую нужно разрешить, чтобы понять функцию новой коры и, следовательно, большого мозга, по мнению авторов, состоит в раскрытии внутренней структурной и функциональной организации неокортикального модуля, который получил название кортикальной колонки. При ее анализе авторы руководствуются следующими общими прин-

ципами: кортикальная колонка представляет собой обрабатывающее устройство со входом и выходом; расположение в виде колонок делает возможным картирование одновременно нескольких переменных на двумерной матрице; между упорядоченными группами колонок в разных областях коры и между группами корковых колонок и модулями подкорковых структур имеются специфические связи; параметры, по которым идентифицируются колонки и упорядоченные группы колонок, могут варьировать внутри определенной области коры и резко различаться в разных областях; внутренние пути колонки, дивергирующие к разным выходам, делают возможной селективную обработку определенных параметров входного сигнала для определенного назначения на выходе.

Таким образом, в полном объеме плащевой отдел большого мозга человека представляет собой морфофункциональную общность серого (коркового) и массы белого вещества, состоящего из плотных совокупностей миелинизированных нервных волокон, которые осуществляют всеобъемлющие коммутации центральной нервной системы. Но плащевой отдел полушарий большого мозга не является однообразным по функции и строению. В нем выделяется несколько формаций, каждая из которых знаменует собой определенную стадию филогенетического становления головного мозга человека в сукцессионном ряду гоминид и предшествующих им позвоночных животных. Но при изучении данного вопроса по многочисленным источникам литературы приходится преодолеть множество затруднений, прежде чем понять его основную суть, что связано с путаницей в терминологии и отсутствием единого знаменателя в трактовке различных сторон изучаемой проблемы, которая пока что остается далекой от разрешения. И все же то, что известно в настоящее время, представляет огромный массив знаний.

Начнем с того, что, как известно, психическая деятельность человека имеет две составляющие – это подсознательная и сознательная сферы. В самых глубоких уголках подсознательной сферы хранятся инстинктивные программы. Это самые консервативные, животные, древние инстинкты – видовая память [9]. Уровнем выше напла-

тованы все те поведенческие реакции, которые приобретены в предшествующих поколениях данного народа, представляя собой природный психический характер нации. Как первые, так и вторые виды подсознательной (предрасудочной) психической деятельности наследуются. Известно, что материальной основой данной сферы психического поведения является так называемый лимбический мозг, которым обозначается определенный комплекс образований конечного мозга, расположенный вокруг места соединения каждого полушария с передним отделом ствола головного мозга (соответствует границе между промежуточным мозгом и большими полушариями).

Пейпс в гипотезе о нейроанатомическом механизме эмоционального контроля обосновал понятие замкнутого лимбического кольца как ансамбля структур, осуществляющих взаимосвязь с таламусом и гипоталамусом через пути, проходящие последовательно от энторинальной области к гиппокампу, затем через свод к мамиллярному телу, переднему отделу таламуса и поясной извилине коры и возвращающиеся таким образом к энторинальной области коры через поясную извилину и продольные полоски мозолистого тела. Под энторинальной областью понимается средняя часть парагиппокампальной извилины (часть сводчатой извилины), расположенной снизу и сзади от крючка. Такой замкнутый путь можно считать ответственным за поддержание в лимбическом кольце постоянного типа нейрональной активности, в значительной степени связанной с эмоциональными побуждениями. Вместе с тем известно, что по системе свода проходят вместе и эфферентные, и афферентные волокна, непосредственно связанные с гиппокампом. В свою очередь гиппокамп посылает эфферентные волокна к крышке среднего мозга и ретикулярной формации ствола мозга.

На основании изложенного, а также других источников литературы мы можем более четко определить морфологическое понятие лимбического мозга и в значительной степени конкретизировать данное понятие. С определенной степенью упрощения можно говорить, что лимбический мозг состоит из двух филогенетически разнящихся формаций ко-

нечного мозга. Первой, самой древней, является по сути гиппокамп, рассматриваемый как древний плащ – архипаллиум, который, как и все другие отделы плаща полушарий, состоит из белого и серого веществ и являющийся древней корой – архикортекс. Его дополняют: свод, прозрачная перегородка, мамиллярные тела, переднее таламическое ядро, зубчатая извилина и миндалевидное ядро. Комиссуральная связь между двумя, правым и левым, гиппокампами осуществляется посредством спайки свода. Вторая формация лимбического мозга возникла как высшая надстройка в связи с развитием основной массы плащевых отделов большого мозга. Ее выделяют под названием старого плаща – палеопаллиум. По мнению многих авторов, к нему относятся в основном околообонятельная зона Брока и сводчатая извилина, включающая поясную извилину и крючок [1, 4, 6].

Таким образом, исходя из того, что конечный мозг человека является результатом длительного и сложного исторического развития, в нем с определенной степенью условности можно выделить три формации. Самую древнюю из них (архипаллиум) составляет гиппокамп с относящимися к нему прилежащими структурами обонятельного мозга. Старый отдел (палеопаллиум) представлен в основном сводчатой извилиной. Остальная часть (дорсолатеральная область) больших полушарий головного мозга представляет собой новую формацию – неопаллиум, который у человека достиг максимального развития, превосходя по массе остальные отделы головного мозга вместе со стволом. В связи с этим сравнительную анатомическую оценку головного мозга разных представителей млекопитающих корректно проводить не по общей массе или объему его (в абсолютном или относительном значении), а по долевого соотношению между массой нового плаща и остальными отделами головного мозга. Такие данные в литературе отсутствуют, но здесь уместно привести сводку данных, касающихся вариативных значений общей массы головного мозга человека в сравнительном анатомическом и возрастном отношениях, которые приведены Д. Зерновым в руководстве по описательной анатомии человека [2]. Хорошо

известно, что масса мозга у взрослых людей одного и того же возраста подliegt большим индивидуальным колебаниям. Кроме того, его усредненные значения у разных исследователей не совпадают. Так, согласно одним данным, масса мозга взрослого человека в возрасте от 20 до 80 лет колеблется между 1018 г (минимум) и 1925 г (максимум), усредненное значение равно 1360 г. Согласно данным других авторов, оно немного больше – 1412 г. Еще одни взвешивания дают среднюю массу мозга, равную 1368 г. Несомненно, что разброс данных значений массы зависит полностью от характера случайных выборок препаратов головного мозга людей. Автор [2] отмечает, что два полушария большого мозга, отделенные от остальных частей головного мозга, редко бывают равны по массе. В значительном большинстве случаев одна половина преобладает над другой на несколько граммов, и притом чаще левая, что относится к вопросу об асимметрии больших полушарий.

Вполне естественно, что усредненные значения массы мозга человека зависят от возраста. Согласно данным [1, 2, 10], абсолютная масса мозга новорожденного равна примерно 410 г. В течение первого года жизни она увеличивается более чем вдвое и достигает 900 г, что почти на 400 г больше, чем у человекообразных обезьян. Затем масса мозга человека увеличивается постепенно и в промежутке между 20 и 30 годами достигает максимального значения, соответствующего индивидуальному варианту. Начиная с этого возраста наступает период стабилизации, который длится примерно до 50–60 лет, после чего наступает уменьшение массы мозга. Что касается отношения массы головного мозга к массе тела, то оно резко изменяется в связи с соматическим ростом в период от рождения до полной зрелости: у новорожденного мозг составляет 1/8 часть всего тела, к первому году – 1/14 часть, к двенадцатому году – 1/32 и, наконец, у взрослого человека составляет только 1/45 часть массы тела [11–13].

А теперь вернемся к прерванному вопросу. В более полном понимании с анатомической точки зрения к новой формации плаща (неопаллиум) относятся все доли полушарий (лобная, теменная, затылочная и височная) за исключением сводчатой изви-

лины, которая опоясывает мозолистое тело и ствол головного мозга в окружности промежуточного мозга. Но здесь возникает одна неувязка, касающаяся островкового отдела полушарий, находящегося в глубине латеральной (сильвиевой) борозды. Неувязка заключается в том, что в настоящее время остается не совсем ясно, к какому отделу конечного мозга его следует относить – к новому или старому плащу. Знания об этом образовании основываются главным образом на анатомических описаниях, которые восходят еще к началу прошлого столетия и наиболее полно представлены Г.Ф. Ивановым в «Основах нормальной анатомии человека» [5]. Изначально данное образование описывалось под названием центральной доли, но также было известно как закрытая доля.

В настоящее время фигурирует под названием островка Рейля. Все эти названия в той или иной мере оправданы, но первое из них (центральная доля) заслуживает особого интереса. Дело в том, что почти до самого рождения островок открыто виден в центральном положении с боковой поверхности полушарий большого мозга. Но в момент рождения он становится покрытым оперкулярными отделами смежных долей (лобной, теменной и височной), оказываясь в глубине сильвиевой борозды. Это явление настолько закономерно, что незавершенность его у новорожденных с достоверностью свидетельствует о недоразвитости головного мозга. Следовательно, в эмбриогенезе головного мозга островки опережают развитие других отделов большого мозга, имея прямое отношение к формированию стволового отдела, как его продвинутые кпереди части. Это дает основание считать, что островки являются высшими надстройками ствола головного мозга. Данная точка зрения подкрепляется близкими топографическими отношениями и связями с образованиями подкорковой сферы. Не вдаваясь в подробности анатомического описания островковой доли, отметим только те детали, которые относятся к сказанному. С одной стороны, своим полюсом мозговой островок продолжается книзу в переднюю продырявленную пластинку, которая, как известно, связана с обонятельным трактом посредством медиальной и латеральной полосок обонятельного треугольника. Следовательно,

островок имеет прямую связь с периферическим отделом обонятельного мозга, относящегося к древней формации плаща. С другой стороны, островок соседствует с ядрами стриопаллидарной системы; в промежутке между его корой и скорлупой чечевицеобразного ядра находится прослойка серого вещества, которая известна под названием ограда, представляющей собой отделившуюся в процессе развития часть коры мозгового островка (ее считают внутренним подслоем шестого слоя коркового вещества). Примечательно, что нижняя часть ограды продолжается в серое вещество передней продырявленной пластинки, а стало быть, она имеет также связь с обонятельным мозгом. Все это свидетельствует в пользу того, что островковая доля полушарий скорее всего относится к старым формациям большого мозга, что не дает оснований включать ее в состав нового плаща. Что касается роли островка в психической деятельности человека, то в настоящее время мы не располагаем какими-то определенными сведениями. Во всяком случае в доступной нам литературе таковые отсутствуют.

Итак, в кратком обзоре морфофункционального устройства большого мозга человека мы конкретизировали тот объем его формирования, который составляет материальную основу нового плаща (неопаллиум); к нему относятся лобная, теменная, затылочная и височная доли, которые, если внимательно посмотреть, располагаются вокруг островка и сводчатой извилины, покрывая их.

Таким образом, даже с сугубо анатомической точки зрения обнаруживается отчетливо показательная филогенетическая иерархия устройства головного мозга человека. В самых глубинных отделах скрыта самая древняя формация в виде гиппокампа, хранящая программы поведенческих (инстинктивных) реакций организма; уровнем выше заложены образования, составляющие сферу подсознательной (предрассудочной) психической деятельности. Анатомически этот отдел представлен в основном сводчатой извилиной, форма которой находится в согласии с понятием о замкнутом лимбическом кольце. Было бы упущением не отметить, что между этими двумя сферами имеется нечетко определяемая межуточная формация, которая, по всей

видимости, представлена системой ассоциативных и комиссуральных связей в виде свода и спайки ее ножек (или гиппокампальной комиссуры). Вопрос о занимаемом месте в этой системе островковой части полушарий большого мозга из-за отсутствия в литературе определенных данных мы оставляем открытым.

Новый отдел конечного мозга (неопаллиум), рассмотрение которого в литературе часто сводится к рассмотрению только его коркового вещества, т. е. новой коры (неокортекса), является, как известно, материальной основой приобретаемого в процессе индивидуальной жизни опыта. Здесь закладываются и формируются механизмы высшей интеллектуальной деятельности – сознания и мышления (конкретного или предметного – первая сигнальная система, абстрактного или отвлеченного – вторая сигнальная система). В наибольшем выражении это свойственно только человеку, в чем собственно и заключается качественное отличие его головного мозга от мозга всех остальных высших животных.

Как было указано, к новому плащу конечного мозга человека относится вся внешне обозримая поверхность его полушарий, площадь которой значительно больше внутренней поверхности мозгового черепа, т. е. его эндокранной площади. Следует думать, что суммарная масса нового плаща у людей будет индивидуально варьировать в пределах тех же объемных показателей, что и масса всего головного мозга, которая, как известно, находится в пределах, немногим менее или более 1–1,5 кг, что напрямую не связано с интеллектуальными способностями. Широко уклоняется и сама форма конечного мозга, которая всецело зависит от краниометрических показателей, не считающихся мерилем интеллекта человека.

Изложенный обзор литературы можно свести к следующим основным положениям.

1. Плащевой отдел полушарий большого мозга не является однообразным по функции и строению. В нем выделяется несколько формаций, каждая из которых знаменует собой определенную стадию филогенетического становления головного мозга в сукцессионном ряду гоминид и предшествующих им позвоночных животных. Самой

древней из них является по сути гиппокамп, рассматриваемый как древний плащ – архипаллиум, который, как и все другие отделы плаща полушарий, состоит из белого и серого веществ, и являющийся древней корой – архикортекс. Его дополняют: свод, прозрачная перегородка, зубчатая извилина, мамиллярные тела, переднее таламическое ядро и миндалевидное ядро. Комиссуральная связь между двумя (правым и левым) гиппокампампми осуществляется посредством спайки свода. Древний плащ является бессознательной, инстинктивной сферой психической деятельности. Вторая формация возникла как высшая надстройка над первой; ее выделяют под названием старого плаща – палеопаллиум, к которому относятся в основном околообонятельная зона Брока и сводчатая извилина, включающая поясную извилину, перешеек, парাগиппокампальную извилину и крючок. Ее серое вещество называется старой корой – палеокортекс. Образования, которые осуществляют комиссуральные связи в данной сфере, остаются неконкретизированными. Данные две формации – древний и старый плащ – в своей функциональной общности рассматриваются в качестве лимбического мозга, являющегося материальной основой инстинктивного (бессознательного) поведения и подсознательной (предрассудочной) сферы психической деятельности.

2. Материальной основой сознательной (рассудочной) сферы психической деятельности, которая формируется в процессе индивидуальной жизни, является новый плащ – неопаллиум, представленный остальной массой плащевой отдела полушарий – их дорсолатеральной областью, серое вещество которой представляет собой новую кору – неокортекс. Межполушарные кортико-кортикальные связи в этой сфере осуществляются посредством мозолистого тела, являющегося спайкой нового плаща. В более конкретном понимании к новой формации плаща (неопаллиум) относятся лобная, теменная, затылочная и височная доли полушария, которые располагаются вокруг сводчатой извилины и островка, покрывая их.

В настоящее время нет достаточных оснований относить островок, именуемый прежде центральной долей полушария, к новому



плащу, так як його близькі стосунки з ядрами стріопаллідарної системи і зв'язи з формуваннями древнього плаща схильні думати про його належності до підсвідомої сфери великого мозку. Зв'язи з цим кортико-кортикальні зв'язі між протилежними островами не входять до складу мозолистого тіла.

Слідом за тим, за допомогою мозолистого тіла здійснюється асоціативне взаємодія між лобними, темними, затылочними і височними долями півшарів великого мозку, які, власне, і належать до нового плаща, а мозолисте тіло є його комісуральним колектором.

### Список літератури

1. Бобрик І. І. Функціональна анатомія центральної нервової системи / І. І. Бобрик, В. Г. Черкасов. – К., 2001. – С. 90–121.
2. Зернов Д. Руководство по описательной анатомии человека : в 2 т. / Д. Зернов. – М.–Л. : Медгиз, 1938. – Т. 2. – С. 126–213.
3. Эдельмен Дж. Разумный мозг / Дж. Эдельмен, В. Маунткэсл. – М. : Мир, 1981. – С. 15–52.
4. Безруких М. М. Функциональная организация коры больших полушарий головного мозга в состоянии покоя у детей 5, 6 и 7 лет / М. М. Безруких, Н. Н. Теребова // Физиология человека. – 2010. – Т. 36, № 6. – С. 61–69.
5. Иванов Г. Ф. Основы нормальной анатомии человека : в 2 т. / Г. Ф. Иванов. – М. : Медгиз, 1949. – Т. 2. – С. 80–137.
6. Боголепова И. Н. Гендерные особенности цитоархитектоники речедвигательных полей 44 и 45 мозга / И. Н. Боголепова, Л. И. Малофеева // Морфология. – 2011. – Т. 140, № 6. – С. 19–24.
7. McGilchrist I. Reciprocal organization of the cerebral hemispheres / I. McGilchrist // Dialogues Clin. Neurosci. – 2010. – V. 12, № 4. – P. 503–515.
8. Structural and functional connectivity mapping of the vestibular circuitry from human brainstem to cortex [Electronic resource] / V. Kirsch, D. Keeser, T. Hergenroeder [et al.] // Brain Struct. Funct. – 2015. – DOI: 10.1007/s00429-014-0971-x.
9. Замбрыцкий И. А. Лимбическая область большого мозга / И. А. Замбрыцкий. – М. : Медицина, 1972. – С. 86–181.
10. Petere B. D. Age-related differences in white matter tract microstructure are associated with cognitive performance from childhood to adulthood / B. D. Peters, T. Ikuta, P. DeRosse // Biol. Psychiatry. – 2014. – V. 75, № 3. – P. 248–256.
11. Differential development of human brain white matter tracts [Electronic resource] / D. Imperati, S. Colcombe, C. Kelly [et al.] // PLoS One. – 2011. – V. 6, № 8. – e23437. – DOI: 10.1371/journal.pone.0023437.
12. Local mechanical properties of white matter structures in the human brain / C. L. Johnson, M. D. McGarry, A. A. Gharibans [et al.] // Neuroimage. – 2013. – V. 79. – P. 145–152.
13. Microstructural changes and atrophy in brain white matter tracts with aging / S. Sala, F. Agosta, E. Pagani [et al.] // Neurobiol. Aging. – 2012. – V. 33, № 3. – P. 488–498.

**Ю.П. Костиленко, О.Д. Боягіна**

### ПРИНЦИП БУДОВИ ВЕЛИКОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Узагальнено літературні дані щодо принципу будови великого мозку людини з метою визначення перспектив подальшого його вивчення. Встановлено, що у плащовому відділі півкуль великого мозку виділяється кілька формацій. Стародавній плащ (архіпалліум) і старий плащ (палеопалліум) у своїй функціональній спільності розглядаються як лімбічний мозок, що є матеріальною основою інстинктивної (несвідомої) поведінки і підсвідомої сфери психічної діяльності. Матеріальною основою свідомої (розумової) сфери психічної діяльності є новий плащ (неопалліум). Міжпівкульні кортикокортикальні зв'язки в цій сфері здійснюються за допомогою мозолистого тіла, що є спайкою нового плаща.

**Ключові слова:** кінцевий мозок, плащ, острівцеві, мозолисте тіло.

*Ju.P. Kostilenko, O.D. Boiagina*

**PRINCIPLE OF THE HUMAN ENDBRAIN ARRANGEMENT (ANALYTICAL REVIEW OF LITERATURE)**

To summarize the published data on the principle of the human endbrain arrangement in order to determine the prospects of its further study. It was found, that the mantle section of the cerebral hemispheres contains several formations. The ancient mantle (archipallium) and the old mantle (paleopallium) in their functional community are regarded as the limbic brain that forms the material basis of instinctive (unconscious) behavior and the unconscious mental activity while the material basis of conscious (rational) sphere of mental activity is the new mantle (neopallium). Interhemispheric corticocortical communication in this area is carried out through the corpus callosum, which is thereby the commissure of the new mantle.

**Keywords:** *endbrain, pallium, insula, corpus callosum.*

*Поступила 08.10.15*

УДК 577.125.53:576.314:543.395:616-099-092.9

*І.Г. Максимова*

*Харківський національний медичний університет*

## **ОСОБЛИВОСТІ ФОСФОЛІПІДНОГО СКЛАДУ МЕМБРАН КЛІТИН КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОЇ ДІЇ СУМІШЕЙ ІМІДАЗОЛІНІВ**

Хроматографічним методом визначено вміст фосфоліпідних фракцій мембран еритроцитів і лейкоцитів щурів на 30-ту добу впливу промислових хімічних забруднювачів довкілля – сумішей імідазолінів у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub>, що є необхідним для всебічного розкриття біохімічних механізмів мембранотропної дії. Імідазоліновмісні суміші з алкільними радикалами C<sub>7-9</sub> і C<sub>9-15</sub> у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> викликають структурні порушення переважно у поверхневому шарі мембран клітин крові, що підтверджується зниженням вмісту фракцій фосфатидилхоліну та сфінгомеліну на тлі збільшення вмісту фосфатидилсерину та фосфатидилетаноламіну. Тривалий вплив сумішей у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub>, навпаки, призводить до структурних порушень переважно у внутрішньому шарі мембран, що підтверджується підвищенням вмісту фракцій фосфатидилхоліну та сфінгомеліну при спряженому зниженні вмісту фосфатидилетаноламіну та фосфатидилсерину. Зміни фосфоліпідного складу мембран клітин крові є однією з патогенетичних ланок біохімічних механізмів мембранотропної дії сумішей імідазолінів, що необхідно враховувати при розробленні засобів їх корекції.

**Ключові слова:** суміші імідазолінів, щури, мембрани еритроцитів і лейкоцитів, фосфоліпіди.

Розкриття біохімічних механізмів розвитку патологічних процесів при дії на організм ксенобіотиків є однією з центральних проблем сучасної медицини [1, 2]. До розповсюджених хімічних факторів довкілля відносяться суміші імідазолінів (СІМ), які за фізико-хімічними властивостями та особливостями будови молекул належать до групи катіонних поверхнево-активних речовин, характеризуються значними об'ємами синтезу, широким використанням у різних галузях народного господарства (як основа промислового випуску миючих засобів, антистатиків, антикорозійних препаратів, адгезійних добавок тощо), надходженням до джерел питного водопостачання та через це можливим впливом на здоров'я людини [3–5]. Як відомо, перш ніж потрапити в органи, тканини та клітини організму, ксенобіотики взаємодіють з плазматичними мембранами, викликаючи різні біологічні ефекти. У зв'язку з цим першочерговим завданням при розкритті ме-

ханізмів їх дії є оцінювання впливу на первинні мішені їх атаки – плазматичні мембрани. Слід відмітити, що значних пошкоджень зазнають перш за все мембрани клітин крові, які останнім часом розглядають як універсальні моделі для вивчення мембранотропних ефектів ксенобіотиків. Структурно-функціональні властивості мембран багато в чому визначаються фосфоліпідним складом. У мембранах фосфоліпіди мають вигляд своєрідних асиметрично розташованих включень, що відрізняються картиною строго впорядкованої філогенетично запрограмованої сталості якісного набору та кількісного вмісту їх індивідуальних представників [6]. Завдяки останньому забезпечується досить стабільний рівень фосфоліпід-фосфоліпідних співвідношень, що має істотне значення у забезпеченні важливих фізико-хімічних властивостей мембранних структур, необхідних стандартів ліпідного оточення мембранозв'язаних ліпід-залежних ферментних систем

© *І.Г. Максимова, 2015*

і рецепторних білків. Мембранотропні ефекти СІМ і особливості фосфоліпідного складу мембран клітин крові за умов їх тривалого впливу на організм вивчено недостатньо, а саме їх урахування є необхідним для всебічного розкриття механізмів дії та розроблення засобів їх корекції.

Метою даного дослідження було визначення вмісту фосфоліпідних фракцій мембран еритроцитів і лейкоцитів щурів за умов тривалої дії імідазолінвмісних органічних сумішей у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub>.

**Матеріал і методи.** У роботі використано зразки СІМ з алкільними радикалами С<sub>7-9</sub> (СІМ7-9) і С<sub>9-15</sub> (СІМ9-15). Експерименти проведено на статевозрілих щурах-самцях лінії WAG масою 180–220 г. Утримання та маніпуляції над тваринами виконувались відповідно до основних принципів біоетики. У кожній групі було по 15 тварин. Щурів піддавали пероральній затравці за допомогою зонда водними розчинами сумішей щоденно 1 раз на добу протягом 30 діб у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Середньолетальні дози (ДЛ<sub>50</sub>) становили: для СІМ7-9 – 1,8 г/кг, для СІМ9-15 – 5,0 г/кг маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Показники досліджували через 30 діб після початку експерименту. Забій проводили шляхом декапітації, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію.

Еритроцити відділяли від плазми центрифугуванням стабілізованої гепарином крові протягом 15 хв при 3000 g (кінцеве розведення гепарин – цільна кров становило 1:100), мембрани виділяли шляхом гіпоосмотичного гемолізу з подальшим осадженням при центрифугуванні 6000 g протягом 10 хв. Лейкоцити відділяли від еритроцитів відстоюванням гепаринізованої цільної крові з желатином. Отриманий лейкозавис наносили на фікол-верографію градієнт з щільністю 1,078 кг/см<sup>3</sup>, центрифугували 55 хв при 400 g. Нечисленні еритроцити в осаді лізували дистильованою водою протягом 30 с при 4 °С. Осмолярність розчину відновлювали 0,6 М NaCl, двічі відмивали розчином Хенкса (рН 7,4) при 400 g протягом 10 хв. Для виділення мембранної фракції суспензію лейкоцитів центрифугували при 1500 g протягом 5 хв, ресуспендували у гіпотонічному буфері на основі 10 мМ трис-НСl (рН 7,5). Лізис лейкоцитів про-

водили 30 хв на льодяній бані у співвідношенні 100–200 мкл буфера на 10<sup>7</sup> клітин. Після центрифугування при 20 000 g протягом 10 хв відкидали цитозольну фракцію лейкоцитів, а осад ресуспендували у гіпотонічному буфері, додавали необхідний об'єм 2 М сахарози для досягнення кінцевої концентрації 0,25 М. Після центрифугування при 2000 g протягом 20 хв відбирали супернатант і додавали 1/3 об'єму гіпотонічного буфера. Осад фракції плазматичних мембран отримували центрифугуванням при 20 000 g протягом 90 хв і ресуспендували у мінімальній кількості буфера. Вихід отриманої мембранної фракції оцінювали за концентрацією білка. Екстракцію ліпідів проводили сумішшю гептану, діетилового ефіру та етилацетату у співвідношенні 80:20:1,5 за методом М. Кейтса [7] з подальшим випаровуванням у струмі сухого азоту. Для розділення індивідуальних фосфоліпідів на фракції використовували метод двомірної мікротонкошарової хроматографії [8]. Ідентифікацію фосфоліпідів проводили за стандартними розчинами та за допомогою специфічних реакцій. Кількісний вміст загальних та індивідуальних фосфоліпідів у ліпідних екстрактах оцінювали за кількістю неорганічного фосфору, який визначали за допомогою молібденового реагенту [9].

Статистичний аналіз даних проводили з використанням комп'ютерного пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Первинне статистичне опрацювання даних починали з перевірки припущення про відповідність вибірок закону гаусівського розподілу. Кількісні ознаки, що мали нормальний розподіл, описували параметричними характеристиками – середнім значенням показника (M) та середнім квадратичним відхиленням (s); у разі відсутності нормального розподілу – непараметричними характеристиками – медіаною (Me) та інтерквартильним розмахом. Для порівняння двох нормальних розподілів застосовували t-критерій Ст'юдента. Якщо принаймні один з розподілів не був нормальним, то для порівняння незалежних вибірок застосовували критерій Манна-Уїтні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали p<0,05.

**Результати та їх обговорення.** У мембранах еритроцитів і лейкоцитів щурів трива-

лий вплив СИМ у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> викликав односпрямовані зміни відсоткового вмісту фосфоліпідних фракцій (табл. 1). Так, СИМ7-9 і СИМ9-15 на 30-ту добу експерименту призводили до статистично значущого ( $p < 0,005$ ) порівняно з контролем зниження вмісту фракції внутрішнього бішару – фосфатидилетаноламіну (ФЕА) – відповідно на 51 і 22 % у мембранах еритроцитів та більш виражено – на 70 і 48 % – у мембранах лейкоцитів. Також визначалося зменшення ( $p < 0,001$ ) рівня іншої

фракції внутрішнього бішару – фосфатидилсерину (ФС), більш виражене для мембран еритроцитів – на 67 і 37 % при дії СИМ7-9 і СИМ9-15 відповідно.

І, навпаки, спостерігалось збільшення вмісту фракцій зовнішнього моношару мембран – фосфатидилхоліну (ФХ) і сфінгомеліну (СМ). У мембранах еритроцитів підвищення ( $p = 0,007$ ) вмісту ФХ становило 21 % за умов дії СИМ7-9; при дії СИМ9-15 також простежувалася тенденція до підвищення, але

Таблиця 1. Вміст фосфоліпідних фракцій мембран клітин крові щурів на 30-ту добу впливу сумішею імідазолінів у дозі 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub>, % від загальної кількості фосфоліпідів, Me [25 %; 75 %] або (M±s)

Фосфоліпідна фракція	Контроль	СИМ7-9		СИМ9-15	
		1/10 ДЛ <sub>50</sub>	1/100 ДЛ <sub>50</sub>	1/10 ДЛ <sub>50</sub>	1/100 ДЛ <sub>50</sub>
<i>Еритроцити</i>					
ФЕА	20,7 [17,3; 25,0]	10,10±2,97 $p < 0,001$	36,00±7,47 $p < 0,001$	16,10±4,67 $p = 0,005$	29,0 [25,0; 33,2] $p < 0,001$
ФХ	46,80±9,14	56,4 [50,0; 64,1] $p = 0,007$	33,8 [26,0; 39,0] $p < 0,001$	53,10±7,42 $p = 0,078$	40,10±4,06 $p = 0,009$
СМ	14,70±3,42	25,0 [17,6; 29,0] $p < 0,001$	7,30±2,04 $p < 0,001$	19,4 [14,5; 25,0] $p = 0,019$	10,40±2,26 $p = 0,001$
ФС	13,2 [8,5; 15,0]	4,40±1,08 $p < 0,001$	21,8±6,02 $p < 0,001$	8,30±1,74 $p < 0,001$	17,0 [14,2; 23,0] $p = 0,001$
ЛФХ	4,0 [3,8; 4,7]	7,10±1,56 $p < 0,001$	6,0 [5,2; 7,1] $p < 0,001$	5,9 [5,0; 7,3] $p = 0,002$	5,20±1,14 $p = 0,05$
<i>Лейкоцити</i>					
ФЕА	26,30±5,71	7,8±1,7 $p < 0,001$	36,90±5,77 $p < 0,001$	13,8 [12,5; 19,5] $p < 0,001$	27,2 [25,3; 36,5] $p = 0,15$
ФХ	43,9 [32,1; 50,0]	54,5±4,9 $p < 0,001$	27,10±5,17 $p < 0,001$	48,4 [44,5; 59,0] $p = 0,062$	38,0 [29,3; 44,0] $p = 0,049$
СМ	13,2 [8,5; 15,0]	21,4 [17,7; 25,6] $p < 0,001$	9,90±2,02 $p = 0,085$	17,40±3,84 $p = 0,006$	11,30±2,81 $p = 0,42$
ФС	13,40±2,93	8,4 [7,4; 10,0] $p < 0,001$	19,1 [15,2; 26,3] $p = 0,001$	10,10±2,45 $p = 0,004$	10,10±2,45 $p = 0,004$
ЛФХ	5,20±1,14	8,0 [7,1; 10,9] $p < 0,001$	7,2 [5,8; 8,2] $p < 0,001$	6,20±1,57 $p = 0,12$	6,50±1,35 $p = 0,019$

Примітки: 1. Вміст загальних фосфоліпідів еритроцитів у контролі – (2,70±1,08) ммоль/г білка, у дослідних групах – у середньому (3,10±2,12) ммоль/г білка; вміст загальних фосфоліпідів лейкоцитів у контрольній групі тварин – (0,820±0,191) ммоль/г білка, у дослідних групах – у середньому (0,790±1,073) ммоль/г білка.

2.  $p$  – рівень значущості порівняно з контролем.

воно було недостовірним ( $p=0,078$ ). Аналогічна динаміка спостерігалася у мембранах лейкоцитів: достовірне збільшення ( $p<0,001$ ) вмісту ФХ на 24 % при дії СІМ7-9 і недостовірне ( $p=0,062$ ) – на 10 % при дії СІМ9-15. На 30-ту добу впливу СІМ9-15 у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> у мембранах клітин крові щурів визначалося збільшення ( $p\leq 0,019$ ) рівня СМ відносно контролю в середньому на 66 %. При тривалому впливі СІМ9-15 у цій дозі підвищення вмісту СМ становило в середньому 32 % ( $p\leq 0,006$ ).

На 30-ту добу дії СІМ у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> спостерігалась протилежна динаміка вмісту фосфоліпідних фракцій (табл. 1).

У мембранах еритроцитів під впливом СІМ7-9 і СІМ9-15 збільшувався ( $p<0,001$ ) порівняно з контролем вміст фракції ФЕА на 74 і 40 % відповідно. Для мембран лейкоцитів підвищення вмісту ФЕА було статистично значущим лише у випадку дії СІМ7-9 (на 40 %). Вміст фракції ФС збільшувався у мембранах еритроцитів на 65 і 29 % ( $p\leq 0,001$ ), а у мембранах лейкоцитів – на 43 і 37 % ( $p\leq 0,028$ ) під впливом СІМ7-9 і СІМ9-15 відповідно. Тривала дія досліджуваних сумішей у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> у мембранах еритроцитів призводила до статистично значущого порівняно з контролем зниження вмісту ФХ (на 28 і 14 %;  $p\leq 0,009$ ) та СМ (на 50 і 29 %;  $p\leq 0,001$ ). У мембранах лейкоцитів вплив СІМ7-9 у цій дозі також супроводжувався зниженням вмісту ФХ (на 38 %;  $p<0,001$ ) і СМ (лише на 13 %;  $p=0,049$ ). При цьому зниження вмісту цих фракцій у лейкоцитах при впливі СІМ9-15 було недостовірним ( $p=0,085$  та  $p=0,42$ ).

Окремо слід відмітити суттєве підвищення відносно контролю вмісту фракції лізофосфатидилхоліну (ЛФХ) у мембранах клітин крові щурів при тривалій дії СІМ як у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub>, так і у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Збільшення

вмісту цієї фракції та вбудовування лізофосфоліпідів у мембрани призводить до змін упакування ліпідних молекул, сприяючи переходу ліпідного бішару в моношар, активації проникності мембрани для іонів калію та натрію, утворенню гідрофільних каналів та солюбілізації ферментів з подальшою везикуляцією мембран [10]. Зниження вмісту ФХ при тривалому впливі досліджуваних сумішей у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> відбувалося з одночасним збільшенням утворення ЛФХ, що свідчить про активацію фосфоліпази А<sub>2</sub>.

У цілому виявлені зміни ліпідної складової мембран клітин крові щурів після тривалого перорального введення СІМ, ймовірно, є наслідком їх багатофакторного впливу на організм. Зміна співвідношення фосфоліпідних фракцій у мембранах клітин крові щурів, за отриманими результатами, мала виражену дозову залежність. Так, тривалий вплив сумішей у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> супроводжувався зменшенням вмісту фракцій зовнішнього моношару (ФХ і СМ) мембран клітин крові при спряженому збільшенні вмісту фосфоліпідних фракцій внутрішнього бішару мембран (ФС і ФЕА). Такі зміни дозволяють передбачати структурні порушення переважно у поверхневому шарі плазматичних мембран. Тривалий вплив сумішей у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub>, навпаки, призводив до збільшення вмісту ФХ і СМ при спряженому зниженні ФЕА і ФС, що дозволяє передбачати структурні порушення переважно у внутрішньому шарі мембран. Важливим механізмом модифікації ліпідного компартмента клітинних мембран є посилення процесів вільнорадикального окиснення. У зв'язку з цим викликало інтерес розрахувати коефіцієнт співвідношення суми легкоокислювальних фракцій (ФС, ФЕА) до суми важкоокислювальних фракцій (СМ, ФХ), табл. 2.

Таблиця 2. Коефіцієнт співвідношення фосфоліпідних фракцій у мембранах клітин крові щурів на 30-ту добу впливу сумішей імідазолінів, ум. од., Ме [25 %; 75 %] або (М±s)

Клітини крові	Контроль	СІМ7-9		СІМ9-15	
		1/10 ДЛ <sub>50</sub>	1/100 ДЛ <sub>50</sub>	1/10 ДЛ <sub>50</sub>	1/100 ДЛ <sub>50</sub>
Еритроцити	0,51 [0,49; 0,56]	0,180±0,039 p<0,001	1,48±0,13 p<0,001	0,340±0,088 p<0,001	0,37±0,08 p<0,001
Лейкоцити	0,65 [0,6; 1,06]	0,21±0,05 p<0,001	1,4 [1,3; 1,89] p<0,001	1,45 [1,33; 1,7] p<0,001	1,04±0,24 p<0,001

Примітка. p – рівень значущості порівняно з контролем.

Для мембран еритроцитів щурів виявлено статистично значуще ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем зниження коефіцієнта при дії СІМ7-9 і СІМ9-15 у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> (відповідно у 2,8 і 1,5 разу) на тлі підвищення – при дії сумішей у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> (в середньому у 2,9 разу). Для мембран лейкоцитів зберігалася така сама динаміка коефіцієнта, але вона була менше виражена: зниження у 3 і 2 рази у випадку дії 1/10 ДЛ<sub>50</sub> та підвищення у 2,2 і 1,6 разу у випадку дії 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Ліпідні молекули як важливі структурні та функціональні компоненти мембран визначають адаптаційний потенціал клітини, тому зниження коефіцієнта співвідношення відповідних фосфоліпідних фракцій при дії СІМ у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> свідчить про незначне виснаження останнього, а збільшення у разі дії 1/100 ДЛ<sub>50</sub> – про його напруження.

#### Висновки

1. Зміни фосфоліпідного складу мембран клітин крові з суттєвим утворенням лізоформ фосфоліпідів є однією з патогенетичних ланок біохімічних механізмів мембранотропної дії суміші імідазолінів, що необхідно враховувати при розробленні засобів їх корекції.

#### Список літератури

1. Аманжол И. А. Реакция организма на воздействие вредных производственных факторов: оценка профессионального риска / И. А. Аманжол, З. Т. Мухаметжанова, Д. С. Абитаев. – Lambert Academic Publishing, 2013. – 116 с.
2. Ксенотики: накопичення, детоксикація та виведення з живих організмів / [Щудзевич Б. О., Столяр О. Б., Калініна І. В., Юкало В. Г.]. – Тернопіль : Видавництво ТНТУ ім. І. Пулюя, 2012. – 384 с.
3. Bajpai D. Fatty imidazolines, chemistry, synthesis, properties and their industrial application / D. Bajpai, V. K. Tyagi // Journal of Oleo Science. – 2006. – V. 55, № 7. – P. 319–329.
4. Tyagi R. Imidazoline and its derivatives: an overview / R. Tyagi, V. K. Tyagi, S. K. Pandey // Journal of Oleo Science. – 2007. – V. 56, № 5. – P. 211–222.
5. Эколого-гигиеническая характеристика азотсодержащих поверхностно-активных веществ как загрязнителей водоемов / [Жуков В. И., Мясоедов В. В., Стеценко С. А. и др.] ; под ред. В. И. Жукова. – Харьков : Торнадо, 2000. – 180 с.
6. Болдырев А. А. Биомембранология / А. А. Болдырев, Е. И. Кяйвяряйнен, В. А. Илюха. – Петрозаводск : КарНЦ РАН, 2006. – 226 с.
7. Кейтс М. Техника липидологии / М. Кейтс. – М. : Мир, 1975. – 322 с.
8. Vashovsky V. E. UPTL of phospholipids micstures containing phosphotidyl glycerol / V. E. Vashovsky, T. A. Terekkive // J. High Res. Chromatogr. – 1979. – V. 2, № 11. – P. 671–672.
9. Brockhuse R. M. Phospholipids structure of erythrocytes and hepatocytes / R. M. Brockhuse // Clin. Biochem. – 1974. – V. 14, № 3. – P. 157–158.
10. Новицкий В. В. Физиология и патофизиология эритроцита / В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева, Е. А. Степовая. – Томск : Изд-во Томского ун-та, 2004. – 202 с.

2. Тривала інтоксикація організму щурів сумішами імідазолінів у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> викликає структурні порушення переважно у поверхневому шарі мембран еритроцитів і лейкоцитів, що підтверджується зниженням фосфоліпідних фракцій зовнішнього моношару мембран (фосфатидилхоліну та сфінгомієліну) при спряженому збільшенні вмісту фосфоліпідних фракцій внутрішнього бішару (фосфатидилсерину та фосфатидилетаноламіну).

3. Тривалий вплив сумішей імідазолінів у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> призводить до структурних порушень переважно у внутрішньому шарі мембран еритроцитів і лейкоцитів, що підтверджується збільшенням вмісту фракцій фосфатидилхоліну та сфінгомієліну при спряженому зменшенні вмісту фосфатидилетаноламіну та фосфатидилсерину.

#### Перспективи подальших досліджень.

Структурна модифікація ліпідної фази клітинних мембран за умов тривалого впливу суміші імідазолінів може стати причиною порушення їх в'язкості, іонної проникності, ліпід-ліпідних та ліпід-білкових взаємодій, що є предметом наступного етапу досліджень.

*И.Г. Максимова*

**ОСОБЕННОСТИ ФОСФОЛИПИДНОГО СОСТАВА МЕМБРАН КЛЕТОК КРОВИ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОДЕЙСТВИИ СМЕСЕЙ ИМИДАЗОЛИНОВ**

Хроматографическим методом определено содержание фосфолипидных фракций мембран эритроцитов и лейкоцитов крыс на 30-е сутки воздействия промышленных химических загрязнителей окружающей среды – смесей имидазолинов в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub>, что является необходимым для всестороннего раскрытия биохимических механизмов их мембранотропного действия. Имидазолинсодержащие смеси с алкильными радикалами С7-9 и С9-15 в дозе 1/10 ДЛ<sub>50</sub> вызывают структурные нарушения преимущественно в поверхностном слое мембран клеток крови, что подтверждается снижением содержания фракций фосфатидилхолина и сфингомиелина на фоне повышения содержания фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина. Длительное воздействие смесей в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> приводит к структурным нарушениям преимущественно во внутреннем слое мембран, что подтверждается повышением содержания фракций фосфатидилхолина и сфингомиелина при сопряженном снижении содержания фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина. Изменения фосфолипидного состава мембран клеток крови является одним из патогенетических звеньев биохимических механизмов мембранотропного действия смесей имидазолинов, что необходимо учитывать при разработке способов их коррекции.

**Ключевые слова:** смеси имидазолинов, крысы, мембраны эритроцитов и лейкоцитов, фосфолипиды.

*I.G. Maksimova*

**FEATURES OF PHOSPHOLIPID COMPOSITION OF BLOOD CELL MEMBRANES OF RATS UNDER LONG-TERM INFLUENCE OF IMIDAZOLINES MIXTURES**

The content of phospholipid fractions of erythrocytes and leukocytes membranes in rats on the 30<sup>th</sup> day of exposure to industrial chemical pollutants (imidazolines mixtures at doses of 1/10 and 1/100 DL<sub>50</sub>) was studied by chromatographic method, which was necessary for the complete explanation of the biochemical mechanisms of their membranotropic action. Imidazoline-containing mixture with alkyl radicals S7-9 and S9-15 at a dose of 1/10 DL<sub>50</sub> causes structural damage mainly in the surface layer of the membranes of blood cells, which is confirmed by a decrease in phosphatidylcholine and sphingomyelin against an increase of phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine. The long-term exposure to mixtures at a dose of 1/100 DL<sub>50</sub> leads to structural abnormalities predominantly in the inner layer of the membranes that is confirmed by an increase in the content of phosphatidylcholine and sphingomyelin fractions with a decrease in phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine. Observed changes of phospholipid composition of cell membranes of blood cells is one of the pathogenetic links of biochemical action mechanisms of the membranotropic imidazolines mixtures that should be considered in the development of methods for their correction.

**Keywords:** a mixture of imidazolines, rats, membranes of erythrocytes and leukocytes, phospholipids.

*Поступила 08.10.15*



УДК 616.329-091.8%616.329-072.1

*В.Д. Марковский, К.В. Тарасенко\*, В.В. Гаргин*

*Харьковский национальный медицинский университет*

*\*ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава*

## **ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ**

Исследованы особенности строения плаценты при материнском метаболическом синдроме. Материалом для исследования послужили 10 последов, взятых после родов, при наличии у матери метаболического синдрома. Группой сравнения послужили 10 последов женщин с физиологическим течением беременности без метаболического синдрома. Установлено, что метаболический синдром ведет к формированию морфологических изменений в плаценте, что характеризуется увеличением массы и объема плаценты, наличием зон инфарктов, появлением незрелых промежуточных ворсин, увеличением относительного объема склерозированных ворсин, персистенцией промежуточных ворсин, увеличением количества клеток Кашенко–Гофбауэра и размеров створчатых и промежуточных ворсин.

**Ключевые слова:** *метаболический синдром, беременность, морфологические изменения плаценты.*

Современная наука занимается выяснением механизмов поражения будущего человеческого организма в целях разработки методов их этиологической и патогенетической профилактики. Исследование морфофункциональных особенностей органов и систем плода и новорожденного, а также плаценты при различных патологических состояниях матери позволяет с определенной степенью достоверности прогнозировать наличие и характер тех или иных поражений в постнатальном периоде онтогенеза [1, 2].

Период внутриутробного развития человека является важным этапом формирования органов и систем, в связи с чем особенно актуальными являются исследования, касающиеся данного периода развития человеческого организма. Осложненное течение беременности, экстрагенитальная патология матери, влияние патогенных факторов внешней среды на материнский организм и образ жизни беременной оказывают существенное влияние на формирующийся организм плода [1]. Многие патогенетические механизмы, ведущие к патологии плода и влияющие на сам факт успешного вынашивания, обуслов-

лены морфогенетическими процессами, наблюдающимися в центральном органе системы «мать–плацента–плод» – плаценте. При этом наличие метаболического синдрома у матери, безусловно, может служить причиной развития морфофункциональных нарушений плаценты [3–6].

Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей строения плаценты при материнском метаболическом синдроме.

**Материал и методы.** Материалом для морфологического исследования послужили 10 последов (пуповина, оболочки и плацента), взятых после родов, при наличии у матери метаболического синдрома. Макроскопическое описание последов осуществляли с проведением органометрического исследования с определением линейных размеров и массы плаценты, плодных оболочек и пуповины. В каждом случае количество взятых объектов для гистологического исследования составляло не менее 12 кусочков размером 1×1×1 см. Для гистологического изучения плодных оболочек вырезали полоску длиной до 8 см, шириной не более 1 см с краем плаценты и спиралевидно свертывали ее амни-

© В.Д. Марковский, К.В. Тарасенко, В.В. Гаргин, 2015

оном кнаружи, плацентой внутрь. Группой сравнения послужили 10 последов женщин с физиологическим течением беременности без метаболического синдрома.

Взятый для гистологического и гистохимического исследований материал фиксировали в нейтральном 10 % формалине. Уплотнение тканей, фиксированных в формалине, достигали проводкой через спирты увеличивающейся концентрации, целлоидин, хлороформ и заливкой в парафин. Для последующего окрашивания готовили срезы толщиной  $5 \cdot 10^{-6}$  м.

Морфологическую структуру после окрашивания парафиновых срезов изучали с помощью традиционных гистологических и гистохимических методик: окраска гематоксилином и эозином, по Маллори, пикрофуксином по ван Гизон, ставили PAS-реакцию [7]. Для получения сопоставимых результатов все гистохимические реакции проведены с одинаковым сроком фиксации и инкубации материала.

Микропрепараты изучали на микроскопе «Olympus BX-41» (Япония) с последующей обработкой программой «Olympus DP-soft version 3.1», с помощью которой кроме определения интенсивности гистохимических реакций проводили и морфометрическое исследование.

**Результаты и их обсуждение.** При макроскопическом изучении плацент женщин с метаболическим синдромом выявлена следующая картина. Оболочки плаценты блестящие, розового цвета. Видимых дефектов при осмотре материнской поверхности не выявлено. Плодовая поверхность гладкая, блестящая. В 3 изученных нами случаях выявлен магистральный тип ветвления сосудов, а в 7 % – смешанный. Масса плаценты составила  $(532,11 \pm 23,10) \cdot 10^{-3}$  кг при  $(453,98 \pm 20,40) \cdot 10^{-3}$  кг в группе сравнения. Объем плаценты был равен  $(486,17 \pm 13,40) \cdot 10^{-4}$  м<sup>3</sup> при  $(436,87 \pm 12,30) \cdot 10^{-4}$  м<sup>3</sup> у матерей без метаболического синдрома. Средний диаметр плаценты составлял  $(18,84 \pm 2,10) \cdot 10^{-2}$  м при  $(18,13 \pm 1,90) \cdot 10^{-2}$  м при физиологической беременности.

Прикрепление пупочного канатика в 8 случаях было парацентральное и в 2 случаях – центральное. Дольчатость последа выражена хорошо. В части плацент обнаружи-

вались белые инфаркты, которые локализовались в краевых зонах ближе к материнской поверхности. Последние были с четкими границами, неправильной формы, плотной консистенции. Размеры инфарктов колебались от  $(0,5 \times 0,7) \cdot 10^{-2}$  до  $(1,8 \times 2,0) \cdot 10^{-2}$  м.

При микроскопическом исследовании в амниохориальном пространстве выявляется умеренно выраженный отек, отмечается базофилия цитоплазмы клеток амниотического эпителия; их ядра овальной формы содержат гетерохроматин и смещены к базальной PAS-позитивной мембране с наличием в ней очаговых утолщений. В каждом случае выявляются дистрофические изменения цитоплазмы эпителиальных клеток с появлением в ней признаков вакуолизации, некроза в виде пикноза, рексиса и лизиса ядер.

Хориальная пластинка содержит пучки коллагеновых волокон, окрашенных по Маллори в синий цвет. Между коллагеновыми волокнами хориальной пластинки располагаются гистициты, фибробласты и фиброциты. Хориальная пластинка отделена от межворсинчатого пространства слоем цитотрофобласта. В хориальной и базальной пластинках обнаруживаются отложения кальция в виде пластинчатого материала фиолетового цвета.

При морфометрическом исследовании установлено изменение размеров ворсин в сторону увеличения створковых и промежуточных ворсин. Для терминальных ворсин получены цифровые показатели их уменьшения. При этом достоверные изменения ( $p < 0,05$ ) наблюдаются для створковых и промежуточных ворсин. Размеры створковых ворсин составляют  $(215,97 \pm 4,70) \cdot 10^{-6}$  м, промежуточных –  $(124,42 \pm 2,30) \cdot 10^{-6}$  м, терминальных –  $(56,90 \pm 1,30) \cdot 10^{-6}$  м. При морфометрическом исследовании в группе сравнения выявили такие размеры ворсин: створковые ворсины –  $(197,92 \pm 4,30) \cdot 10^{-6}$  м, промежуточные –  $(111,47 \pm 3,10) \cdot 10^{-6}$  м, терминальные –  $(59,51 \pm 2,70) \cdot 10^{-6}$  м.

Кроме того, отмечается увеличение количества клеток Кашенко–Гофбауэра (ККГ), которые в данной группе характеризуются более выраженной PAS-реакцией, что может свидетельствовать о повышении их функциональной активности. При этом диффузное распределение ККГ (единичные клетки) на-

блюдается в 2 случаях, промежуточный вариант их распределения – в 2 случаях и очаговое скопление нескольких клеток – в 6 случаях.

Хориальная пластинка отделена от межворсинчатого пространства слоем цитотрофобласта. В децидуальных клетках обнаруживались выраженные дистрофические изменения в виде вакуолизации цитоплазмы, а также между клеточными элементами нежные соединительнотканые волокна, окрашенные пикрофуксином по ван Гизон в красный цвет.

Полоса фибриноида содержит комплексы склерозированных ворсин, которые нередко лишены эпителия. Строма таких ворсин окрашивается пикрофуксином в красный цвет и содержит PAS-позитивные вещества.

Встречаются цитотрофобластические пролифераты из полиморфных клеток с базофильной цитоплазмой и одним или несколькими ядрами. В строме промежуточных ворсин обнаруживаются существенные склеротические изменения в отличие от таковой женщин группы сравнения.

Эпителий створчатых ворсин однорядный, очень редко двухрядный с наличием под синцитием цитотрофобластических клеток Лангханса. Синцитиотрофобласт различной величины во многих ворсинах истончен, с увеличением ворсинчатого цитотрофобласта, иногда не определяется. Цитоплазма последнего характеризуется пиронинофилией с PAS-положительными включениями в цитоплазме. Ядра утолщены, ориентированы параллельно базальной PAS-позитивной мембране. Последняя – неравномерной толщины. Стромальные каналы сужены. Интерстиций ворсин содержит молодые фибробласты с крупным ядром и узкой цитоплазмой. В исследуемых плацентах терминальные ворсины немногочисленны.

При морфометрическом исследовании выявлены следующие удельные объемы компонентов плацент женщин с метаболическим синдромом. Створчатые ворсины занимают 15,89 %, промежуточные ворсины – 18,21 %, терминальные – 31,04 %, межворсинчатое пространство – 34,56 %. При определении удельных объемов компонентов плацент женщин группы сравнения установлено, что створчатые ворсины занимают 9,05 %, проме-

жуточные ворсины – 10,56 %, терминальные – 39,99 %, межворсинчатое пространство – 40,79 %.

В данной группе преимущественно выявляются промежуточные ворсины крупного и среднего калибра с наличием боковых ветвей. В их строме – тонкие коллагеновые волокна. Вокруг развитой капиллярной сети выявляются перикапиллярные коллагеновые волокна. Ворсины содержат довольно крупные артерии и капилляры.

Пролиферативные процессы в эпителии характеризуются образованием синцитиальных узелков, которые были представлены скоплением ядер. В отдельных ворсинах синцитиотрофобласт слабо пролиферирует с образованием «узелков», в которых обнаруживается большое количество ядер. Следует отметить, что межворсинчатое пространство достоверно уменьшается.

Наряду с описанным обнаруживаются последы, где ворсинчатое дерево было представлено промежуточными ворсинами 1-, 2- и 3-го порядка, от которых отходят беспорядочно ветвящиеся мелкие ворсины. При этом преобладает выраженное хаотическое расположение ворсин. В их строме наблюдаются явления фиброза и склероза. Основными клеточными элементами ворсин являются молодые, частью незрелые фибробласты.

В целом, сосудистое русло плацент женщин с метаболическим синдромом неравномерного кровенаполнения. На фоне запустевших спавшихся сосудов имеют место резко расширенные заполненные кровью. Выявляют сосуды с утолщенными стенками.

Отмечается наличие мелких тромбов в просвете таких сосудов. Помимо этого микротромбы локализуются в посткапиллярах и венах. Эндотелиоциты чаще всего уплощены, с признаками десквамации. Процессы новообразования сосудов не выражены. В периваскулярном пространстве отмечаются выраженные склеротические процессы. Описанные изменения сосудов принято рассматривать как проявление осложненного течения беременности [8].

Наличие зрелых фибробластов и фиброцитов свидетельствует об образовании и формировании коллагеновых волокон, также они являются зрелыми формами соединительнотканной стромы. Выявленные признаки недо-

статочности сосудистого русла ворсин потенцируют созревание последней. Увеличение количества незрелых фибробластов, возможно, тормозит развитие стромы ворсин и тем самым способствует появлению различных вариантов незрелости ворсин на фоне изменений баланса гормонов во время беременности у женщин данной группы [5, 6].

Таким образом, описанные изменения в плацентах исследуемой группы следует характеризовать как вариант появления незрелых промежуточных ворсин, а также как вариант хаотично склерозированных ворсин. В описанных нами последках при метаболическом синдроме персистенция промежуточных ворсин является компенсаторной реакцией для реализации гемодинамического эффекта без компенсации маточно-плацентарного кровотока.

Выявленные нами изменения существенны для состояния не только плаценты, но и всей системы «мать–плацента–плод», в которой функциональные возможности плаценты определяются состоянием компенсаторных механизмов, направленных на сохранение и вынашивание плода [1]. Формирование патологических процессов в плаценте с возникновением метаболического синдрома не только является причиной фетоплацентарной недостаточности, но и способствует развитию в дальнейшем возмож-

ных патологических состояний в организме плода и новорожденного.

Такие компоненты метаболического синдрома, как избыточная масса тела [9], дислипидемия, нарушения углеводного обмена, определяют изменения деформируемости эндотелиоцитов, снижение их механической чувствительности и эффективности действия ионных каналов [10]. Длительно существующая гемодинамическая перегрузка при артериальной гипертензии реализуется в морфофункциональных изменениях плаценты, в том числе в сосудах, эндотелии с трансформацией его функции.

#### **Выводы**

Метаболический синдром приводит к формированию морфологических изменений в плаценте, что характеризуется увеличением массы плаценты и ее объема, наличием зон инфарктов, появлением незрелых промежуточных ворсин, увеличением относительного объема склерозированных ворсин, персистенцией промежуточных ворсин, увеличением количества клеток Кашенко–Гофбауэра и размеров стволовых и промежуточных ворсин.

**Перспективность дальнейших исследований** состоит в прицельном определении изменений сосудистого русла плаценты при метаболическом синдроме беременной и разработке путей коррекции выявленных нарушений.

#### **Список литературы**

1. *Милованов А. П.* Патология системы мать–плацента–плод : руководство для врачей / А. П. Милованов. – М. : Медицина, 1999. – 448 с.
2. *Стрижаков А. Н.* Системные нарушения гемодинамики при гестозах: патогенез, диагностика и акушерская практика / А. Н. Стрижаков, З. М. Мусаев // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 13–18.
3. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / [Макацария А. Д., Пшеничникова Е. Б., Пшеничникова Т. Б., Бицадзе В. О.]. – М., 2006. – С. 11–192.
4. *Ли О. А.* Оценка эндотелийзависимой вазодилатации у беременных с метаболическим синдромом / О. А. Ли // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия Медицина. – 2009. – № 2. – С. 183–192.
5. *Медведев Б. И.* Состояние системы кровообращения у женщин с нормальной и избыточной массой тела при неосложненной беременности / Б. И. Медведев, Т. В. Астахова, М. С. Кирсанов // Вопросы охраны материнства и детства. – 1991. – № 7. – С. 49–53.
6. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy / A. Pouta, A. L. Hartikainen, U. Sovio [et al.] // Hypertension. – 2004. – V. 43, № 4. – P. 825–831.
7. Микроскопическая техника : руководство / [под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова]. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
8. Placental angiogenesis in sheep models of compromised pregnancy / L. P. Reynolds, P. P. Borowicz, K. A. Vonnahme [et al.] // J. Physiol. – 2005. – V. 565. – P. 43–58.

9. Демидова Т. Ю. Ожирение – основа метаболического синдрома / Т. Ю. Демидова // Лечащий врач. – 2002. – № 2. – С. 15–19.

10. Dzau V. J. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension / V. J. Dzau, G. H. Gibbons // Hypertension. – 1991. – V. 27. – P. 112–118.

**В.Д. Марковський, К.В. Тарасенко, В.В. Гаргін**

#### **ВПЛИВ МАТЕРИНСЬКОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА СТАН ПЛАЦЕНТИ**

Досліджено особливості будови плаценти при материнському метаболічному синдромі. Матеріалом для дослідження були 10 послідів, узятих після пологів, при наявності у матері метаболічного синдрому. Групою порівняння були 10 послідів жінок з фізіологічним перебігом вагітності без метаболічного синдрому. Встановлено, що метаболічний синдром призводить до формування морфологічних змін у плаценті, що характеризується збільшенням маси та об'єму плаценти, наявністю зон інфарктів, появою незрілих проміжних ворсин, збільшенням відносного об'єму склерозованих ворсин, персистенцією проміжних ворсин, збільшенням кількості клітин Кашченка–Гобфауера та розмірів стовбурових і проміжних ворсин.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, вагітність, морфологічні зміни плаценти.

**V.D. Markovski, K.V. Tarasenko, V.V. Gargin**

#### **INFLUENCE OF MATERNAL METABOLIC SYNDROME ON THE CONDITION OF THE PLACENTA**

The structural features of the placenta with maternal metabolic syndrome have been investigated. The material for the research had been taken in 10 cases of afterbirth with presence of metabolic syndrome in mothers. Group comparisons were the 10 placentas of women with physiological pregnancy without of the metabolic syndrome. It was found, that the metabolic syndrome leads to the formation of morphological changes in the placenta, which are characterized by an increase in placental weight and its volume, the presence of infarction zones, the appearance of immature intermediate villi, increasing the relative amount of sclerosed villi, persistence intermediate villi, increasing cell Kashchenko–Gofbauer and stem size and intermediate villi.

**Keywords:** metabolic syndrome, pregnancy, morphological changes in the placenta.

Поступила 30.09.15

УДК 616.314-089.28(615.465+615.464)-07:6.31.092

*А.Ю. Ніконов, О.А. Омельченко, Ю.А. Ковальчук\*, М.О. Сергієнко*

*Харківський національний медичний університет*

*\*Стоматологічна клініка «МАМОНТ», м. Харків*

## **ДОСЛІДЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ЯСЕН ПРИ ВІДНОВЛЕННІ ДЕФЕКТІВ ЗУБНИХ РЯДІВ ШТАМПОВАНО-ПАЯНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ З НЕРЖАВІЮЧОЇ СТАЛІ**

З метою вивчення впливу на слизову оболонку протезного ложа сплавів металів штамповано-паяних ортопедичних конструкцій були проведені гістологічні дослідження біоптатів, які взяті в ділянці опорних зубів і промивних частин протезів. Виявлено ознаки реорганізації деяких структур слизової оболонки, які свідчать про наявність катарального і склеротичного запалення, а також про алергічні явища в слизовій оболонці ясен. Виявлені патологічні зміни можуть бути результатом токсичного й алергічного впливу мікродомішок різноманітних металів.

**Ключові слова:** металеві сплави, штамповано-паяні ортопедичні конструкції, слизова оболонка протезного ложа.

На даний момент майже у 70 % населення у віці 20–60 років наявні порушення цілісності зубних рядів, що зумовлює потребу в ортопедичному стоматологічному втручанні. Сьогодні у великої кількості пацієнтів у порожнині рота мають місце ортопедичні металеві конструкції. Це пов'язано з низькими фінансовими можливостями населення [1]. Така ситуація підвищує вірогідність виникнення у даних пацієнтів патологічних процесів у тканинах порожнини рота через негативний вплив металів та їхніх сплавів у складі ортопедичних конструкцій [2].

Як наслідок цього, результатом нераціонального і тривалого використання металевих ортопедичних конструкцій є тяжкі морфологічні зміни слизової оболонки порожнини рота, часом незворотні, які погіршують якість життя хворих [3]. Найбільш чутливими в порожнині рота до негативного впливу є кератиноцити, а від їх функціональної лабільності залежить рівень резистентності інших структурних елементів слизової оболонки [4, 5].

З цієї проблеми перед сучасною стоматологією в галузі ортопедії постає питання біосумісності конструкційних сплавів з організмом людини. У зв'язку із зазначеним

одним з головних напрямків досліджень сучасної ортопедичної стоматології є проведення діагностичних заходів, спрямованих на визначення впливу металевих зубних протезів на тканини порожнини рота.

Метою нашого дослідження було вивчення закономірностей та особливостей патоморфологічної реорганізації слизової оболонки протезного ложа при використанні металевих ортопедичних стоматологічних конструкцій з нержавіючої сталі.

**Матеріал і методи.** В групі порівняння у 5 осіб досліджували біоптати слизової оболонки ясен, які отримували під час видалення зубів за медичними показаннями.

За поставленою метою дослідження була сформована основна група з 23 пацієнтів, які страждали на непереносність ортопедичних металевих конструкцій. У порожнині рота пацієнтів були ортопедичні металеві незнімні конструкції з нержавіючої сталі. Мостоподібні протези були виявлені у 15 досліджуваних, з них у 11 осіб конструкції вкриті нітридом титану; у 8 осіб – штамповані коронки, у 6 з них коронки з нітридтитановим покриттям. У пацієнтів основної групи досліджували біоптати слизової оболонки по-

© А.Ю. Ніконов, О.А. Омельченко, Ю.А. Ковальчук, М.О. Сергієнко, 2015

рожнини рота у ділянці опорних зубів з металевими ортопедичними конструкціями.

Забір матеріалу слизової оболонки порожнини рота проводили після попередньої співбесіди з хворим і отриманням згоди на виконання цієї процедури згідно з дотриманням встановлених МОЗ України етичних норм.

З метою отримання об'єктивної характеристики процесів у слизовій оболонці ясен під місцевим знеболюванням були взяті зразки у ділянці протезного ложа. Забір проводили приблизно в один і той самий час. Розміри біоптатів не перевищували  $1 \times 10^{-9}$  м<sup>3</sup>.

З парафінових блоків виготовляли зрізи товщиною 5–7 мкм. Забарвлювання гематоксиліном та еозином проводили для отримання загальної характеристики процесів регенерації слизової оболонки ясен, а за методом ван Гізона – для виявлення сполучнотканинних структур. Мікропрепарати вивчали за допомогою мікроскопа «Olympus BX-41» (Японія) [6, 7].

**Результати дослідження.** При мікроскопічному вивченні слизової оболонки пацієнтів групи порівняння встановлено, що ясна біля зубів вкрито безперервним незроговілим багатошаровим епітелієм з достатньою кількістю клітин у декілька шарів. Мікроскопічно останній має вигляд рівної лінії. Багатошаровий епітелій складається з базального, шипоподібного та поверхневого шарів. У поверхневому шарі є невелика кількість епітеліальних клітин з помірно вираженими дистрофічними змінами у вигляді «порожньої» цитоплазми та слабкозабарвлених гематоксиліном та еозином ядер (рис. 1).

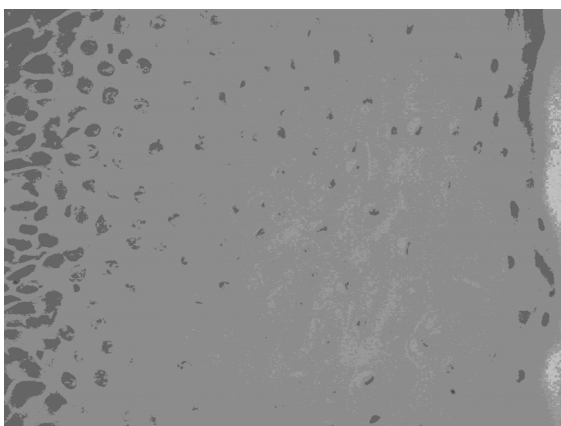


Рис. 1. Помірні дистрофічні зміни клітин епітелію у поверхневому шарі слизової оболонки ясен. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 200$

Ядра клітин базального шару різні за формою, виявляється явна базофілія цитоплазми клітин.

Шипоподібний шар складається з полігональних клітин з такими ж ядрами. Ближче до центральних відділів шару ядра набувають полігональної форми. Цитоплазма їх еозинофільна, в окремих клітинах зустрічаються дрібні вакуолі. В усіх вивчених нами випадках відмічається помірне зроговіння на всій поверхні слизової оболонки ясен. У сосочках міжзубних проміжків наведене зроговіння майже не виражене. У частині випадків на поверхні епітелію зустрічаються вогнища легкого зроговіння, забарвленого в інтенсивний рожевий колір (рис. 1). Під епітеліальним шаром визначається сосочковий і сітчастий, в останньому є тонкостінні судини та ніжні тонкі волокнисті структури (рис. 2).

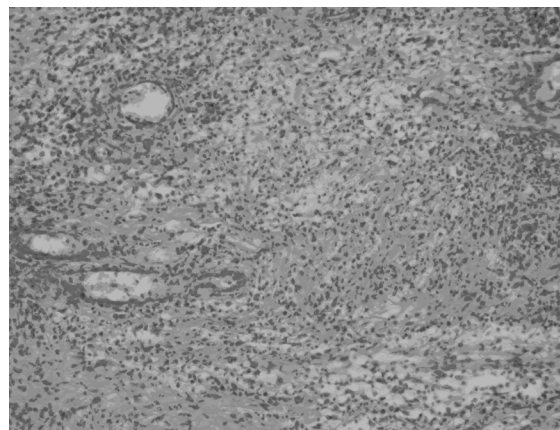


Рис. 2. Тонкостінні судини з волокнами сполучної тканини, забарвлені в червоний колір. Забарвлення за ван Гізона,  $\times 200$

У пацієнтів основної групи при гістологічному дослідженні виявлено, що слизова оболонка ясен має поліморфний характер і візуалізується ознаками тривалого запалення, проявами паракератозу, кератозу, гіперкератозу та акантозу. В результаті цього відбувається порушення нормальних регенераторних процесів з пошкодженням епітеліального бар'єра. Найбільш істотно змінюється архітектоніка шипоподібного і базального шарів епітелію ясен. У цих шарах відмічається значний міжклітинний набряк, спонгіоз. Іноді утворюються міжклітинні порожнини та дегенеративні зміни, які свідчать про акантоліз шипоподібного шару епідермісу у вигляді руйнування міжклітинних зв'язків з утворенням бульбашок і щілин між клітинами. Акантолітичні зміни епітеліоцитів треба роз-

глядати в даному випадку як прояви дискератозу.

В наших дослідженнях найбільш поширеним типом дистрофічних змін епітеліоцитів шипоподібного і базального шарів біоптатів від пацієнтів основної групи була перинуклеарна вакуолізація клітин. Такий тип ушкоджень клітин у сукупності з явищами спонгіозу й акантолізу зумовили появу комірчастої структури епітеліального пласта.

Варто зазначити, що у сосочковому шарі виявляється дифузна, а в сітчастому – периваскулярна інфільтрація переважно лімфоцитами, плазматичними клітинами, лейкоцитами (еозинофілами і нейтрофілами), фіброцитами і фібробластами. У деяких пацієнтів у складі великих периваскулярних і дифузних інфільтратів переважають популяції плазматичних клітин і макрофагів (рис. 3).

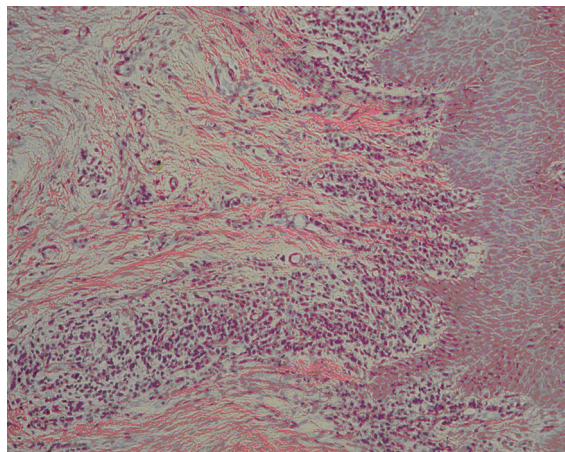


Рис. 3. Під епітелієм слизової оболонки ясен інфільтрація лімфоцитами, плазматичними клітинами, лейкоцитами (еозинофілами і нейтрофілами), фіброцитами і фібробластами, а також плазматичними клітинами та макрофагами. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 200$

Судини сітчастого шару різко розширені з пристінковим розташуванням еритроцитів і волокнистою сполучною тканиною навколо них, забарвленою за ван Гізон у червоний колір. Також виявлено дифузне заміщення підепітеліальних шарів знову утвореною сполучною тканиною, так само забарвленою за ван Гізон у червоний колір. Крім цього практично в усіх випадках виявляється виражений набряк підепітеліальної тканини. У біоптатах частини пацієнтів зустрічається виражений акантоз з утворенням сосочкових структур, які занурені у власну пластинку (рис. 4).

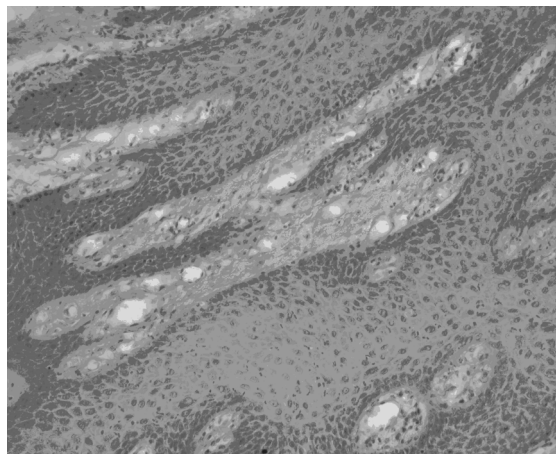


Рис. 4. Акантоз з утворенням сосочкових структур, які занурені у власну пластинку. Забарвлення за ван Гізон,  $\times 400$

Важливою морфофункціональною характеристикою патологічних процесів у яснах є порушення гемо- та лімфообігу. Гемодинамічні порушення у власній пластинці слизової оболонки ясен проявляються в нерівномірному повнокров'ї кровоносних судин сосочкового шару, невеликих геморагіях, помірному набряку, лімфостазі. Так само спостерігається активний лімфоангіогенез.

В окремих гістологічних препаратах відмічається помірно виражена проліферація епітелію базальних відділів. При цьому ядра клітин набувають подовженої форми, містять гетерохроматин. Морфологічні зміни характеризуються поєднанням кератозу й акантозу, при якому виявляється легка дисконфлексія ядер базального шару епітеліального пласта і вогнищ проліферації останнього (рис. 5).

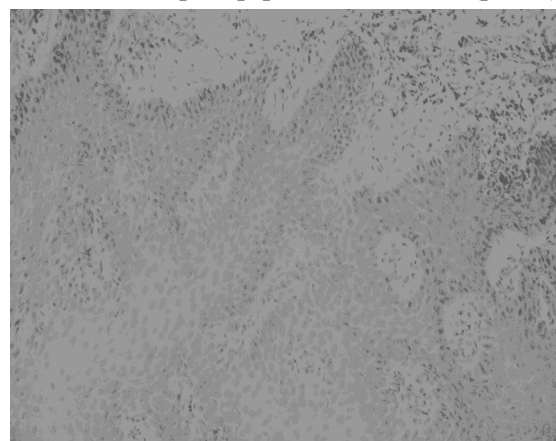


Рис. 5. Проліферація епітелію базальних відділів, ядра паличкоподібної форми, з гетерохроматином. Дисконфлексія ядер базального шару епітеліального пласта. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 200$



У поодиноких випадках візуалізуються процеси, протилежні описаним, тобто має місце атрофія епітеліального пласта з ділянками зроговіння і густоклітинною лімфогістіоцитарною інфільтрацією (рис. 6).

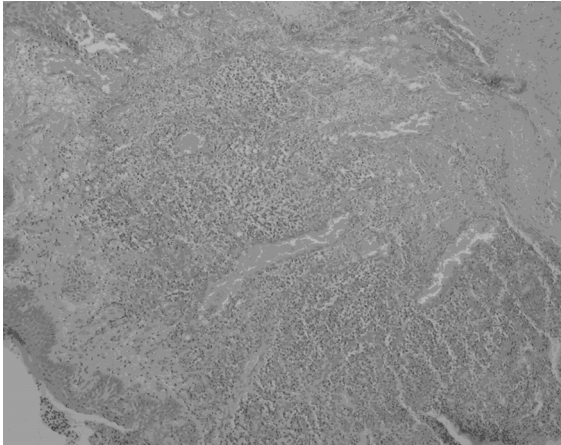


Рис. 6. Атрофія епітеліального пласта з ділянками зроговіння та густоклітинною лімфогістіоцитарною інфільтрацією. Забарвлення гематоксилином та еозином,  $\times 200$

Слід зазначити в таких випадках відсутність міжклітинного набряку у базальному і шипоподібному шарах епітелію, що поєднується з незначним набряком сполучнотканинних сосочків. У власній пластинці слизової оболонки інфільтрація плазматичних клітин помірна або слабка, частіше периваскулярна, за клітинним складом – мононуклеарна.

Важливою морфогенетичною особливістю таких зразків є фіброз власної пластинки слизової оболонки, особливо сосочкового шару. У цьому шарі сформувалися численні потовщення колагенових волокон, які розташовуються уздовж базальної мембрани, навколо кровоносних судин. У сосочковому шарі спостерігаються численні розширені лімфатичні судини.

### Список літератури

1. Павленко О. В. Діагностика і лікування змін, що з'являються в тканинах порожнини рота при використанні металевих зубних протезів / О. В. Павленко, О. О. Тимофєєв // Українські медичні вісті. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 204.
2. Гальванічні процеси в порожнині рота та їх вплив на організм людини / В. Ф. Макєєв, А. Ю. Кордіяк, Л. Г. Горох, М. М. Угрин // Новини стоматології. – 2000. – № 1. – С. 19–21.
3. Власова Л. Ф. Цитологический анализ поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки полости рта / Л. Ф. Власова, Л. М. Непомнящих, Е. О. Резникова // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. – 2000. – Т. 129, № 3. – С. 352–355.
4. Corrosion of orthodontic appliances – should we care? / K. House, F. Sernetz, D. Dymock [et al]. // American Journal of Orthodontists, its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics. – 2008. – V. 133 (4). – P. 584–592.

### Висновки

Тривале перебування в порожнині рота металевих штамповано-паяних ортопедичних незнімних конструкцій призводить до хронічного запалення в межах протезного ложа і утворення кератинізації слизової оболонки. У свою чергу наявність у слизовій оболонці акантозу та кератозу супроводжується персистуючим запаленням з виникненням диспластичних процесів слизової оболонки ясен з асоційованим зниженням регенераторних процесів у покривному епітелії.

Крім того, явища акантолізу і спонгіозу в шипоподібному шарі епітелію слизової оболонки протезного ложа, виражена перинуклеарна вакуолізація клітин, а також численні периваскулярні і дифузні набряки свідчать про наявність запальних явищ у тканинах ясен.

Наявність атрофічних процесів у деяких біоптатах, що супроводжується появою ділянок підвищеного зроговіння, лімфогістіоцитарними та інфільтратами плазматичних клітин з вогнищами сполучнотканинних структур, свідчать про склеротичні процеси в досліджуваній слизовій оболонці.

Наявність у біоптатах слизової оболонки ясен великих периваскулярних і дифузних інфільтратів плазматичних клітин і макрофагів свідчить про розвиток алергічної реакції.

Такі морфологічні зміни, на наш погляд, є результатом токсичного та алергічного впливу мікродомішок конструкційних стоматологічних сплавів металів, які негативно впливають на тканини протезного ложа. Патогенетично виникає гіпоксія, зумовлена циркуляторними змінами, а це, у свою чергу, призводить до порушення метаболізму тканини протезного ложа, хронічного запалення з ознаками імунного компонента з подальшою трансформацією сполучної тканини.

5. Corrosion susceptibility and nickel release of nickel titanium wires during clinical application / E. Petoumeno, M. Kislyuk, H. Hoederath [et al.] // J. of Orofacial Orthopedics. – 2008. – V. 69 (6). – P. 411–423.

6. *Автандилов Г. Г.* Основы количественной патологической анатомии : [монография] / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.

7. *Palcev M. A.* The molecular basis of apoptosis / M. A. Palcev // Journal of RAMS. – 2002. – V. 72, № 1. – P. 13–21.

***А.Ю. Никонов, О.А. Омельченко, Ю.А. Ковальчук, М.А. Сергиенко***

**ИССЛЕДОВАНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДЕСЕН ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ДЕФЕКТОВ  
ЗУБНЫХ РЯДОВ ШТАМПОВАННО-ПАЯНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ИЗ НЕРЖАВЕЮЩЕЙ СТАЛИ**

В целях изучения влияния на слизистую оболочку протезного ложа сплавов металлов штампованно-паяных ортопедических конструкций были проведены гистологические исследования биоптатов, взятых в области опорных зубов и промывных частей протезов. Выявлены признаки реорганизации некоторых структур слизистой оболочки, которые свидетельствуют о наличии катарального и склеротического воспаления, а также об аллергических явлениях в слизистой оболочке десны. Обнаруженные патологические изменения могут являться результатом токсического и аллергического воздействия микропримесей различных металлов.

**Ключевые слова:** *металлические сплавы, штампованно-паяные ортопедические конструкции, слизистая оболочка протезного ложа.*

***A. Yu. Nikonov, O. A. Omelchenko, Yu. A. Kovalchuk, M. O. Sergiyenko***

**A STUDY OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE GUMS WHEN DENTITION DEFECTS  
ARE RESTORED WITH STAMPED STAINLESS STEEL CONSTRUCTIONS**

The histological examinations of the mucous membrane of the gums were carried out in order to study the influence of the metal alloys of the pressed-soldered orthopedic constructions on the tissues of the prosthetic bed. The biopsy material of the mucous membrane of the prosthetic bed was taken in the area of abutment teeth for the bridge-like dentures and under the bridge. It showed signs of reorganization of structure of the mucous membrane, which indicate the presence of catarrhal and sclerotic inflammation of the gums. The observed pathological changes may be the result of toxic and allergic effects of microimpurities of various metals.

**Keywords:** *metallic alloys, pressed-soldered metal orthopedic constructions, mucous membrane of the prosthetic bed.*

*Поступила 12.10.15*

УДК 616.31-022.6:576.851.48]-085.849.19

*М.А. Панас, М.І. Панас, Х.А. Кирик, І.В. Тимчук*

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

## **ЗАСТОСУВАННЯ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ, СПРИЧИНЕНИХ *E. coli***

У статті представлені результати дослідження впливу низькоінтенсивного лазерного випромінювання з довжиною хвилі 445 нм у різний час роботи та потужності опромінення на ріст культур *E. coli*. Об'єктами дослідження були еталонний штам *Escherichia coli* ATCC № 25922 і штами, виділені при пародонтиті та карієсі зубів. Результати порівнювали з контролем неопромінених культур. Встановлено, що низькоінтенсивне лазерне випромінювання може викликати пригнічуючий вплив при спільному використанні з наночастинками при потужності променя 700 мВт.

**Ключові слова:** *E. coli*, низькоінтенсивне лазерне випромінювання, пародонтит, карієс зубів.

Слизова оболонка порожнини рота постійно контамінується великою кількістю мікроорганізмів, що надходять із повітрям, їжею, водою та ін. Незважаючи на це, склад мікрофлори ротової порожнини здорової людини є досить сталим, і це – свідчення її важливої ролі для організму людини в цілому та для функціонування системи травлення зокрема [1]. Разом із їжею, водою, повітрям у порожнину рота постійно потрапляє велика кількість мікроорганізмів, серед яких можуть бути і патогенні [2].

Виділення штамів родини *Enterobacteriaceae* з ротової порожнини було продемонстровано у дослідженнях Barbosa зі співавт., які оцінили стан пародонтальних кишень у пацієнтів із пародонтитом та виділили *E. coli*, *E. aerogenes*, *E. cloacae* та *E. gergoviae* [3, 4].

Широке нераціональне застосування антибактеріальних препаратів спричиняє зростання захворюваності, що супроводжується імунодефіцитними станами та призводить до збільшення уражень різних органів і тканин організму людини патогенними та умовно-патогенними інфекціями [5].

Лазерні технології відкривають нові перспективні напрямки в лікуванні захворювань ротової порожнини. Антибактеріальна дія ла-

зерного випромінювання є важливим аспектом його багатофакторного впливу на біологічні системи. Даний ефект у комплексі з його унікальними біостимулюючими властивостями може бути використаний для селективного пригнічення патогенної мікрофлори, яка сенсibilізована препаратами, що активуються лазерним світлом відносно невеликої потужності. Фотодинамічна терапія при інфекційних процесах базується на концепції поєднаної дії фотосенсibilізатора, який поглинає світло, та лазерного променя відповідної довжини хвилі у присутності кисню, які спричиняють цитотоксичний ефект на мікроорганізми [6–8].

Метою даної роботи було вивчення ефективності застосування немедикаментозного лікування при захворюваннях ротової порожнини, зокрема карієсу зубів та пародонтиту, спричинених *E. coli*.

**Матеріал і методи.** Об'єктами досліджень були 10 штамів *E. coli*, виділених з ротової порожнини у осіб 46–58 років із карієсом зубів та пародонтитом.

Матеріалом для мікробіологічного дослідження слугував вміст пародонтальних кишень та каріозних порожнин. Біологічний субстрат засівали на м'ясопептонний агар протягом 1 год з моменту взяття матеріалу,

© М.А. Панас, М.І. Панас, Х.А. Кирик, І.В. Тимчук, 2015

потім інкубували при 37 °С протягом 24 год. Чисті культури, виділені від хворих, було використано для проведення подальших досліджень впливу лазерного випромінювання. Для контролю досліджували референтний штам *E. coli* ATCC № 25922.

Як джерело синього випромінювання використовували прилад із лазердіодним променем з довжиною хвилі  $\lambda=445$  нм з максимальною потужністю 700 мВ, експериментальний прилад ВАКУ ВК-1502DD («AixiZ», США). Передумовою застосування наночастинок є унікальність з точки зору розмірної залежності та їх оптичних і теплофізичних характеристик, які визначають ступінь їх біологічної активності.

Метод лазерної терапії застосовується при лікуванні багатьох патологічних процесів. Він базується на взаємодії фотоактивних агентів (барвників) та світла, як правило, у видимому спектрі при певній довжині хвилі. Збудження барвника призводить до формування синглетного кисню всередині клітин-приймачів, який знищує мікроорганізми [9–11]. Вирішенням проблеми адресного постачання фотоактивних речовин стали наночастинок [12–14]. У всіх експериментах опромінення здійснювали нерухомим променем при поєднаному використанні із наночастинок  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{Ag/TiO}_2$ ,  $\text{S/TiO}_2$  впродовж 5 хв.

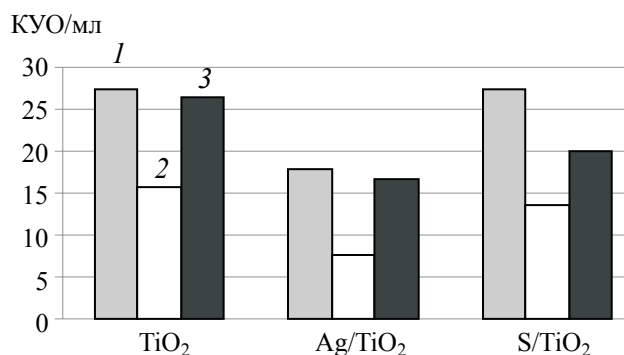
Проводили опромінення зависі культури *E. coli* із стандартом мутності 0,5 McFarland, яку розводили до  $10^3$  КУО/мл. В отримані розведення наночастинок 0,1; 0,5 та 1,0 мг/мл у планшети додавали добову завись культури *E. coli*. Після дії низькоінтенсивного лазерного випромінювання весь об'єм зависі висівали мікропіпеткою на щільне поживне се-

редовище, рівномірно розсівали шпателем і витримували у термостаті при температурі 37 °С протягом 24 год. Через 24 год підраховували кількість колоній та порівнювали отримані результати із показниками контрольної групи, яка не піддавалась опроміненню.

Варіаційно-статистичне опрацювання результатів дослідження проводили за допомогою пакета прикладних програм для статистичного аналізу даних медико-біологічних та епідеміологічних досліджень «InStat» (GraphPad Software Inc., 1993).

**Результати та їх обговорення.** При застосуванні наночастинок спостерігались значні зміни з боку бактерицидного ефекту штамів залежно від походження (рисунок). Так, при використанні  $\text{TiO}_2$  із концентрацією наночастинок 0,1 та 1,0 мг/мл зафіксовано ріст ізолятів у кількості ( $27,5 \pm 1,4$ ) та ( $26,5 \pm 1,2$ ) КУО/мл, а при концентрації  $\text{TiO}_2$  0,5 мг/мл спостерігалось зниження кількості пророслих колоній, виділених із ротової порожнини, до 40 % – до ( $15,6 \pm 1,8$ ) КУО/мл. При використанні наноконкомплексів  $\text{S/TiO}_2$  на виділені ізоляти із ротової порожнини при їх концентрації 0,1 мг/мл кількість колоній становила ( $27,5 \pm 1,8$ ) КУО/мл, при концентрації 1,0 мг/мл їх кількість незначно знизилась до рівня ( $20,1 \pm 1,9$ ) КУО/мл, при застосуванні концентрації  $\text{S/TiO}_2$  0,5 мг/мл кількість виділених ізолятів становила ( $13,5 \pm 1,1$ ) КУО/мл.

При застосуванні наноконкомплексів  $\text{Ag/TiO}_2$  спостерігались кращі результати, що свідчили про вищу ефективність їх дії у порівнянні із іншими наночастинками. При концентрації  $\text{Ag/TiO}_2$  0,1 та 1,0 мг/мл рівень висівання *E. coli* становив ( $17,9 \pm 1,9$ ) та ( $16,6 \pm 1,0$ ) КУО/мл відповідно, а при концентрації 0,5 мг/мл за-



Ріст клінічних штамів *E. coli* при поєднаному застосуванні наночастинок та низькоінтенсивного лазерного випромінювання: 1 – 0,1 мг/мл; 2 – 0,5 мг/мл; 3 – 1 мг/мл

фіксовано найкращий результат, оскільки кількісний показник знизився до 53 % у порівнянні з іншими наночастинками, що становило  $(7,6 \pm 0,3)$  КУО/мл ( $p < 0,001$ ).

#### Висновки

Характерним при поєднаному застосуванні наночастинок та наноконкомплексів ( $\text{TiO}_2$ ,  $\text{S/TiO}_2$  та  $\text{Ag/TiO}_2$ ) із низькоінтенсивним лазерним випромінюванням синього спектра протягом 5 хв експозиції було значне зниження кількісних показників росту досліджуван-

них умовно-патогенних мікроорганізмів та мікробоцидного ефекту  $\text{Ag/TiO}_2$  із концентрацією 0,5 мг/мл відносно *E. coli*. При застосуванні концентрацій наночастинок 1,0 мг/мл спостерігається гальмування очікуваного ефекту. Поясненням даного феномена може бути механізм часткової коагуляції при дії більш високої концентрації наночастинок та дії лазерного випромінювання з утворенням захисної плівки, водночас концентрація 0,5 мг/мл виявляє найвищу ефективність.

#### Список літератури

1. *Мащенко І. С.* Клініко-мікробіологічний і імунологічний статус генералізованого катарального гінгівіту і його корекція / І. С. Мащенко, А. В. Самойленко, Т. О. Піндус // Вісник стоматології. – 2006. – № 1. – С. 46–50.
2. *Черета В. В.* Скринінгова оцінка колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота / В. В. Черета, Т. О. Петрушанко, Г. А. Лобань // Вісник стоматології. – 2011. – № 2. – С. 33–35.
3. Effects of low-level laser therapy as an adjunct to standard therapy in acute pericoronitis, and its impact on oral health-related quality of life / U. Sezer, A. Eltas, K. Ustun [et al.] // Photomedicine and Laser Surgery. – 2012. – V. 30, № 10. – P. 592–597.
4. Pharmacological agents in dentistry: a review / M. Mohan, A. Gupta, V. Shenoy, A. Parolia // Brit. J. Pharmaceut. Res. – 2011. – V. 3, № 1. – P. 66–87.
5. *Царєв В. Н.* Микробиология полости рта : [учеб.-метод. пособие] / В. Н. Царєв, М. М. Давыдова. – М. : УМО МЗ, 2008. – 50 с.
6. Nanoparticulate silver coated-titania thin films-photo-oxidative destruction of stearic acid under different light sources and antimicrobial effects under hospital lighting conditions / Ch. W. Dunnill, K. Page, Z. A. Aiken [et al.] // J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry. – 2011. – V. 220, issue 2–3. – P. 113–123.
7. Dental adhesives with bioactive and on-demand bactericidal properties / K. Welch, Y. Cai, H. Engqvist, M. Stromme // Dental materials. – 2010. – V. 26, № 5. – P. 491–499.
8. Preparation, characterization and visible-light photocatalytic activity of  $\text{AgI/AgCl/TiO}_2$  / Jing Cao, B. Xu, B. Luo [et al.] // Applied Surface Science. – 2011. – V. 257, № 16. – P. 7083–7089.
9. Antibacterial performance of nanoscaled visible-light responsive platinum-containing titania photocatalyst in vitro and in vivo / Yao-Hsuan Tseng, Der-Shan Sun, Wen-Shiang Wu [et al.] // Biochem. et Biophys. Acta – General Subjects. – 2013. – V. 83, issue 6. – P. 3787–3795.
10. Efficient destruction of pathogenic bacteria with  $\text{AgBr/TiO}_2$  under visible light irradiation / Yongqing Lan, Chun Hu, Xuexiang Hu, Jiuhui Qu // Applied Catalysis B: Environmental. – 2007. – V. 73, № 3. – P. 354–360.
11. *MacFarlane J. W.* Sterilization of microorganisms on jet spray formed titanium dioxide surfaces / J. W. MacFarlane, H. F. Jenkinson, T. B. Scott // Applied Catalysis B: Environmental. – 2011. – V. 106, № 1. – P. 181–185.
12. *Ibanez J. A.* Photocatalytic bactericidal effect of  $\text{TiO}_2$  on enterobacter cloacae comparative study with other Gram(-)bacteria / J. A. Ibanez, Marta I. Litter, Ramon A. Pizarro // J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry. – 2003. – V. 157. – P. 81–85.
13. Visible light photocatalytic inactivation of *Escherichia coli* with combustion synthesized  $\text{TiO}_2$  / Sharad Sontakke, C. Mohan, Jayant Modak, Giridhar Madras // Chemical Engineering J. – 2012. – V. 189–190. – P. 101–107.
14. Antibacterial effect of silver nanoparticles on *Staphylococcus aureus* / F. Mirzajani, A. Ghassempour, A. Aliahmadi, M. Ali Esmaeili // Res. Microbiol. – 2011. – V. 162, № 5. – P. 542–549.

*М.А. Панас, М.И. Панас, К.А. Кирик, И.В. Тимчук*

**ПРИМЕНЕНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ, ВЫЗВАННЫХ *E. coli***

В статье представлены результаты исследований низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны 445 нм в различное время работы и мощности облучения на рост культур *E. coli*. Объектами исследования были эталонный штамм *Escherichia coli* ATCC № 25922 и штаммы, выделенные при пародонтите и кариесе зубов. Результаты сравнивали с контролем необлученных культур. Установлено, что низкоинтенсивное лазерное излучение может вызывать угнетающее влияние на рост бактериальной флоры при совместном использовании с наночастицами при мощности луча 700 мВт.

**Ключевые слова:** *E. coli*, низкоинтенсивное лазерное излучение, пародонтит, кариес зубов.

*М.А. Panas, M.I. Panas, C.A. Kyryk, I.V. Tymchuk*

**APPLICATION OF NONMEDICAMENTAL TREATMENT OF DISEASES OF THE ORAL CAVITY CAUSED BY *E. coli***

The article are present the results of studies of low-intensity laser radiation with a wavelength of 445 nm at different time and irradiation power on the growth of strain of *E. coli*. The objects of the study were used the reference strain of *Escherichia coli* ATCC № 25922, and strains isolated from periodontitis and dental caries. The results were compared with the control cultures. It was found, that low-intensity laser radiation in the combined with the nanoparticles can cause a depressing effect on the growth of the bacterial flora in the beam power of 700 mW.

**Keywords:** *E. coli*, low-intensity laser radiation, periodontitis, dental caries.

*Поступила 07.10.15*

*А.С. Смирнов, С.Н. Смирнов, М.А. Мирзевасов*

*ХГУ «Луганский государственный медицинский университет»*

## **СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЛОРИЧЕСКОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА КРЫС ПОСЛЕ ИНГАЛЯЦИЙ ЭПИХЛОРИДИНА**

С использованием морфометрических методов изучены закономерности изменений, возникающих в слизистой оболочке пилорического отдела желудка белых крыс после двухмесячного ингаляционного воздействия эпихлоридрина, введения экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина. Установлено, что воздействие эпихлоридрина сопровождается уменьшением толщины слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс. Этот эффект сохраняется в течение тридцати суток после прекращения ингаляций. Степень уменьшения толщины слизистой оболочки с течением времени становится все менее выраженной. Экстракт эхинацеи пурпурной и тиотриазолин вызывают утолщение слизистой оболочки пилорического отдела желудка у крыс, как получавших, так и не получавших эпихлоридрин. Большая выраженность и длительность утолщения наблюдается у крыс, перенесших ингаляции эпихлоридрина. Использование экстракта эхинацеи пурпурной, а также применение тиотриазолина на фоне ингаляций эпихлоридрина уменьшает выраженность и продолжительность вызванного ним уменьшения толщины слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс.

**Ключевые слова:** *желудок, эпихлоридрин, экстракт эхинацеи пурпурной, тиотриазолин, крысы.*

Среди множества факторов, оказывающих влияние на состояние здоровья современного человека, значительное место занимают факторы окружающей среды [2, 3, 10]. Многие из этих факторов представлены химическими антропогенными поллютантами [1, 7, 9]. Негативное влияние антропогенного загрязнения окружающей среды на состояние здоровья людей имеет различные проявления [1]. Поступление в организм человека эпоксидов и соединений, в состав которых входит эпоксидная группа, в частности эпихлоридрин, вызывает развитие нарушений со стороны глаз, дыхательных путей, кожи, репродуктивных органов, иммунной системы [4, 5, 6, 8].

Однако закономерности влияния эпихлоридрина на состояние стенки желудка практически не исследованы. Значительная интенсивность контактов с эпихлоридрином людей, задействованных в химическом производстве, определяет актуальность изучения

характера действия этого соединения на состояние желудка и необходимость поиска эффективных подходов к коррекции изменений, индуцированных этим химическим агентом.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли ингаляционного воздействия эпихлоридрина на формирование изменений слизистой оболочки желудка крыс и экспериментальное обоснование возможности использования экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина в качестве корректоров изменений, индуцированных эпихлоридрином.

**Материал и методы.** Для проведения эксперимента использовали белых беспородных половозрелых крыс-самцов, из которых формировали шесть экспериментальных групп по тридцать крыс в каждой. Крысы первой группы служили контролем. Крысы второй экспериментальной группы два месяца пять дней в неделю в течение пяти часов в день подвергались ингаляционному

© А.С. Смирнов, С.Н. Смирнов, М.А. Мирзевасов, 2015

воздействию эпихлоргидрина в дозе 10 ПДК (10 мг/кг). Крысы третьей экспериментальной группы на протяжении двух месяцев по пять дней в неделю через желудочный зонд получали экстракт эхинацеи пурпурной по 200 мг/кг массы тела. Крысам четвертой экспериментальной группы в течение двух месяцев пять дней в неделю внутрибрюшинно вводили в дозе 117,4 мг/кг массы тела 2,5 % раствор тиотриазолина. Крысы пятой экспериментальной группы получали эпихлоргидрин и экстракт эхинацеи пурпурной, крысы шестой экспериментальной группы – эпихлоргидрин и тиотриазолин.

После завершения двухмесячного воздействия изучаемых факторов на первые, седьмые, пятнадцатые, тридцатые, шестидесятые сутки выводили из эксперимента по шесть крыс из каждой экспериментальной группы. Желудок фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Гистологическую обработку выполняли по стандартной методике путем обезвоживания в растворах этилового спирта с последующим удалением спирта с помощью ксилола. Препараты заливали в парафин. Для изучения структуры желудка его срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван Гизону. Определяли толщину слизистой оболочки пилорического отдела желудка. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Excel. Для определения достоверности различий использовали критерий U Манна–Уитни. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Введение эпихлоргидрина и применение экстракта эхинацеи пурпурной вызывало изменения толщины слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс. После завершения ингаляций слизистая оболочка крыс на первые сутки оказалась тоньше, чем у интактных крыс контрольной группы на 30,4 %, на седьмые сутки – на 28,3 %, на пятнадцатые – на 23,0 % ( $p < 0,01$ ), на тридцатые сутки – на 6,4 % ( $p < 0,05$ ). При сравнении толщины слизистой оболочки крыс, получавших эпихлоргидрина, в разные сроки исследования установлено, что в период с первых по седьмые сутки наблюдения данный показатель изменялся статистически недостоверно ( $p > 0,05$ ). Однако с седьмых по шестидесятые сутки происходило увеличение толщины слизистой оболочки на 44,4 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

После прекращения введения экстракта эхинацеи пурпурной на первые и на седьмые сутки толщина слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс увеличивалась по отношению к таковой у интактных крыс контрольной группы на 10,4 % ( $p < 0,01$ ) и на 10,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. В течение шестидесяти суток наблюдения рассматриваемый показатель у крыс, получавших экстракт эхинацеи пурпурной, волнообразно уменьшался на 7,9 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

При сравнении толщины слизистой оболочки пилорического отдела желудка интактных крыс контрольной группы и крыс, на которых оказали влияние эпихлоргидрин

Таблица 1. Толщина слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс после ингаляций эпихлоргидрина и воздействия экстракта эхинацеи пурпурной ( $M \pm SKO$ )

Сутки наблюдения	Количество крыс в группе	Толщина слизистой оболочки пилорического отдела желудка (мкм)			
		Контрольная группа	После ингаляций эпихлоргидрина	После воздействия тиотриазолина	После воздействия эпихлоргидрина и тиотриазолина
1-е	n = 6	444,84±24,05	309,44±21,54*	490,94±22,83*	387,99±16,64*#
7-е	n = 6	439,18±21,92	314,96±18,95*	483,83±29,19*	390,77±41,31*#
15-е	n = 6	447,95±22,79	345,02±18,19*	459,55±25,26	415,90±25,98*#
30-е	n = 6	450,87±15,00	421,99±15,43*	460,65±16,29*x	452,12±16,85#
60-е	n = 6	449,26±18,49	454,84±12,76 <sup>x</sup>	452,31±11,93 <sup>x</sup>	445,90±17,82 <sup>x</sup>

Примечание. \* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателями интактных крыс контрольной группы; # –  $p < 0,05$  в сравнении с показателями крыс, которым проводили ингаляции эпихлоргидрина; x –  $p < 0,05$  при сравнении показателей крыс одной экспериментальной группы в разные сроки наблюдения.



и экстракт эхинацеи пурпурной, установлено, что во втором случае толщина уменьшалась на 12,8 % ( $p<0,01$ ), на 11,0% ( $p<0,05$ ) и на 7,2 % ( $p<0,05$ ) на первые, седьмые и пятнадцатые сутки соответственно. У крыс, получавших эпихлоргидрин и экстракт эхинацеи пурпурной, по отношению к крысам, перенесшим ингаляции эпихлоргидрина, происходило увеличение толщины слизистой оболочки на первые сутки на 25,4 %, на седьмые сутки – на 24,1 %, на пятнадцатые сутки – на 20,5 % и на тридцатые сутки – на 7,1 % ( $p<0,01$ ). В период с первых по шестидесятые сутки после окончания применения эпихлоргидрина и экстракта эхинацеи пурпурной толщина слизистой оболочки крыс, подвергшихся влиянию этих факторов, волнообразно увеличивалась на 14,9 % ( $p<0,01$ ) (табл. 1).

Введение тиотриазолина вызывало изменение толщины слизистой оболочки пилорического отдела желудка в сравнении с соответствующим показателем у интактных крыс контрольной группы, которое проявлялось на седьмые, пятнадцатые и тридцатые сутки после окончания введения препарата увеличением толщины слизистой оболочки на 4,0, 8,2 и 4,9 % ( $p<0,05$ ) соответственно. На протяжении отрезка времени с первых по седьмые, а также с тридцатых по шестидесятые сутки исследования статистически значимые изменения толщины слизистой оболочки в группе крыс, получавших тиотриазолин, отсутствовали ( $p>0,05$ ). Однако в период с седьмых по тридцатые сутки про-

исходило волнообразное увеличение толщины рассматриваемой структуры на 3,6 % ( $p<0,05$ ) (табл. 2).

У крыс, которым вводили эпихлоргидрин и тиотриазолин, по отношению к соответствующему показателю у интактных крыс контрольной группы толщина слизистой оболочки пилорического отдела желудка была меньше на первые и на седьмые сутки наблюдения на 6,8 и на 8,4 % соответственно ( $p<0,05$ ). Применение тиотриазолина на фоне ингаляций эпихлоргидрина сопровождалось увеличением толщины слизистой оболочки в сравнении с таковой у крыс, перенесших воздействие эпихлоргидрина, на первые сутки после прекращения введения препаратов на 34,0 % ( $p<0,01$ ), на седьмые – на 27,7 % ( $p<0,01$ ), на пятнадцатые – на 29,3 % ( $p<0,01$ ), на тридцатые – на 6,6 % ( $p<0,05$ ). В течение временного промежутка с первых по шестидесятые сутки в экспериментальной группе крыс, получавших эпихлоргидрин и тиотриазолин, толщина слизистой оболочки волнообразно увеличивалась на 8,0 % ( $p<0,05$ ) (табл. 2).

**Выводы.** Ингаляции эпихлоргидрина сопровождаются уменьшением толщины слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс. Этот эффект сохраняется в течение тридцати суток после прекращения ингаляций. Степень уменьшения толщины слизистой оболочки с течением времени становится все менее выраженной.

1. Экстракт эхинацеи пурпурной и тиотриазолин вызывают утолщение слизистой

Таблица 2. Толщина слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс после ингаляций эпихлоргидрина и воздействия тиотриазолина ( $M\pm CKO$ )

Сутки наблюдения	Количество крыс в группе	Толщина слизистой оболочки пилорического отдела желудка (мкм)			
		Контрольная группа	После ингаляций эпихлоргидрина	После воздействия тиотриазолина	После воздействия эпихлоргидрина и тиотриазолина
1-е	n = 6	444,84±24,05	309,44±21,54*	466,08±24,70	414,67±17,22*#
7-е	n = 6	439,18±21,92	314,96±18,95*	456,61±24,09*	402,14±19,45*#
15-е	n = 6	447,95±22,79	345,02±18,19*	484,80±21,15*	445,99±19,16#
30-е	n = 6	450,87±15,00	421,99±15,43*	472,87±13,27*x	449,96±16,03#
60-е	n = 6	449,26±18,49	454,84±12,76 <sup>x</sup>	466,47±17,44	447,88±21,15 <sup>x</sup>

Примечание. \* –  $p<0,05$  в сравнении с показателями интактных крыс контрольной группы; # –  $p<0,05$  в сравнении с показателями крыс, которым проводили ингаляции эпихлоргидрина; x –  $p<0,05$  при сравнении показателей крыс одной экспериментальной группы в разные сроки наблюдения.

оболочки пилорического отдела желудка у крыс, как не получавших, так и получавших эпихлоргидрин. Большая выраженность и длительность утолщения наблюдается у крыс, перенесших ингаляции эпихлоргидрина.

2. Использование экстракта эхинацеи пурпурной, а также применение тиотриазолина на фоне ингаляций эпихлоргидрина уменьшает выраженность и продолжительность вызванного ним уменьшения толщины сли-

зистой оболочки пилорического отдела желудка крыс.

**Перспективы исследований.** Дальнейшие исследования закономерностей действия эпихлоргидрина на стенку желудка и ее отдельных структур дадут возможность создать экспериментальную основу для понимания механизмов развития изменений состояния органа и позволят обосновать пути разработки эффективной коррекции этих изменений.

### Список литературы

1. Аминова А.И. Причины развития хронических гастродуоденальных и костных расстройств у детей, проживающих под действием антропогенных экологических факторов (обзор литературы) / А.И. Аминова, Е.Ю. Минченко // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 1. – С. 95–101.
2. Канькова Н.Ю. Особенности поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом с различным содержанием микрофлоры / Н.Ю. Канькова, Е.А. Жукова, Н.Ю. Широкова, Т.А. Видманова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – № 9 – 10. – С. 51–56.
3. Смірнов С.М. Зміни висоти покривно-ямкового епітелію фундального відділу шлунка щурів після впливу загальної гіпертермії середнього ступеня важкості та корекція цих змін інозином / С.М. Смірнов, Т.В. Лежньова, Д.Ю. Маначенко // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 80–82.,
4. Тараненко Н.А. Загрязнение воздушной среды хлорорганическими углеводородами в производствах поливинилхлорида и эпихлоргидрина / Н.А. Тараненко, Н.М. Мещаква, О.М. Журба, В.В. Тележкин // Гигиена и санитария. – 2014. – № 4. – С. 47–51.
5. Lee I.C. Apoptotic cell death in rat epididymis following epichlorohydrin treatment / I.C. Lee, K.H. Kim, S.H. Kim [et al.] // Hum. Exp. Toxicol. – 2013. – № 32(6). – P. 640–646.
6. Luo J.C. Decreased lung function associated with occupational exposure to epichlorohydrin and the modification effects of glutathione s-transferase polymorphisms / J.C. Luo, T.J. Cheng, H.W. Kuo, M.J. Chang // J Occup Environ Med. – 2004. – № 46(3). – P. 280–286.
7. Mehra R. Memory restorative ability of clioquinol in copper-cholesterol-induced experimental dementia in mice / R. Mehra, R.K. Sodhi, N. Aggarwal // Pharm Biol. – 2015. – № 9. – P. 1–10.
8. Shin I.S. One-generation reproductive toxicity study of epichlorohydrin in Sprague-Dawley rats / I.S. Shin, N.H. Park, J.C. Lee [et al.] // Drug Chem Toxicol. – 2010. – № 33(3). – P. 291–301.
9. Yi S.W. Agent Orange exposure and cancer incidence in Korean Vietnam veterans: a prospective cohort study / S.W. Yi, H. Ohrr // Cancer. – 2014. – № 120(23). – P. 3699–3706.
10. Zhang C. Helicobacter pylori dwelling on the apical surface of gastrointestinal epithelium damages the mucosal barrier through direct contact / C. Zhang, H. Zhang, L. Yu, Y. Cao // Helicobacter. – 2014. – № 19(5). – P. 330–342.

**Смірнов А.С., Смірнов С.М., Мірзєбасов М.А.**

#### СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПІЛОРИЧНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА ЩУРІВ ПІСЛЯ ІНГАЛЯЦІЙ ЕПІХЛОРГІДРИНУ

З використанням морфометричних методів вивчали закономірності змін, які настають у слизовій оболонці пілоричного відділу шлунка білих щурів після двомісячного інгаляційного впливу епіхлоргідрину, введення екстракту ехінацеї пурпурової і тиотриазоліну. Встановлено, що вплив епіхлоргідрину супроводжується зменшенням товщини слизової оболонки пілоричного відділу шлунка щурів. Цей ефект зберігається протягом тридцяти діб після припинення інгаляцій. Ступінь зменшення товщини слизової оболонки з плином часу стає менш значною. Екстракт ехінацеї

пурпурової і тіотриазолін викликають потовщення слизової оболонки пілоричного відділу шлунка як у щурів, які отримували епіхлоргідрин, так і у щурів, які його не отримували. Більший ступінь і тривалість потовщення спостерігається у щурів, які перенесли інгаляції епіхлоргідрину. Використання екстракту ехінацеї пурпурової, а також використання тіотриазоліну на тлі інгаляцій епіхлоргідрину зменшує ступень і тривалість зменшення товщини слизової оболонки пілоричного відділу шлунка щурів, яке викликає епіхлоргідрин.

**Ключові слова:** шлунок, епіхлоргідрин, екстракт ехінацеї пурпурової, тіотриазолін, щури.

**Smirnov A.S, Smirnov S.N., Mirzebasov M.A.**

**STATUS OF MUCOSA OF THE PYLORIC PART OF STOMACH OF RATS FOLLOWING INHALATION OF EPICHLOROHYDRIN**

White rats had inhalation of epichlorohydrin for two months. Changes in the gastric mucosa have been studied after inhalation. We evaluated the efficacy of the extract of *Echinacea purpurea* and thiotriazoline as correctors by morphometric techniques. It was found epichlorohydrin induced decrease of gastric mucosa thickness in a pyloric stomach of rats. The decrease maintained for thirty days after inhalation. *Echinacea purpurea* extract and thiotriazoline caused an increase in the thickness of the mucosa in a pyloric stomach of rats not treated with epichlorohydrin, and rats treated with epichlorohydrin. Greater and more prolonged changes of the thickness observed in rats undergoing the inhalation of epichlorohydrin. Intensity of epichlorohydrin effect is reduced when using an extract of *Echinacea purpurea*, as well as the thiotriazoline.

**Keywords:** stomach, epichlorohydrin, extract of *Echinacea purpurea*, thiotriazoline, rats.

*Поступила 16.10.15*

УДК 611.817.18:572.087

*Д.М. Шиян**Харківський національний медичний університет***МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ  
КОРКОПОДІБНОГО ЯДРА МОЗОЧКА**

Вивчено морфологічні особливості коркоподібного ядра мозочка. Досліджено 340 препаратів мозочка людей від 20 до 99 років. Описані закономірності індивідуальної мінливості коркоподібного ядра. Встановлено форми, розміри та межі коркоподібного ядра по відношенню до трьох анатомічних площин. Виявлено топографо-анатомічні особливості розташування коркоподібного ядра.

**Ключові слова:** *індивідуальна мінливість, коркоподібне ядро, мозочок.*

Сучасні роботи, що стосуються вивчення морфологічних особливостей будови коркоподібного ядра мозочка, виконані на вкрай малій кількості препаратів [1–6], носять усереднений характер і не відображають належним чином індивідуальної мінливості, що має велике значення в медицині, зокрема, нейрохірургії, при плануванні операцій на мозочку і ядрах мозочка [7–10].

Більшість робіт з вивчення мозочка та його відділів присвячено макроскопічній анатомії і гістологічній будові його утворень [11–13]. Автори недостатньо використовували макромікроскопічні методи, запропоновані професором В.П. Воробйовим та вдосконалені надалі представниками Харківської анатомічної школи [9, 14].

Більш широке застосування цих методів дає можливість більш детально й точно вивчити морфологічні особливості будови ядер мозочка та встановити деякі закономірності їх індивідуальної мінливості.

Мета дослідження – встановити морфологічні особливості коркоподібного ядра мозочка.

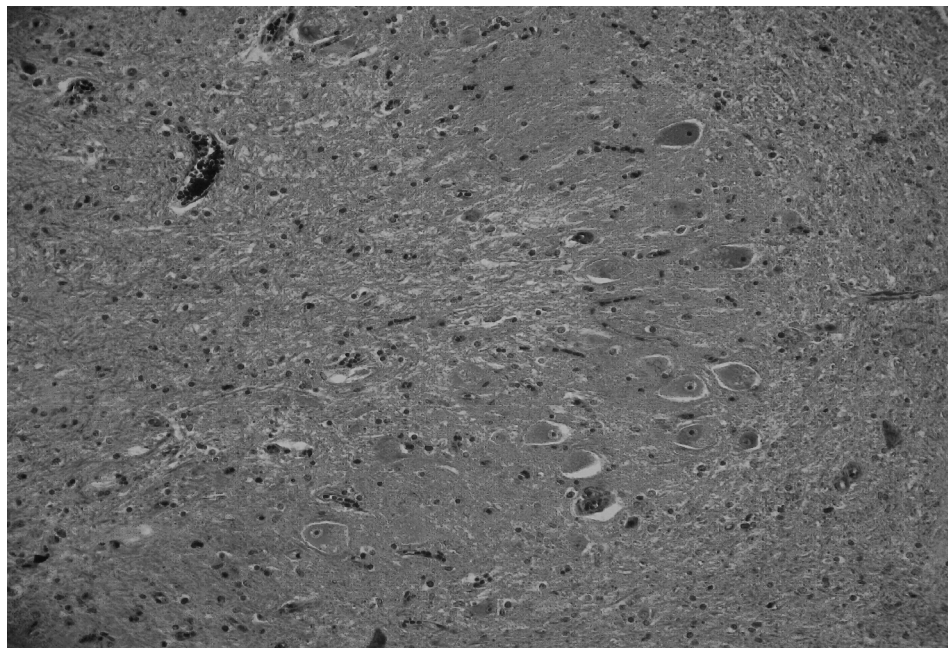
**Об'єкт і методи.** Дослідження проведено на 340 препаратах мозочка людей, які померли у віці від 20 до 99 років унаслідок захворювань, не пов'язаних з ураженням судинної і центральної нервової систем. У даній роботі були використані такі методи: макромікроскопічний (препарування під бінокулярною

лупою за В.П. Воробйовим), морфометричний, гістологічні, такі як забарвлення гематоксилін-еозином, за Крутсай (Krutsey), за патентом 65245 Україна «Спосіб забарвлення нервових волокон гістологічного препарату» [8]), а також метод статистичного аналізу.

**Результати та їх обговорення.** Коркоподібне ядро – парне утворення, яке розташоване латерально від черв'яка мозочка та знаходиться між першою звивиною зубчастого ядра (латерально) і латеральним краєм черв'яка мозочка (медіально), рисунок. Таку назву дане ядро здобуло завдяки формі, ряд авторів порівнює його з пробкою, крім того, воно ніби замикає собою ворота зубчастого ядра. Деякі автори вважають, що ростральний відділ коркоподібного ядра нагадує скоріше «поліцейську палицю», в той час як каудальний відділ схожий на стрічку, поступово звужується [5].

Нами вивчена індивідуальна мінливість форми коркоподібного ядра мозочка і встановлено, що його форма на горизонтальних зрізах представлена такими варіантами: трикутною – зустрічається в 79,12 % (269 випадків) і чотирикутною – зустрічається у 20,88 % (71 випадок). Для опису форми недостатньо вивчення ядра в одній площині, тому що воно має складну геометричну форму. Форму даного ядра слід описувати у співвідношенні всіх площин об'ємно. Так, в

© Д.М. Шиян, 2015



Коркоподібне ядро мозочка, зліва. Чоловік, 37 років. Забарвлення за патентом 65245 Україна.  
36. × 200

об'ємному співвідношенні всіх сторін коркоподібне ядро трикутної форми відповідає пірамідальній формі, а чотирикутної форми – формі довільного паралелепіпеда зі звуженими кінцями. Коли ядро має пірамідальну форму, основа його звернена до дорсальної поверхні півкуль мозочка, латерально до першої звивини зубчастого ядра й трохи нахилена до серединно-сагітальної площини. При пірамідальній формі коркоподібне ядро має овальну основу й усічену або закруглену верхівку. У випадках, коли коркоподібне ядро має форму паралелепіпеда, воно неправильної форми, вісь його також нахилена до серединно-сагітальної площини.

Каудальний полюс коркоподібного ядра загострений і ділиться на кілька гострих звивин (від 3 до 7), з яких виходять провідні волокна. Даний полюс на всіх препаратах був направлений вентрально під першу звивину зубчастого ядра. Ростральний полюс коркоподібного ядра більш згладжений, провідні волокна, що виходять з нього, йдуть латерально до воріт зубчастого ядра і з'єднуються з кулястим ядром.

Розміри коркоподібного ядра описують кілька авторів, проте всі вони вивчали його на малій кількості препаратів, у значно ширшому віковому діапазоні, без урахування індивідуальної мінливості [5, 15].

Розміри ядра характеризуються значною індивідуальною мінливістю. Так, довжина його коливається в межах від 4,6 до 12,8 мм (частіше за все від 5,5 до 11,0 мм), ширина (в ділянці основи) – від 1,5 до 4,0 мм (у більшості випадків від 2,0 до 3,0 мм), а висота – від 2,0 до 6,0 мм (частіше за все від 2,5 до 4,0 мм).

Розміри ядра змінюються і залежно від рівня зрізів. У початкових відділах горизонтального зрізу мозочка, коли починає з'являтися вказане ядро, його розміри менше, ніж у середніх, де ядро повністю візуалізується, і в нижніх, де його розміри знову зменшуються.

Оскільки вказане ядро розташовується по відношенню до серединно-сагітальної площини кілька похило, то задній його відділ знаходиться до цієї площини на більш близькій відстані, ніж передній; кут нахилу коливається від 15 до 30°.

Відстань до коркоподібного ядра від серединно-сагітальної площини варіює в різних межах. Так, медіальна його межа віддалена від зазначеної площини на 5,0–8,0 мм (частіше за все 6,0–7,0 мм), а латеральна – на 6,5–12,0 мм (частіше за все 8,0–10,0 мм). При вивченні амплітуди індивідуальних коливань у положенні коркоподібного ядра відносно серединно-сагітальної площини встановлено, що ядро схильне до значних індивідуальних коливань, не дає можливості визначити рі-

вень, на якому можна було б виявити ядро в усіх випадках. Однак у 92,06 % (313 випадків) дана структура мала місце в діапазоні від 5,0 до 12,0 мм латеральніше зазначеної площини, що можна розглядати як типове положення ядра.

Положення коркоподібного ядра відносно горизонтальної площини, що проходить через вершину IV шлуночка, таке: верхня межа варіює від рівня зазначеної площини до 5,0 мм (частіше за все від 1,0 до 4,0 мм), а нижня – від 2,0 мм вище до 4,0 мм нижче неї. Так, у 84,12 % (286 випадків) його можна виявити в діапазоні від 4,0 мм вище горизонтальної площини до 2,0 мм нижче неї.

Положення коркоподібного ядра відносно фронтальної площини, що проходить через вершину IV шлуночка, також надзвичайно мінливе. Передня межа ядра варіює в межах від 4,0 мм ззаду до 6,0 мм попереду від цієї площини, задня ж – від 4,0 до 12,0 мм ззаду від даної площини. Так, у 82,94 % (282 випадки) зазначена структура розташовується від 4,0 мм нижче до 9,0 мм вище цієї площини.

#### Список літератури

1. Гавриленко О. О. Відмінності комп'ютерно-томографічних розмірів мозочка у юнаків та дівчат різних соматотипів / О. О. Гавриленко // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (1). – С. 179–183.
2. Григорян Ю. А. Теловелярный (паратонзиллярный) доступ к четвертому желудочку / Ю. А. Григорян, А. Р. Ситников // Российский нейрохирургический журнал им. А. Л. Поленова. – 2009. – Т. 1, № 4. – С. 49–58.
3. Гусев Д. В. Морфометрическая характеристика мозжечка и его отделов в раннем плодном периоде онтогенеза человека / Д. В. Гусев // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 2. – С. 44–47.
4. Емелева Т. Ф. Структурно-функциональные особенности мозжечка при стрессе : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук : спец 16.00.02 «Патология, онкология, морфология животных» / Т. Ф. Емелева. – Уфа, 2005. – 22 с.
5. Козлова Г. П. Нейрохирургические аспекты топографии ядер мозжечка : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец 14.00.28 «Топографическая анатомия», 14.00.02 «Нормальная анатомия» / Г. П. Козлова. – Ленинград, 1981. – 16 с.
6. Baumann O. Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum / O. Baumann, J. V. Mattingley // Neuroimage. – 2012. – V. 61, № 4. – P. 805–811.
7. Крылов В. В. Травматические повреждения структур задней черепной ямки / В. В. Крылов, А. Э. Тальпов // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2009. – № 1. – С. 13–20.
8. Мозжечок (сообщение первое: анатомо-функциональные особенности, семиотика заболеваний) / И. А. Аникин, В. И. Бабияк, В. А. Воронов [и др.] // Российская оториноларингология. – 2012. – № 4. – С. 15–21.
9. Пат. 65245 Україна, МПК G01N 1/30. Спосіб забарвлювання нервових волокон гістологічного препарату / Кихтенко О. В., Коробова Л. К., Лупир В. М., Лупир М. В.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № u201107297; заявл. 09.06.11; опубл. 25.11.11, Бюл. № 22.

#### Висновки

1. Форма коркоподібного ядра може бути пірамідальною і у вигляді довільного паралелепіпеда.
2. Розміри ядра індивідуально варіюють: довжина – від 4,6 до 12,8 мм, ширина – від 1,5 до 4,0 мм, висота – від 2,0 до 6,0 мм.
3. Відносно серединно-сагітальної площини медіальна межа ядра коливається від 5,0 до 8,0 мм, а латеральна – від 6,5 до 12,0 мм.
4. Відносно горизонтальної площини верхня межа від рівня зазначеної площини до 5,0 мм вище неї, а нижня – від 2,0 мм вище до 4 мм нижче цієї площини.
5. Відносно фронтальної площини, що проходить через вершину IV шлуночка, передня межа ядра знаходиться в межах: від 4,0 мм ззаду від цієї площини до 6,0 мм попереду від неї, задня – від 4,0 до 12,0 мм ззаду від названої площини.
6. Вісь коркоподібного ядра має нахил до серединно-сагітальної площини, який варіює від 15 до 30°.

10. Cerebellar anatomy as applied to cerebellar microsurgical resections / A. Ramos, F. Chaddad-Neto, H. L. Doria-Netto [et al.] // *Arq. Neuro-psiquiatr.* – 2012. – V. 70, № 6. – P. 441–446.

11. Степаненко А. Ю. Вариантная анатомия и индивидуальная изменчивость макроанатомических показателей мозжечка человека / А. Ю. Степаненко // *Медицина сьогодні і завтра.* – 2010. – № 2/3. – С. 81–87.

12. Савельев С. В. Стереоскопический атлас мозга человека / С.В. Савельев. – М. : AREA XVII, 1996. – 352 с.

13. Хуторян Б. М. Количественная характеристика клеточных элементов ядер мозжечка человека в различные возрастные периоды / Б. М. Хуторян // *Морфология.* – 2003. – № 4. – С. 35–37.

14. Шиян Д. Н. Гистологический метод окраски ядер мозжечка / Д. Н. Шиян // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2013. – Т. 16, № 1, ч. 1. – С. 251–253.

15. Цимбалюк В. І. *Se.re.bellum*, або мозочок : монографія / В. І. Цимбалюк, В. В. Медведєв, Ю. Ю. Сенчик. – Вінниця : Нова книга, 2013. – 272 с.

**Д.Н. Шиян**

#### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ПРОБКОВИДНОГО ЯДРА МОЗЖЕЧКА**

Изучены морфологические особенности пробковидного ядра мозжечка. Исследовано 340 препаратов мозжечка людей от 20 до 99 лет. Описаны закономерности индивидуальной изменчивости пробковидного ядра. Установлены формы, размеры и границы пробковидного ядра по отношению к трем плоскостям. Выявлены топографо-анатомические особенности расположения пробковидного ядра.

**Ключевые слова:** индивидуальная изменчивость, пробковидное ядро, мозжечок.

**D.N. Shiyan**

#### **THE MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE CEREBELLAR EMBOLIFORM NUCLEUS**

The morphological features of the emboliform nucleus have been studied. The 340 specimens of the cerebellum of people aged from 20 to 99 years old have been investigated. We described some patterns of individual variability of the emboliform nucleus. Shapes, sizes and boundaries of the emboliform nucleus relatively to the three anatomical planes were established. Topographical and anatomical features of the location of the emboliform nucleus were revealed.

**Keywords:** individual variability, the emboliform nucleus, the cerebellum.

*Поступила 25.09.15*

## ТЕРАПІЯ

УДК 616.342-002.44+616.12

*Т.В. Ащеулова, К.М. Компанієць**Харківський національний медичний університет***ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ**

У хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки призначення тівортину аспартату сприяло нормалізації рівня ендотеліну-1 та кінцевих метаболітів оксиду азоту у крові.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, пептична виразка дванадцятипалої кишки, тівортін аспартат.

За даними експертів ВООЗ, смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) у структурі смертності від серцево-судинної патології становить 48,5 % та посідає перше місце. В Україні розповсюдженість ІХС в останні двадцять років не змінюється та дорівнює 12,4–13,1 % [1]. Водночас захворюваність на пептичну виразку дванадцятипалої кишки (ПВ ДПК) становить 28,8 % від загальної кількості хронічних захворювань органів травлення та щорічно ця хвороба виникає у 0,2 % мешканців України [2]. У ряді досліджень було показано достовірний взаємозв'язок між наявністю хронічної інфекції, зумовленої *Helicobacter pylori* (*Hp*), розвитком атеросклеротичного ураження судин та ІХС [3, 4]. Значна роль у патогенезі як серцево-судинних захворювань, так і патології системи травлення належить порушенням продукції оксиду азоту (NO) [5, 6]. Крім того, хелікобактер індукує викид тучними клітинами ендотеліну-1 (ЕТ-1), який вважають потужним ульцерогенним фактором [7, 8]. Лікування хворих на ПВ ДПК у поєднанні з ІХС потребує подальшого вдосконалення. Аргінін є однією з 20 амінокислот, що входять до природних білків, а також донатором і природним переносником азоту та основним джерелом синтезу NO [9–11]. Таким чином, ви-

користання L-аргініну – попередника NO – обґрунтовано в лікуванні серцево-судинних захворювань. У цьому плані нашу увагу привернув препарат «Тівортін аспартат», який є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах та має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну та дезінтоксикаційну властивості.

Мета роботи – оптимізувати лікування хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки.

**Матеріал і методи.** Під нашим наглядом знаходилось 85 хворих на ІХС (стабільна стенокардія II ФК) у поєднанні з ПВ ДПК віком від 25 до 59 років. Діагноз ІХС встановлювали відповідно до Наказу МОЗ України № 436 (2006) та рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2011), ПВ ДПК – відповідно до критеріїв Маастрихтського консенсусу III (2005) та Наказу МОЗ України № 271 (2005).

Функціональний стан судинного ендотелію визначали за вмістом ЕТ-1 у плазмі крові за допомогою імуноферментного набору фірми «Amersham Pharmacia Biotech» та колонок для афінної хроматографії фірми «Amersham Pharmacia Biotech» згідно з інструкцією з деякими модифікаціями. Вміст NO

© Т.В. Ащеулова, К.М. Компанієць, 2015



вивчали за концентрацією його стабільних метаболітів – нітриту ( $\text{NO}_2$ ) та нітрату ( $\text{NO}_3$ ) – в цитратній крові спектрофотометричним методом з реактивом Гріса. Оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 (ФЕК) при довжині хвилі 540 нм. Кількість нітритів розраховували за калібрувальним графіком, побудованим за нітритом азоту.

Обстежені хворі були розподілені на дві рандомізовані за віком, статтю та клінічним перебігом сполученої патології групи: основну (56 осіб) та зіставлення (29 осіб).

Всім пацієнтам проводили стандартну терапію ІХС та ПВ ДПК (накази МОЗ України № 436, № 278, Маастрихтська угода III). Хворим основної групи додатково призначали тівортін аспарат, який вводили внутрішньовенно крапельно у добовій дозі 100 мл розчину, що містить 20 ммоль (4,2 г) аргініну гідрохлориду, через день, всього п'ять крапельниць на курс лікування.

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica.

**Результати та їх обговорення.** У хворих на ІХС у поєднанні з ПВ ДПК спостерігалось збільшення рівня ЕТ-1 у середньому у 2,3 разу до ( $15,7 \pm 2,8$ ) пг/мл при нормі ( $6,50 \pm 1,21$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ). Водночас були отримані дані, які свідчили про наявність дефіциту NO. Так, рівень  $\text{NO}_2$  був нижчим на 56,7 % й становив ( $3,80 \pm 0,24$ ) мкмоль/л при нормі ( $9,00 \pm 0,58$ ) мкмоль/л;  $\text{NO}_3$  – на 42,6 % – ( $7,10 \pm 0,32$ ) мкмоль/л при нормі ( $12,20 \pm 0,59$ ) мкмоль/л; а  $\text{NO}_x$  – на 53,3 % – ( $10,80 \pm 0,34$ ) мкмоль/л при нормі ( $21,20 \pm 0,92$ ) мкмоль/л.

Наприкінці лікування у хворих основної групи, яким додатково призначали тівортін

аспарат, вміст ЕТ-1 у плазмі крові знизився відносно початкового в 1,42 разу до ( $6,56 \pm 0,58$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ), а вміст стабільних метаболітів NO збільшився:  $\text{NO}_x$  – до ( $20,9 \pm 1,2$ ) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ),  $\text{NO}_2$  – до ( $8,98 \pm 0,80$ ) мкмоль/л ( $p < 0,01$ ), тобто в 1,22 разу,  $\text{NO}_3$  – до ( $12,4 \pm 1,3$ ) мкмоль/л ( $p < 0,01$ ), тобто в 1,49 разу, що практично дорівнювало референтній нормі.

У групі зіставлення, хворі якої отримували традиційну терапію, відмічалось зменшення концентрації ЕТ-1 у плазмі крові до ( $7,68 \pm 0,64$ ) пг/мл, однак вона залишалася в 1,2 разу вище за норму ( $p < 0,05$ ). У хворих групи зіставлення показник  $\text{NO}_x$  наприкінці загальноприйнятої терапії підвищувався на 17,7 % порівняно з початковим рівнем – ( $18,05 \pm 1,20$ ) мкмоль/л, однак залишався в 1,2 разу менше за референтну норму ( $p < 0,01$ ). Водночас показник вмісту  $\text{NO}_2$  у крові хворих групи зіставлення збільшився до ( $8,23 \pm 0,90$ ) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), тобто на 8,9 %;  $\text{NO}_3$  – до ( $9,82 \pm 1,4$ ) мкмоль/л ( $p < 0,01$ ), тобто в 1,24 разу.

### Висновки

1. У хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки після призначення тівортину аспартату відмічалась нормалізація рівня ендотеліну-1 та кінцевих метаболітів оксиду азоту у крові, тоді як у пацієнтів групи зіставлення (загальноприйнята терапія) – тільки тенденція до зменшення проявів ендотеліальної дисфункції.

2. У подальшому ми плануємо проаналізувати ефективність впливу тівортину аспартату на показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих із сполученою патологією.

### Список літератури

1. Горбась І. М. Популяційні аспекти серцево-судинних захворювань у дорослого населення України / І. М. Горбась, І. П. Смірнова // Український кардіологічний журнал. – 2006. – Спеціальний випуск. – С. 44–48.
2. Голубчиков М. В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення / М. В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 1. – С. 17–20.
3. Коркушко О. В. Ендотеліальна дисфункція / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
4. Малая Л. Т. Ендотеліальна дисфункція при патології серцево-судинної системи / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. – Харьков : Торсинг, 2000. – 432 с.

5. Гоженко А. И. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляции и агрегантного состояния крови / А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская, А. И. Котюжинский // Укр. мед. альманах. – 2000. – № 1. – С. 13–17.

6. Котюжинская С. Г. Влияние оксида азота на фибринолитическую систему / С. Г. Котюжинская, А. И. Котюжинский // Физиол. журн. – 2000. – № 2. – С. 8–9.

7. Агеев Ф. Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф. Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 1. – С. 22–25.

8. COX and NOS isoforms involved in acid-induced duodenal bicarbonate secretion in rats / K. Takeuchi, S. Kagawa, H. Mimaki [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2002. – V. 47. – P. 2116–2124.

9. Role of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and gastrin in acceleration of ulcer healing by melatonin and its precursor, L-tryptophan. / I. Brzozowska, P.C. Konturek, T. Brzozowski [et al.] // J. Pineal Res. – 2002. – V. 32. – P. 149–162.

10. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans / J. S. Stamler, E. Loh, M. A. Robby [et al.] // Circulation. – 2004. – V. 89. – P. 2035–2040.

11. Намаканов Б. А. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии – фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / Б. А. Намаканов, М. М. Расулов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 6. – С. 98–101.

***Т.В. Ащеулова, К.Н. Компаниец***

#### **ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ДВЕНАДАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с пептической язвой двенадцатиперстной кишки назначение тивортина аспартата способствовало нормализации уровня эндотелина-1 и конечных метаболитов окиси азота в крови.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, пептическая язва двенадцатиперстной кишки, тивортин аспартат.

***T.V. Ashcheulova, K.N. Kompaniets***

#### **OPTIMIZATION OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN COMBINATION WITH A PEPTIC DUODENAL ULCER**

In patients with coronary heart disease combined with peptic duodenal ulcer appointment Tivortin aspartate contributed to the normalization of endothelin-1 and end metabolites of nitric oxide in the blood.

**Keywords:** ischemic heart disease, peptic ulcer, duodenal ulcer, Tivortin aspartate.

*Поступила 12.10.15*

УДК 616.12-005.4-056.257-092-7:575.17

*О.І. Кадикова*

*Харківський національний медичний університет*

**МІНОРНИЙ ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА  
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ (Glu298Asp)  
НА РОЗВИТОК І ПРОГРЕСУВАННЯ ОЖИРІННЯ  
У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**

Проведено комплексне обстеження 222 хворих з ішемічною хворобою серця й ожирінням. Групу порівняння становили 115 хворих на ішемічну хворобу серця з нормальною масою тіла. До контрольної групи ввійшли 35 практично здорових осіб. Оцінено вплив поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) на розвиток і прогресування ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця. Встановлено, що розвиток ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця не був пов'язаний з жодним із алелів і генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). Крім того, не виявлено й динаміки частоти зустрічальності алелів і генотипів зазначеного поліморфізму у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння залежно від індексу маси тіла.

**Ключові слова:** поліморфізм гена, ендотеліальна синтаза оксиду азоту (Glu298Asp), ожиріння, ішемічна хвороба серця, мінорний вплив.

В економічно розвинутих країнах майже 50 % населення має надмірну масу тіла, при цьому у 30 % з них спостерігається ожиріння [1]. Серед працездатного населення України ожиріння виявляють майже в 30 % випадків, а надмірну масу тіла має кожний четвертий мешканець. Характерні для сучасного суспільства малорухливий спосіб життя, нераціональне харчування зі збільшенням кількості рафінованих продуктів, постійні психологічні стреси призводять до збільшення частоти ожиріння серед осіб будь-якого віку, особливо молоді [2, 3].

Ожиріння – одна з найскладніших медико-соціальних проблем сучасності [4]. Широке розповсюдження, тісний зв'язок зі способом життя та надзвичайно висока смертність від його наслідків вимагають об'єднання зусиль лікарів різних спеціальностей, а також органів охорони здоров'я з метою своєчасного виявлення та здійснення широкомасштабних профілактичних і лікувальних заходів [5].

Приведено багато епідеміологічних досліджень, у яких встановлено тісний зв'язок між ожирінням та серцево-судинною пато-

логією [6–8]. Ішемічна хвороба серця (ІХС) й ожиріння характеризуються синтропією й інтерференцією – вони патогенетично пов'язані, закономірно поєднані, впливають одне на перебіг іншого, що треба враховувати лікарям за умов діагностики та визначення стратегії ведення хворого [9, 10]. Однак слід підкреслити, що механізми такого взаємобтяжуючого впливу дотепер залишаються невизначеними та потребують вивчення.

Встановлено та доведено, що в діагностиці ожиріння й ІХС велику роль відіграє дослідження генетичних поліморфізмів, зокрема поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) (Glu298Asp) [11, 12].

Мета – оцінити можливий вплив поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) на розвиток і прогресування ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця.

**Матеріал і методи.** Проведено комплексне обстеження 222 хворих з ІХС та ожирінням, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, яка є базовим

© О.І. Кадикова, 2015

лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Групу порівняння становили 115 хворих на ІХС з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшли 35 практично здорових осіб. Групи були порівнянні за віком і статтю. Додатково хворі на ІХС й ожиріння були розподілені на підгрупи залежно від ступеня останнього: до першої підгрупи увійшли 80 хворих з ожирінням I ступеня, до другої – 71 пацієнт з ожирінням II ступеня, до третьої – 71 хворий з ожирінням III ступеня. У дослідження не включали хворих з тяжкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та онкологічними захворюваннями.

Діагноз встановлювали відповідно до діючих наказів МОЗ України.

Для характеристики ожиріння визначали індекс маси тіла (ІМТ – індекс Кетле), який розраховували за формулою  $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$ .

Усім хворим проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження.

Дослідження алельного поліморфізму гена *Glu298Asp* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Виділення ДНК з цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначали за відповідністю рівноваги Харді–Вайнберга ( $p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$ ). Згідно з Гельсінською декларацією всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена. Для визна-

чення відносного ризику (ВР) розвитку захворювання розраховували відношення шансів (ВШ). Як відсутність асоціації розглядали ВШ = 1; як позитивну асоціацію (схильність) – ВШ > 1; як негативну асоціацію алелів або генотипів із захворюванням (низький ризик розвитку захворювання) вважали ВШ < 1. Довірчий інтервал (ДІ) являє собою інтервал значень, у межах якого з імовірністю 95 % знаходиться очікуване значення ВШ.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Розвиток ожиріння у хворих на ІХС не був пов'язаний, за результатами нашого дослідження, з жодним із алелів поліморфізму гена *eNOS (Glu298Asp)*: з алелем А (ВШ=2,22; 95 % ДІ 0,75–6,53; ВР=2,13;  $p > 0,05$ ) та алелем G (ВШ=1,58; 95 % ДІ 0,1–10,12; ВР=1,58;  $p > 0,05$ ), табл. 1.

Таблиця 1. Відношення шансів та відносний ризик розвитку ожиріння у хворих на ІХС

Алель	ВШ	95 % ДІ	ВР	p
A	2,22	0,75–6,53	2,13	>0,05
G	1,58	0,10–10,12	1,58	>0,05

Не виявлено й динаміки частоти зустрічальності алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS (Glu298Asp)* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від ІМТ (табл. 2).

Носіями алеля А були 23 хворих на ІХС й ожиріння I ступеня, що дорівнювало 28,75 %, носіями алеля G – 57 пацієнтів (71,25 %). Генотипи G/A, A/A та G/G мали 34 (42,5 %),

Таблиця 2. Частота виявлення алелів і генотипів поліморфного локусу гена *eNOS (Glu298Asp)* залежно від ІМТ у хворих на ІХС й ожиріння

Генетичні маркери	Ожиріння					
	I ступеня (n=80)		II ступеня (n=71)		III ступеня (n=71)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Алель А	23	28,75	20	28,17	19	26,76
Алель G	57	71,25	51	71,83	52	73,24
Генотип A/A	4	5,00	4	5,63	3	4,23
Генотип G/A	34	42,50	30	42,26	31	43,66
Генотип G/G	42	52,50	37	52,11	37	52,11

4 (5 %) та 42 (52,5 %) хворих на ІХС й ожиріння І ступеня відповідно. У групі хворих з ожирінням II ступеня мав місце такий розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp): носіями алеля А були 20 осіб, що становило 28,17 %, носіями алеля G – 51 пацієнт (71,83 %); генотипи G/A, A/A і G/G мали 30 (42,26 %), 4 (5,63 %) та 37 (52,11 %) осіб відповідно. У групі хворих із поєднаним перебігом ІХС й ожиріння III ступеня носіями алеля А були 19 пацієнтів (26,76 %), носіями алеля G – 52 особи (73,24 %); генотипів G/A, A/A і G/G – 31 (43,66 %), 3 (4,23 %) та 37 (52,11 %) осіб відповідно.

Інші дослідники [13, 14] так само не знайшли зв'язку між поліморфізмом гена eNOS (Glu298Asp) й ожирінням.

### Список літератури

1. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem / E. P. Williams, M. Mesidor, K. Winters [et al.] // *Curr. Obes. Rep.* – 2015. – V. 4 (3). – P. 363–370.
2. *Фадєєнко Г. Д.* Роль ожиріння та цукрового діабету 2-го типу у виникненні атеротромботичного ризику при ішемічній хворобі серця / Г. Д. Фадєєнко, О. Є. Запровальна // *Український терапевтичний журнал.* – 2014. – № 3/4. – С. 28–36.
3. *Паньків В. І.* Ожирение / В. І. Паньків // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2013. – № 5. – С. 150–156.
4. *Пасієшвілі Л. М.* Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л. М. Пасієшвілі, Н. М. Железнякова, Т. М. Пасієшвілі // *Сучасна гастроентерологія.* – 2008. – № 6 (44). – С. 6–9.
5. *Pataky Z.* Psychological factors and weight loss in bariatric surgery / Z. Pataky, I. Garrad, A. Golay // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2011. – № 27. – P. 167–173.
6. *Sturm R.* Increases in morbid obesity in the USA 2000–2005 / R. Sturm // *Public Health.* – 2007. – № 121. – P. 492–496.
7. Prospective Studies Collaboration. Body mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies // *Lancet.* – 2009. – № 373. – P. 1083–1096.
8. Obesity in the UK: a psychological perspective / [J. A. Waumsley, N. Atter, S. Boyle et al.]. – The British Psychological Society, 2011. – 81 p.
9. *Коваленко В. М.* Сучасні пріоритети і результати розвитку кардіології в Україні / В. М. Коваленко // *Укр. кардіолог. журн. Додаток.* – 2012. – № 1. – С. 4–8.
10. *Горбась І. М.* Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль / І. М. Горбась // *Здоров'я України.* – 2007. – № 21/1 (додатковий). – С. 62–63.
11. *Yaghmaei M.* September endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and risk of preeclampsia in South East of Iran / M. Yaghmaei, S. Salimi, M. Mokhtari [et al.] // *Afr. J. of Biotechnol.* – 2011. – № 10 (52). – P. 10712–10717.
12. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene Glu298Asp polymorphism and expression in North Indian preeclamptic women / D. Sharma, S. A. Hussainemail, N. Akhteremail [et al.] // *Pregnancy Hypertension.* – 2014. – № 4 (1). – P. 65–69.
13. Interaction between the NOS3 gene and obesity as a determinant of risk of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study / J. Bressler, J. S. Pankow, J. Coresh, E. Boerwinkle // *PLoS ONE.* – 2013. – V. 8 (11). – p. e79466.

### Висновки

Розвиток ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця не був пов'язаний з жодним із алелів і генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). Крім того, не встановлено й динаміки частоти зустрічальності алелів і генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння залежно від індексу маси тіла.

Перспективність подальших досліджень полягає у визначенні впливу поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту на розвиток і прогресування метаболічних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

14. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism influences body composition and biochemical parameters but not the nitric oxide response to eccentric resistance exercise in elderly obese women / T. G. Teixeira, R. A. Tibana, D. D. Nascimento [et al.] // Clin. Physiol. Funct. Imaging. – 2015. – June 5. – doi: 10.1111.

**О.И. Кадыкова**

**МИНОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА (Glu298Asp) НА РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОЖИРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Проведено комплексное обследование 222 больных с ишемической болезнью сердца и ожирением. Группу сравнения составили 115 больных ишемической болезнью сердца с нормальной массой тела. В контрольную группу вошли 35 практически здоровых лиц. Оценено влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp) на развитие и прогрессирование ожирения у больных ишемической болезнью сердца. Установлено, что развитие ожирения у больных ишемической болезнью сердца не было связано ни с одним из аллелей и генотипов полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp). Кроме того, не выявлена и динамика частоты встречаемости аллелей и генотипов указанного полиморфизма у больных ишемической болезнью сердца и ожирением в зависимости от индекса массы тела.

**Ключевые слова:** полиморфизм гена, эндотелиальная синтаза оксида азота (Glu298Asp), ожирение, ишемическая болезнь сердца, минорное влияние.

**О.І. Кадькова**

**THE MINOR IMPACT ON POLYMORPHISM OF THE ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE (Glu298Asp) IN PROGRESSION AND DEVELOPMENT OF OBESITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE**

There have been a comprehensive survey 222 patients with ischemic heart disease. Comparison group consisted of 115 patients with ischemic heart disease with normal body weight. The control group included 35 healthy individuals. The impact of gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) in the development and progression of obesity in patients with ischemic heart disease have been reviewed. It was established, that the development of obesity in patients with ischemic heart disease was not bound by the results of our study with any of alleles and genotypes of the gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp), and was found by us and the dynamics of the distribution and frequency of alleles said polymorphism genotypes in patients with ischemic heart disease and obesity based on body mass index.

**Keywords:** gene polymorphism, endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp), obesity, ischemic heart disease, minor impact.

Поступила 28.09.15

УДК 616.12-008.331.1-092-085:611-018.74:616-056.52

*С.М. Коваль, О.В. Мисниченко, І.А. Снігурська, О.В. Висоцька,  
М.Ю. Пенькова, В.В. Божко*

*ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків*

### **ВПЛИВ ОДНОРІЧНОЇ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ І ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВНІ АНГІОПОЕТИНУ-2 ТА ВАСКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ В КРОВІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ**

Наведено результати вивчення впливу однорічної антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії на рівні в крові потужних проангіогенних факторів ангіопоетину-2 і васкулоендотеліального фактора росту у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з абдомінальним ожирінням. Показана висока антигіпертензивна ефективність комбінації олмесартану і леркандипіну з поетапним додаванням у разі недостатності антигіпертензивної дії небівололу та індапаміду у даних хворих. Вказана терапія привела до достовірного зниження рівня васкулоендотеліального фактора росту в крові. В той самий час достовірно зниження рівня ангіопоетину-2 в крові спостерігалось тільки у хворих, у яких був отриманий повний антигіпертензивний ефект, тобто були досягнуті цільові рівні артеріального тиску. Зниження рівня вивчених факторів у крові хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням може відігравати важливу роль у покращанні прогнозу перебігу цих захворювань.

**Ключові слова:** *гіпертонічна хвороба, абдомінальне ожиріння, ангіопоетин-2, васкулоендотеліальний фактор росту, ліпідний та вуглеводний обмін, однорічна антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапія.*

Однією з актуальних проблем кардіології є розробка найбільш ефективних схем лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) і попередження розвитку серцево-судинних ускладнень. Вирішення даної проблеми значно ускладнюється при перебігу ГХ на тлі метаболічних порушень, найбільш частим з яких є абдомінальне ожиріння (АО) [1, 2]. Хворі на ГХ з АО характеризуються більш тяжкою гіпертензією, ранніми порушеннями ліпідного обміну, інсулінорезистентністю, активацією запальних процесів і атеросклерозу, вираженими ураженнями серця і судин [1, 3, 4].

У зв'язку з цим постійно триває пошук нових механізмів патогенезу ГХ та АО і нових підходів до лікування цих хворих [1, 4]. Важливе місце в цьому напрямку може зайняти вивчення системи ангіогенезу і засобів його корекції. В літературі останніх років нако-

пичені дані, що стосуються виражених порушень у системі ангіогенезу при ряді серцево-судинних і метаболічних захворювань, у тому числі і при ГХ, а також при АО [5–7]. В більшості досліджень описано підвищення продукції проангіогенних факторів при ГХ і АО. Таке підвищення продукції проангіогенних факторів пов'язується з активацією при даних захворюваннях вазоконстрикторних систем, факторів запалення й атерогенезу та розвитком ішемії різних тканин організму, в тому числі і жирової, при АО [7–12].

Одними з потужних проангіогенних факторів, активація продукції яких виявлена в декількох роботах при ГХ і метаболічному синдромі, а також при експериментальній гіпертензії й ожирінні у тварин, є васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР) і ангіопоетин-2 [7, 8, 13, 14]. Саме зі значним і раннім підвищенням продукції даних факторів

© С.М. Коваль, О.В. Мисниченко, І.А. Снігурська та ін., 2015

може бути пов'язане ураження судин і серця при ГХ і особливо при її поєднанні з АО [6–8, 15, 16].

У зв'язку з цим важливим є вивчення можливостей впливу на стан продукції вказаних факторів у хворих на ГХ і АО, в тому числі і за допомогою сучасних медикаментозних препаратів, які застосовуються в лікуванні даних захворювань. Однак ця проблема залишається невирішеною. Існують лише обмежені експериментальні та клінічні дані короткотривалих спостережень щодо впливу окремих препаратів: інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II), статинів, донаторів оксиду азоту – на рівні ВЕФР і ангіопоетину-2 в тканинах судин та крові та їхню ангіогенну активність у експериментальних тварин та у хворих на ГХ [6, 13, 15–18]. При цьому у ряді цих досліджень отримані прямо протилежні результати.

З урахуванням наведених даних метою даного дослідження було вивчення впливу тривалої однорічної комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії на рівні ангіопоетину-2 та ВЕФР у крові у хворих на ГХ з АО.

**Матеріал і методи.** Дослідження базується на обстеженні 70 хворих (54 чоловіки та 16 жінок) на ГХ 2–3-го ступеня в поєднанні з АО I–II ступеня у віці від 36 до 69 років. У 58 (83 %) з включених у дослідження хворих виявлялись порушення ліпідного обміну у вигляді дисліпідемії; у 21 (30 %) хворого – гіперглікемія натще та/або порушення толерантності до глюкози та у 47 (67 %) – інсулінорезистентність (IP, індекс НОМА – 2,77 і більше). У 18 (26 %) осіб була діагностована стабільна ішемічна хвороба серця (ІХС, стабільна стенокардія напруження I–II функціональних класів) та у 37 (53 %) хворих – серцева недостатність I стадії зі збереженою фракцією викиду.

В дослідження не включали хворих на симптоматичну артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, захворювання ендокринних органів і крові, гострі серцево-судинні захворювання, ІХС і серцеву недостатність високих градацій, хворих з гострими та хронічними запальними процесами, захворюваннями нирок, печінки та бронхолегеневими захворюваннями.

Обстеження хворих проводили клінічними, лабораторними та інструментальними методами. Стан ліпідного обміну аналізували за допомогою ферментативного методу на аналізаторі «Humageazer 2106–1709» (Німеччина). Стан вуглеводного обміну досліджували шляхом визначення рівнів глюкози крові (ферментативним методом за допомогою аналізатора «Humageazer 2000», Німеччина), рівнів інсуліну крові (імуоферментним методом з використанням стандартних наборів фірми DRG, Німеччина) натще і після стандартного навантаження глюкозою (пероральний тест толерантності до глюкози) та шляхом розрахування показника IP (індексу НОМА) [3].

Рівні ангіопоетину-2 і ВЕФР у крові визначали методом імуоферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірм «R&D Systems» і «Invitrogen» (США).

Обстеження хворих було проведено в динаміці комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії: до початку терапії, через 4 і 12 тижнів та через 1 рік терапії. Після первинного обстеження всім хворим призначали комбінацію двох антигіпертензивних препаратів: БРА II олмесартану в добовій дозі 20–40 мг та антагоніста кальцію (АК) III покоління дигідропіридинового ряду пролонгованої дії лерканідипіну в добовій дозі 10–20 мг з подальшим додаванням через 4 тижні лікування в разі недосягнення цільових рівнів артеріального тиску (АТ) третього препарату – високоселективного бета-адреноблокатора (БАБ) з вазодилатуючою активністю небівололу в добовій дозі 5 мг. Після обстеження через 12 тижнів тим хворим, у яких рівні АТ залишались вищими за цільові, було рекомендовано додаткове застосування тіазидоподібного діуретика індапаміду в добовій дозі 2,5 мг і терапія була продовжена до 1 року. Всі хворі отримували гіполіпідемічний препарат «Аторвастатин» у добовій дозі 20 мг. Вказану медикаментозну терапію проводили на тлі рекомендацій щодо гіпокалорійної дієти та обмеження вживання вуглеводів, які легко засвоюються, насичених жирів та пуринів.

Отримані дані були проаналізовані за допомогою статистичної обробки з використанням комп'ютерної програми SPSS 21 для Windows XP. Статистична обробка була про-



ведена за допомогою методів описувальної статистики, U-критерію Манна-Уїтні, кореляційного аналізу ( $r$  Спірмена), методу логістичної регресії. Перевірку на нормальність проводили за критерієм згоди Колмогорова-Смірнова. Для порівняння різних груп використовували критерій Манна-Уїтні. Основні дані дослідження представлені у вигляді медіани й інтерквартильного інтервалу ( $Me$  [25 %; 75 %]) у зв'язку з тим, що запропоновані до аналізу і вивчення ознаки не мали нормального розподілу в групах. Величина довірчого інтервалу, який був прийнятий за статистично достовірний в даному дослідженні, становила 95 % (рівень значущості  $p=0,05$ ).

**Результати та їх обговорення.** Аналіз антигіпертензивної ефективності застосованих схем антигіпертензивної терапії на тлі статинотерапії та дієтичних рекомендацій у хворих на ГХ з АО свідчив про таке. Початкова двокомпонентна антигіпертензивна терапія олмесартаном і лерканідипіном була ефективною при обстеженні через 4 тижні у 40 (57 %) хворих. У зв'язку з цим усі хворі були розподілені на дві групи: першу і другу. В першу групу були включені 40 (57 %) хворих, у яких терапія олмесартаном і лерканідипіном була ефективною через 4 тижні. В другу групу були включені 30 (43 %) хворих, у яких через 4 тижні терапії олмесартаном і лерканідипіном не досягли цільових рівнів АТ. У хворих обох груп терапія була продовжена: в першій групі – олмесартаном в комбінації з лерканідипіном, у другій – олмесартаном у комбінації з лерканідипіном та з додатковим додаванням небівололу. При обстеженні через 12 тижнів після ініціації терапії виявлено підвищення антигіпертензивної ефективності: в першій групі – до 88 %, у другій – до 83 %.

Обстеження через 1 рік від початку терапії свідчило про збереження антигіпертензивної ефективності на високому рівні. Досягнення цільових рівнів АТ на терапії олмесартаном з лерканідипіном (перша група) спостерігалось у 36 (90 %) хворих, на терапії олмесартаном, лерканідипіном та небівололом (друга група) – також у 90 % випадків – у 27 хворих. Потреба в додатковому застосуванні впродовж 1 року діуретика у зв'язку з недостатньою ефективністю терапії

була незначна: у 9 (23 %) хворих першої групи і у 5 (17 %) – другої групи.

В результаті дослідження було також виявлено, що вказані варіанти терапії у обстежених хворих приводили і до позитивних метаболічних змін. Так, уже через 12 тижнів лікування в цілому по групі хворих достовірно знижувався рівень загального холестерину (ЗХС) з 5,31 (4,92; 5,59) до 4,88 (4,27; 5,07) ммоль/л ( $p<0,001$ ) і ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЦ) з 3,37 (2,90; 3,65) до 2,47 (2,30; 3,26) ммоль/л ( $p<0,001$ ). При контрольному обстеженні через 1 рік від ініціації лікування встановлено, що у хворих у цілому по групі не тільки зберігалось достовірне зниження рівня ЗХС і ХС ЛПНЦ у крові, а спостерігалось достовірне ( $p<0,001$ ) зниження рівня тригліцеридів у крові з 1,53 (1,21; 2,22) до 1,20 (0,85; 1,51) ммоль/л на тлі достовірного ( $p<0,01$ ) підвищення рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВП) з 1,20 (1,05; 1,34) до 1,29 (1,10; 1,49) ммоль/л. Вказана терапія не впливала негативно на ІР. При терапії із застосуванням олмесартану з лерканідипіном ні через 12 тижнів, ні через 1 рік лікування не підвищувався показник ІР. У той же час терапія з додатковим застосуванням небівололу через 1 рік лікування приводила до достовірного зниження показника ІР з 4,15 (2,89; 6,98) до 2,59 (1,86; 4,19) відносних одиниць ( $p<0,001$ ). Описані метаболічні зміни відбувались на тлі достовірного зниження маси тіла та індексу маси тіла у обстежених хворих і першої, і другої групи, але тільки через 1 рік лікування.

Динаміка рівня ангіопоетину-2 в крові обстежених хворих під впливом 12-тижневої та однорічної терапії була такою. Встановлено, що після 12-тижневої терапії достовірне зниження рівня ангіопоетину-2 в крові з 2604,25 (1968,650; 2754,30) до 1615,25 (1380,45; 1751,50) пг/мл ( $p<0,01$ ) реєструвалось тільки у другій групі хворих, які отримували трикомпонентну комбінацію антигіпертензивних препаратів: олмесартан, лерканідипін та небіволол. У хворих першої групи після 12-тижневої двокомпонентної терапії олмесартаном і лерканідипіном достовірно не знижувався рівень ангіопоетину-2 в крові ( $p>0,05$ ). У той же час продовження терапії до 1 року привело до достовірного зниження рівня ангіопоетину-2 в крові у хворих обох груп (таблиця).

*Динаміка рівня ангіопоетину-2 і ВЕФР у крові хворих на ГХ з АО під впливом однорічної комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії, пг/мл [Ме (25 %; 75 %)]*

Група обстежених		Ангіопоетин-2	ВЕФР
Перша (n=20)	До лікування	2074,33 (1889,50; 2359,24)	162,31 (102,06; 216,00)
	Через 1 рік	1592,08 (1352,88; 2105,04) p<0,05	86,05 (53,49; 103,04) p<0,001
Друга (n=14)	До лікування	2501,25 (1926,76; 2765,25) p <sub>1</sub> >0,05	163,54 (112,90; 248,39) p <sub>1</sub> >0,05
	Через 1 рік	1661,70 (1513,89; 2035,38) p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	72,87 (43,68; 117,66) p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05

*Примітка.* Достовірність різниці показників у хворих: p – до лікування і через 1 рік; p<sub>1</sub> – між групами хворих.

Однак при поглибленому аналізі отриманих результатів було встановлено, що і через 12 тижнів, і через 1 рік достовірне зниження рівня ангіопоетину-2 в крові виявлялось тільки у тих хворих, у яких були досягнуті цільові рівні АТ.

Взаємозв'язок між зниженням рівня ангіопоетину-2 у крові і зниженням АТ був підтверджений даними кореляційного аналізу, які вказують на наявність позитивної достовірної кореляції між ступенем зниження рівня ангіопоетину-2 в крові і рівнів САТ (r=+0,51; p<0,001) і ДАТ (r=+0,55; p<0,001) в цілому по групі хворих у динаміці 12-тижневої терапії та між ступенем зниження рівня ангіопоетину-2 в крові і ДАТ (r=+0,47; p<0,01) у цілому по групі хворих у динаміці однорічної терапії.

Результати вивчення рівня ВЕФР у крові обстежених хворих під впливом 12-тижневої та однорічної комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії були такими. Виявлено, що вказані варіанти 12-тижневої терапії не привели до достовірних змін рівня ВЕФР у крові. Поряд з цим після 1 року терапії як у першій групі хворих, так і у другій групі встановлено достовірне зниження рівня ВЕФР у крові (таблиця).

Однак на відміну від ангіопоетину-2 за даними кореляційного аналізу не було виявлено взаємозв'язків між ступенем зниження АТ і рівня ВЕФР у крові.

Таким чином, ефективною схемою антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ 2–3-го ступеня з АО I–II ступеня є комбінація БРА II олмесартану з АК III покоління тривалої дії лерканіпідіном з додаванням у разі недостатньої ефективності високоселектив-

ного БАБ з вазодилатуючою активністю небівололу та тіазидоподібного діуретика індапаміду. Застосування такої схеми лікування протягом 1 року дає змогу досягти цільових рівнів АТ у 90 % хворих. Оптимальним варіантом тривалої гіполіпідемічної терапії є статинотерапія аторвастатином, яка дозволила достовірно знизити рівні атерогенних фракцій ліпідів у крові, підвищити рівень ХС ЛПВЩ і не викликала підвищення ІР у хворих. Напевне, вагомий внесок і в антигіпертензивний, і в гіполіпідемічний ефекти зробило досягнуте через 1 рік достовірне зниження маси тіла і індексу маси тіла у обстежених хворих на ГХ з АО.

Важливим результатом дослідження було встановлення можливості достовірного зниження у хворих на ГХ з АО рівнів ангіопоетину-2 і ВЕФР у крові. При цьому показано, що найбільш виражене зниження рівнів і ангіопоетину-2, і особливо ВЕФР у крові у обстежених хворих можливо досягти тільки при тривалому (в даному дослідженні – при однорічному) проведенні вказаної комбінованої терапії. Більш того, достовірне зниження рівня ангіопоетину-2 в крові навіть через 1 рік лікування виявлялось тільки у тих хворих, у яких були досягнуті цільові рівні АТ.

Значущість отриманих даних про зниження рівнів ангіопоетину-2 і ВЕФР у крові у обстежених хворих обумовлена тим, що вказані фактори натепер вважаються одними з ключових проангіогенних факторів, які при їх неадекватній гіперпродукції проявляють потужні прозапальні та проліферативні властивості і призводять до патологічного ремоделювання судин і прогресування атеросклерозу [6, 7, 15, 19]. Ознаки гіперпродукції

вказаних факторів виявлені при ряді серцево-судинних та ендокринних захворювань: при стабільній ІХС та інфаркті міокарда, серцевій недостатності, цукровому діабеті 2-го типу, гіпотиреозі, а також при метаболічному синдромі і АГ [9, 12, 14–16]. Зокрема, у проведених нами раніше дослідженнях встановлено значне підвищення рівнів ВЕФР і ангіопетину-2 у крові у хворих на ГХ. При цьому особливо виражене підвищення рівня ВЕФР у крові спостерігалось у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС і гіперхолестеринемією, а рівня ангіопетину-2 – у хворих на ГХ 3-го ступеня в поєднанні з АО, особливо при наявності початкових порушень вуглеводного обміну і комбінованої дисліпідемії [20, 21].

Таким чином, проведення протягом як мінімум 1 року комбінованої терапії із застосуванням БРА II і пролонгованих АК з додаванням у разі недостатньої антигіпертензивної ефективності високоселективного БАБ з вазодилатуючою дією і тіазидоподібного діуретика на тлі статинотерапії та рекомендацій щодо гіпокалорійної дієти у хворих на ГХ з АО приводить до виражених позитивних гемодинамічних і метаболічних змін та достовірного зниження рівнів у крові потужних проангіогенних факторів ангіопетину-2 і ВЕФР, що має виключно важливе значення для покращання прогнозу цих хворих.

#### Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу 2–3-го ступеня з абдомінальним ожирінням I–II ступеня встановлена висока антигіпертензивна ефективність однорічної комбінованої терапії блокатором рецепторів ангіотензи-

ну II олдесартаном, антагоністами кальцію III покоління тривалої дії лерканідипіном з поетапним додаванням у разі недостатності антигіпертензивної дії високоселективного бета-адреноблокатора з вазодилатуючою активністю небівололу та тіазидоподібного діуретика індапаміду.

2. Важливою складовою терапії хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням є статинотерапія, що приводить до достовірного покращання стану ліпідного обміну.

3. Терапія олдесартаном і лерканідипіном з додаванням у разі недостатньої ефективності індапаміду на тлі застосування аторвастатину через 1 рік не приводила до підвищення інсулінорезистентності, а терапія із застосуванням небівололу за цей самий період достовірно покращувала чутливість тканин до інсуліну.

4. Проведення протягом 1 року антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії на тлі дієтичних рекомендацій дає змогу достовірно знизити масу тіла та індекс маси тіла у обстежених хворих, що може підсилювати антигіпертензивний і гіполіпідемічний ефекти медикаментозних препаратів, а також їх позитивний вплив на інсулінорезистентність.

5. Проведення протягом 1 року комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії приводить до достовірного зниження рівня ангіопетину-2 в крові у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням, у яких були досягнуті цільові рівні артеріального тиску, а також до достовірного зниження рівня васкулоендотеліального фактора росту в крові у всіх хворих цієї групи.

#### Список літератури

1. Гипертоническая болезнь и ожирение : монография / [Беловол А. Н., Школьник В. В., Фадеенко Г. Д., Тверетинов А. Б.]. – Тернополь : ТГМУ, 2013. – 344 с.
2. Фадеенко Г. Д. Ожирение и риск сердечно-сосудистых заболеваний / Г. Д. Фадеенко // Ліки України. – 2009. – № 7 (133). – С. 55–64.
3. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / [за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая]. – К. : МОПІОН, 2011. – 400 с.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for management of arterial hypertension // J. of Hypertension. – 2013. – № 31. – P. 1281–1357.
5. Лишневская В. Ю. Возрастные особенности коррекции эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью / В. Ю. Лишневская, Е. И. Парасюк // Семейна медицина. – 2011. – № 2. – С. 50–52.

6. Влияние различных доз статинов на коронарный ангиогенез у больных ИБС / И. В. Сергиенко, А. Е. Семенова, В. В. Масенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 5. – С. 22–28.
7. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation / U. Fiedler, Y. Reiss, M. Scharpfenecker [et al.] // *Trend. Immunol.* – 2006. – V. 27. – P. 552–558.
8. Колеснікова Р. В. Артеріальна гіпертензія та ожиріння в жінок у перименопаузі: вирішені та невирішені питання / Р. В. Колеснікова, М. В. Яресько // Український терапевтичний журнал. – 2015. – № 3. – С. 86–90.
9. Circulating angiopoietins-1 and -2, angiopoietin receptor Tie-2 and vascular endothelial growth factor-A as a biomarkers of acute myocardial infarction: a prospective nested case-control study / C. Iribarren, B. H. Phelps, J. A. Darbinian [et al.] // *BMS Cardivasc. Disord.* – 2011. – V. 11, № 31. – P. 11–31.
10. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function / W. Lieb, R. Safa, E. J. Benjamin [et al.] // *European Heart Journal.* – 2009. – V. 30. – P. 1121–1127.
11. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance / J. Ye // *International J. of Obesity.* – 2009. – V. 33. – P. 54–66.
12. Assosiations of serum vascular endothelial grows factor and abdominal fat distributions in obese korean women / K. E. Yun, H. S. Park, C. K. Park [et al.] // *The Korean J. of Obesity.* – 2011. – V. 20, № 2. – P. 84–90.
13. Лишневская В. Ю. Влияние периндоприла на активность физиологического компенсаторного ангиогенеза у лиц пожилого возраста с гипертонической болезнью / В. Ю. Лишневская, Е. И. Парасюк // XII Национальный конгресс кардиологов (Киев, 21–23 сент. 2011 г.): тез. докл. – К., 2011. – С. 33.
14. Circulating angiopoietin-2 and soluble Tie-2 in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study / S. Rasul, M. H. Scherthaner-Reiter, A. Ilhan [et al.] // *Cardiovascular Diabetology.* – 2011. – V. 186. – P. 1475–1479.
15. Circulating angiopoietin-2 in essential hypertension: relation to atherosclerosis, vascular inflammation, and treatment with olmesartan/pravastatin / S. David, P. Kumpers, A. Lukasz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009. – V. 27 (№ 8). – P. 1641–1647.
16. Hagberg C. E. Targeting VEGF-B as a novel treatment for insulin resistance and type 2 diabetes / C. E. Hagberg, A. Mehlem, A. Falkevall // *Nature.* – 2012. – V. 18, № 490. – P. 426–430.
17. Chaudagar K. K. Effect of telmisartan on VEGF-induced and VEGF-independent angiogenic responsiveness of coronary endothelial cells in normal and streptozotocin (STZ)-induced rats / K. K. Chaudagar, A. A. Mehta // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2014. – V. 36 (8). – P. 557–566.
18. Fibroblast growth factor 2 and receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand mediate statin-induced progenitor cell mobilization / M. Steinmetz, B. Pelster, K. Paul [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – V. 31. – P. 827.
19. VEGF Blockade inhibits lymphocyte recruitment and ameliorates immune-mediated vascular remodeling / J. Zhang, T. Silva, T. Yarovinsky [et al.] // *Circ. Res.* – 2010. – V. 107. – P. 408–417.
20. Взаємозв'язки васкулоендотеліального фактора росту з клінічними, гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу / С. М. Коваль, І. О. Снігурська, О. В. Мисниченко [та ін.] // Український терапевтичний журнал. – 2013. – № 3. – С. 46–51.
21. Ангіопоетин-2 у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням / О. В. Мисниченко, І. О. Снігурська, М. Ю. Пенькова [та ін.] // Український терапевтичний журнал. – 2015. – № 3. – С. 32–38.

**С.Н. Коваль, О.В. Мысниченко, И.А. Снегурская, О.В. Высоцкая, М.Ю. Пенькова, В.В. Божко**  
**ВЛИЯНИЕ ОДНОГОДИЧНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ**  
**И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВНИ АНГИОПОЭТИНА-2**  
**И ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ**  
**ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ**

Приведены результаты изучения влияния одногодичной антигипертензивной и гиполипидемической терапии на уровни в крови мощных проангиогенных факторов ангиопоэтина-2 и васкулоэндотелиального фактора роста у больных гипертонической болезнью с абдоминальным ожирением. Показана высокая антигипертензивная эффективность комбинации олмесартана и лерканидипина с поэтапным добавлением в случае недостаточного антигипертензивного действия небиволола и индапамида у данных больных. Указанная терапия привела к достоверному снижению уровня васкулоэндотелиального фактора роста в крови. В то же время достоверное снижение уровня ангиопоэтина-2 в крови наблюдалось только у тех больных, у которых был зарегистрирован полный антигипертензивный эффект, т. е. были достигнуты целевые уровни артериального давления. Снижение уровня изученных факторов в крови больных гипертонической болезнью с абдоминальным ожирением может играть важную роль в улучшении прогноза течения этих заболеваний.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, абдоминальное ожирение, ангиопоэтин-2, васкулоэндотелиальный фактор роста, липидный и углеводный обмен, одногодичная антигипертензивная и гиполипидемическая терапия.

**S.M. Koval, O.V. Mysnychenko, I.A. Snegurskaya, E.V. Vysotskaya, M.Yu. Penkova, V.V. Bozhko**  
**THE EFFECT OF 1-YEAR COMBINED ANTIHYPERTENSIVE AND LIPID-LOWERING THERAPY**  
**ON THE LEVELS OF ANGIOPOIETIN-2 AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR**  
**IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND ABDOMINAL OBESITY**

Hypertensive patients with abdominal obesity received a 1-year combined antihypertensive and lipid-lowering treatment. The effect of this therapy on the blood levels of angiotensin-2 and vascular endothelial growth factor, which are powerful proangiogenic substances, was studied. The high antihypertensive efficacy of combination of olmesartan and lercanidipine was established (patients with insufficient antihypertensive effect were additionally treated with nebivolol and indapamid on a step-by-step basis). The therapy resulted in a significant reduction level of a vascular endothelial growth factor in the blood. However, a reliable decrease in angiotensin-2 levels was observed only in those patients who attained target BP values as a result of the treatment. Lower levels of proangiogenic substances in the blood of hypertensive patients with abdominal obesity can play an important role in improving the prognosis of these diseases.

**Keywords:** essential hypertension, abdominal obesity, angiotensin-2, vascular endothelial growth factor, lipid and glucose exchange, 1-year antihypertensive and lipid-lowering treatment.

*Поступила 15.10.15*

## ПЕДІАТРІЯ

УДК 616-053.32/4-071.3

*І.В. Гордієнко**Харківський національний медичний університет***ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СТАНУ ЗДОРОВ'Я ТА ЗРОСТАННЯ  
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ  
УПРОДОВЖ ДВОХ РОКІВ ЖИТТЯ**

У 169 передчасно народжених дітей: у 70 дітей, які мали дефіцит функцій з народження, у 71 – з ризиком порушення розвитку внаслідок перинатальної патології та у 28 здорових дітей – вимірювали зріст. Визначали частоту зустрічальності уповільнення, затримки, прискореного та надмірного росту. У передчасно народжених дітей без перинатальної патології розвиток характеризується уповільненням або затримкою росту на першому році життя із подальшим збільшенням його на другому році життя. У значній частини передчасно народжених дітей з перинатальною патологією та дефіцитом функцій відновлення росту у скорегованому віці 24 місяці не відбувалося. У 2 роки уповільнення росту спостерігалось здебільшого у хлопчиків, якщо вони народжувалися передчасно, хворіли на перинатальну патологію та мали ризики затримки розвитку.

**Ключові слова:** *передчасно народжені діти, ранній вік, зріст.*

Медичне спостереження за вкрай уразливим контингентом дітей – передчасно народженими – включає такі організаційні стандарти, як постійне впровадження новітніх перинатальних технологій, управління захворюваністю та смертністю, потужності лікарняних ресурсів і досвіду [1]. В період раннього дитинства основні проблеми зі станом здоров'я передчасно народжених дітей перш за все стосуються порушень слуху та зору, рахіту та остеопенії, залізодефіцитної анемії, хронічних захворювань легень, неврологічної патології, дитячого церебрального паралічу та порушень фізичного розвитку [2–7].

В австралійському дослідженні продемонстровано порушення фізичного розвитку передчасно народжених дітей: середні значення росту в екстремально недоношених дітей ( $n=166$ ), які народилися у 1991–1992 роках, були менші, ніж у дітей, народжених доношеними ( $n=153$ ), упродовж усіх вікових періодів аж до 18-річного віку: у 18 років середній зріст відхилявся на  $(-0,47 \pm 1,14)$

проти  $(0,26 \pm 0,98)$  Z-бала. Також було показано, що діти з дуже малою масою тіла мають удвічі вищі шанси затримки росту менше 3 перцентилів у двадцятирічному віці, ніж доношені (10 проти 5 %) [8]. Уповільнення росту зареєстровано у 30–67 % дітей з бронхолегеневою дисплазією [9]. Немовлята з бронхолегеневою дисплазією внаслідок тривалого застосування глюкокортикостероїдів демонструють погане зростання [10]. Факторами, які призводять до уповільнення росту, є збільшення витрати енергії, зниження всмоктування жиру, хронічна гіпоксія або субоптимальна оксигенація організму, слабка витривалість годування через низький тиск смоктання та ковтання (потребують додаткового кисню вдома) та ін. [11, 12].

Мета дослідження – визначити динаміку росту у передчасно народжених дітей упродовж двох років життя залежно від стану здоров'я.

**Матеріал і методи.** Спостерігали за розвитком дітей, народжених передчасно, упро-

© І.В. Гордієнко, 2015

довж двох років (до 24 місяців). Усіх обстежених розподілили на групи залежно від дефіциту моторних і когнітивних функцій: I група – 70 дітей з дефіцитом функцій з моменту народження внаслідок перинатальної патології; II – 71 недоношена дитина з перинатальною патологією і ризиком порушення розвитку; III – 28 передчасно народжених практично здорових дітей. Фізичний розвиток оцінювали за результатами вимірювання маси тіла (кг) та росту (см) при народженні, у віці 1, 12 та 24 міс. Окремо для кожної дитини залежно від її статі визначали відповідність росту перцентильному розподілу, будували траєкторії розвитку, які характеризували таким чином: «уповільнення росту» – плоска крива; «затримка росту» – перехід з вищої кривої на нижчу; «прискорений зріст» – з нижчої на вищу; «надмірний зріст» – перетин 2 перцентилів за короткий проміжок часу. Дані, одержані під час вимірювання росту, співставляли з даними перцентильного розподілу їх відповідно до вікових періодів згідно з чатами антропометричних даних (ВООЗ, шкал Fenton, Наказів МОЗ України № 149, № 254) [13–15]. Оскільки чати розвитку в Наказі МОЗ України № 149 передбачені для

доношених дітей, для оцінювання збільшення маси тіла передчасно народжених дітей використовували методу корекції віку. Скорегований вік до 40 місяців хронологічного віку розраховували за формулою

Хронологічний вік (міс) – [(40 тижнів – гестаційний вік) / 4 тижні] [16].

Для порівняння вибірових часток використовували метод кутового перетворення з оцінкою F-критерію. Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

**Результати.** У більшості дітей усіх груп спостережень маса тіла при народженні відповідала перцентильним коридорам 10–90 [хлопчики: I група – 83 %, II – 71 %, III – 83 % ( $p_{I,II}=0,2084$ ;  $p_{I,III}=1,0000$ ;  $p_{II,III}=0,4123$ ); дівчатка: I група – 63 %, II – 73 %, III – 69 % ( $p_{I,II}=0,3695$ ;  $p_{I,III}=0,6863$ ;  $p_{II,III}=0,7631$ )]. Частоту зміни росту у хлопчиків I, II та III груп упродовж 24 місяців скорегованого віку залежно від групи спостереження подано на рис. 1.

Визначено, що затримка росту на першому році життя мала місце майже у половини хлопчиків I групи ( $p=0,0001$ ), кожна п'ята дитина на другому році життя мала уповіль-

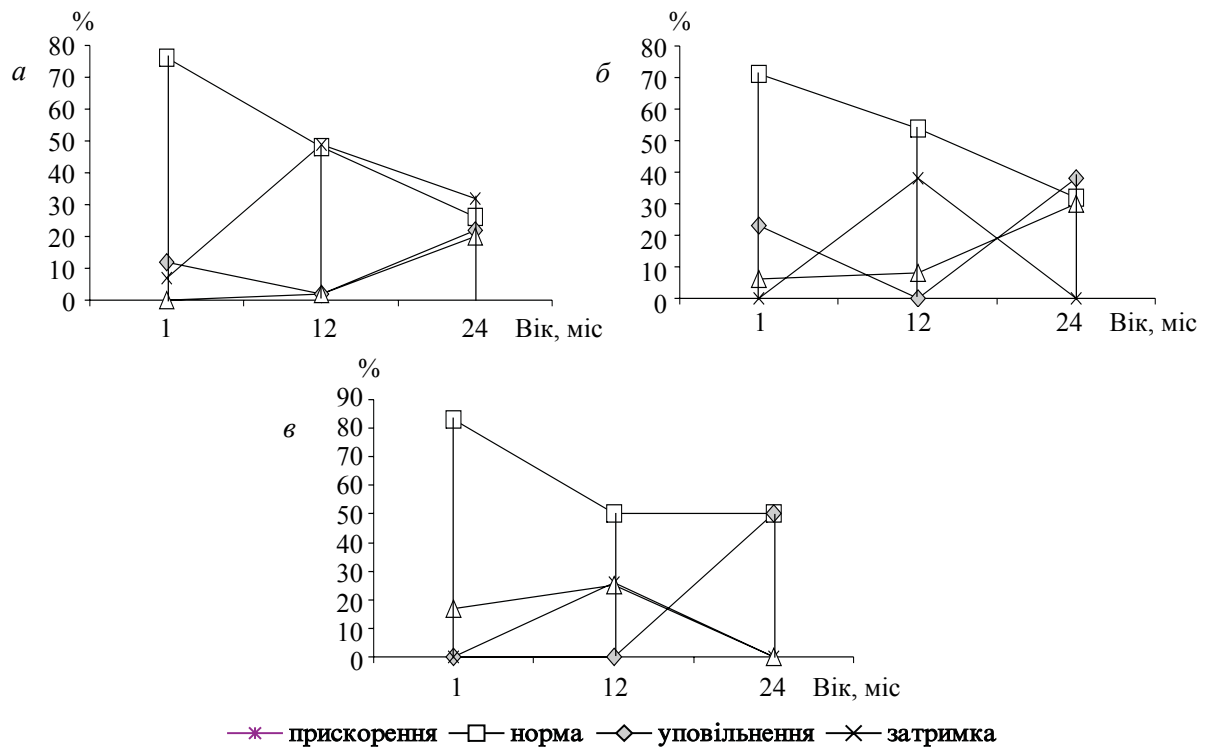


Рис. 1. Динаміка росту хлопчиків упродовж 24 місяців скорегованого віку: а – I група; б – II група; в – III група

нення росту і кожна п'ята – прискорення ( $p=0,0030$ ). Крутий підйом частоти затримки росту спостерігався у віковий період до 12 місяців скорегованого віку. Упродовж дворічного періоду поступово збільшувалась частота зустрічальності уповільнення росту. У хлопчиків II групи частота затримки росту значно збільшувалася лише на першому році життя ( $p=0,0001$ ), на другому році спостерігалась інволюція даного показника, оскільки у них спостерігалось прискорення росту ( $p=0,0001$ ). На другому році життя у кожній третій дитини спостерігалось уповільнення росту ( $p=0,0004$ ). В цілому, траєкторія змін росту у хлопчиків II групи була аналогічною траєкторії змін росту хлопчиків I групи.

Динаміка росту хлопчиків III групи характеризувалась тим, що у кожній четвертій дитини навіть без складної перинатальної патології у перший рік життя спостерігаються уповільнення росту ( $p=0,0549$ ) та його затримка ( $p=0,0549$ ), які «компенсуються» прискореним ростом на другому році життя ( $p=0,0115$ ). Уповільнення та затримка росту на другому році не зареєстровані.

Частоту зміни росту у дівчаток I, II та III груп упродовж 24 місяців скорегованого віку залежно від групи спостереження подано на рис. 2.

У дівчаток I групи спостереження частота зустрічальності як уповільнення росту, так і затримки поступово збільшувалася до 24 місяців скорегованого віку з крутим підйомом на першому році, коли дані показники спостерігалися у кожній четвертій дитини. Варто зазначити, що незначне прискорення росту було лише у 7% дівчаток II групи на другому році життя. Динаміка росту у дівчаток II групи відрізнялася тим, що більш «стабільними» у них були частоти зустрічальності нормального перцентильного розподілу росту ( $p=0,0001$ ). Незначна частка дівчат мала затримку росту на першому році ( $p=0,3519$ ) зі стрімким прискоренням росту на другому році життя ( $p=0,0017$ ). Для дівчаток II групи статистично значущим було збільшення частоти зустрічальності уповільнення росту у перший рік життя ( $p=0,0006$ ).

Характерними для дівчаток III групи траєкторіями зміни росту були затримка ( $p=0,0130$ ) та уповільнення ( $p=0,0528$ ) у перший рік зі значним прискоренням його у другий рік ( $p=0,0067$ ). Незначущими були частки дівчаток із затримкою ( $p=0,4476$ ) та уповільненням ( $p=0,1935$ ) росту у 24 місяці скорегованого віку. Отримані в результаті даного аналізу дані співпадають з даними дослідників з Університету Мінесоти, Міннеаполіс (США) [17].

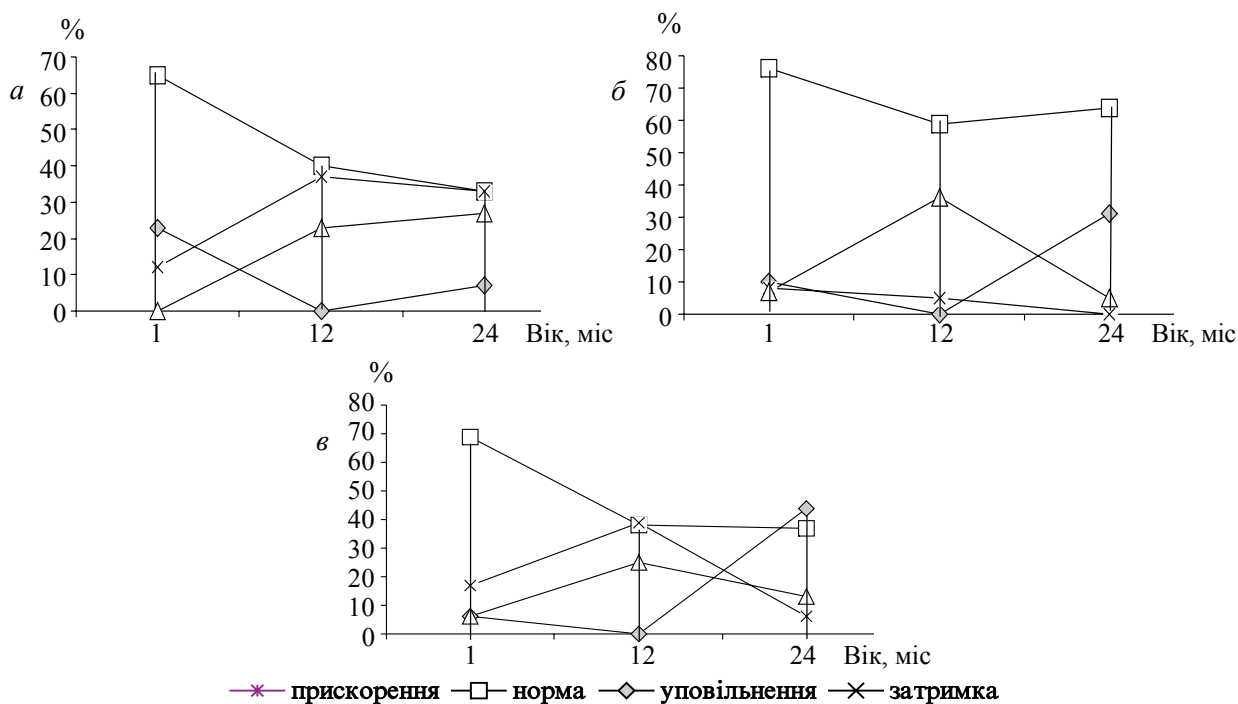


Рис. 2. Динаміка росту дівчаток упродовж 24 місяців скорегованого віку:  
а – I група; б – II група; в – III група



Останнім кроком аналізу стало визначення частоти зустрічальності уповільнення та затримки росту у передчасно народжених дітей у скорегований вік 24 місяці (рис. 3).

### Висновки

У передчасно народжених дітей без перинатальної патології розвиток характеризується уповільненням або затримкою рос-

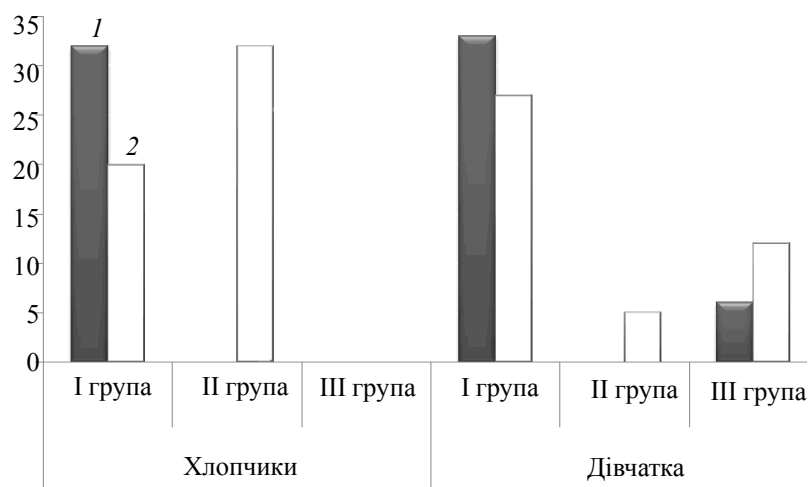


Рис. 3. Частота зустрічальності затримки (1) та уповільнення росту (2) у передчасно народжених дітей у скорегований вік 24 місяці

У 2 роки життя кожний третій хлопчик з I групи спостереження мав затримку росту на відміну від хлопчиків II та III (контрольної) групи ( $p_{I,II}=0,004$ ;  $p_{I,III}=0,0340$ ;  $p_{II,III}=1,000$ ). У хлопчиків I та II групи спостерігалася найбільша частота зустрічальності уповільнення росту ( $p_{I,II}=0,2274$ ;  $p_{I,III}=0,1181$ ;  $p_{II,III}=0,0343$ ). У дівчаток I групи найчастіше зустрічались затримка й уповільнення росту (затримка  $p_{I,II}=0,0003$ ;  $p_{I,III}=0,0460$ ;  $p_{II,III}=0,2689$  та уповільнення  $p_{I,II}=0,0102$ ;  $p_{I,III}=0,2468$ ;  $p_{II,III}=0,3522$  відповідно). У передчасно народжених дітей, які мають перинатальну патологію та ризики порушень розвитку, уповільнення росту у віці 2 роки спостерігається лише у 32 % хлопчиків.

ту на першому році життя із подальшим збільшенням його на другому році життя. У значної частини передчасно народжених дітей з перинатальною патологією та дефіцитом функцій відновлення росту у скорегованому віці 24 місяці не відбувалося. У 2 роки уповільнення росту спостерігалось здебільшого у хлопчиків, якщо вони народжувалися передчасно, хворіли на перинатальну патологію та мали ризики затримки розвитку.

Перспективність дослідження полягає в подальшому визначенні порушень моторних та когнітивних функцій у дітей раннього віку, які народилися передчасно, залежно від темпів зростання.

### Список літератури

1. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants / A. A. Fanaroff, B. J. Stoll, L. L. Wright [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – V. 196. – P. 147.
2. Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study / G. S. Ying, G. E. Quinn, K. C. Wade [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2015. – V. 133. – P. 304.
3. Prediction of retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in a Mexican population of preterm infants / L. C. Zepeda-Romero, A. L. Hard, L. M. Gomez-Ruiz [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2012. – V. 130. – P. 720.
4. Anemia, apnea of prematurity, and blood transfusions / K. Zagol, D. E. Lake, B. Vergales [et al.] // *J. Pediatr.* – 2012. – V. 161. – P. 417.
5. Tudehope D. I. Human milk and the nutritional needs of preterm infants / D. I. Tudehope // *J. Pediatr.* – 2013. – № 162 (v. 3). – P. 17–25.

6. *Procianoy R. S.* Vascular endothelial growth factor/placental growth factor heterodimer levels in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / R. S. Procianoy, C. R. Hentges, R. C. Silveira // *Am. J. Perinatol.* – 2015. – Nov. 3. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26529476>.
7. Regional vulnerability of longitudinal cortical association connectivity: associated with structural network topology alterations in preterm children with cerebral palsy / R. Ceschin, V. K. Lee, V. Schmithorst, A. Panigrahy // *Neuroimage Clin.* – 2015. – № 9. – P. 322–337.
8. *Hack M.* Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants / M. Hack, D. J. Flannery, M. Schluchter [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – V. 346. – P. 149.
9. Lung function outcome at school age in very low birth weight children / S. Cazzato, L. Ridolfi, F. Bernardi [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2013. – V. 48. – P. 830.
10. Encouraging pulmonary outcome for surviving, neurologically intact, extremely premature infants in the postsurfactant era / E. Kaplan, E. Bar-Yishay, D. Prais [et al.] // *Chest.* – 2012. – V. 142. – P. 725.
11. *Denne S. C.* Energy expenditure in infants with pulmonary insufficiency: is there evidence for increased energy needs? / S. C. Denne // *J. Nutr.* – 2001. – V. 131. – P. 935S–937S.
12. Infants with bronchopulmonary dysplasia suckle with weak pressures to maintain breathing during feeding / K. Mizuno, Y. Nishida, M. Taki [et al.] // *Pediatrics.* – 2007. – V. 120. – P. e1035.
13. Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років: Наказ МОЗ України від 20.03.08 № 149. – 54 с.
14. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: Наказ МОЗ України від 27.04.06 № 254. – К., 2006. – 80 с.
15. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant / T. R. Fenton, R. Nasser, M. Eliasziw [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2013. – № 13. – P. 92.
16. Age terminology during the perinatal period // *Pediatrics.* – 2004. – V. 114, № 5. – P. 1362–1364.
17. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two-year neurodevelopment in preterm infants / S. E. Ramel, E. W. Demerath, H. L. Gray [et al.] // *Neonatology.* – 2012. – № 102. – P. 19–24.

**И.В. Гордиенко**

#### **ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И РОСТА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ТЕЧЕНИЕ ДВУХ ЛЕТ ЖИЗНИ**

У 169 недоношенных детей: у 70 детей, имеющих дефицит функций с рождения; у 71 – с риском нарушения развития вследствие перинатальной патологии и у 28 здоровых детей – измеряли рост. Определяли частоту встречаемости замедления, задержки, ускоренного и чрезмерного роста. У недоношенных детей без перинатальной патологии развитие характеризовалось замедлением или задержкой роста на первом году жизни с последующим увеличением его на втором году жизни. У значительной части недоношенных детей с перинатальной патологией и дефицитом функций восстановления роста в скорректированном возрасте 24 месяцев не происходило. В 2 года замедление роста наблюдалось в основном у мальчиков, если они рождались преждевременно, имели перинатальную патологию и риски задержки развития.

**Ключевые слова:** преждевременно рожденные дети, ранний возраст, рост.

**I.V. Gordienko**

#### **RELATIONSHIP OF HEALTH AND GROWTH IN PREMATURE INFANTS WITHIN TWO YEARS OF LIFE**

In 169 premature infants: 70 who from birth had function deficiency, 71 – with perinatal pathology and risks of delay developmental, and 28 preterm healthy child growth measurements were carried out. We determined the frequency of slowdown, delay, rapid and excessive growth. There was slowing growth or growth retardation in the first year of life with a further increase in its second year of life in premature infants without perinatal pathology. A considerable part of premature infants with perinatal pathology and restore functions deficit growth in corrected age of 24 months occurred. In two years of slowing growth mainly observed in boys when they were born prematurely, suffered from perinatal pathology and had the delay's risk.

**Keywords:** prematurely born children, early age, height.

*Поступила 12.10.15*

УДК 616-053.31:649.16+616-085

*Т.В. Куріліна*

*ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ*

## **ОРГАНІЗАЦІЯ РОЗВИВАЮЧОГО ДОГЛЯДУ В УМОВАХ ВІДДІЛЕНЬ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ**

В основі стратегії догляду, що розвиває, лежить концепція пластичності сенсорних систем у періоді раннього онтогенезу. Показано, що при передчасному народженні завжди існує ефект метелика, або сенситивна залежність від початкових умов. Порушення розвитку мозку на ранніх стадіях, що визначається як «траєкторія розвитку під впливом зовнішніх умов», може призвести до розвитку несприятливих коротко- та довготривалих наслідків у розвитку дитини. Для організації розвиваючого догляду запропоновано модель Всесвіту розвиваючого догляду. Визначено п'ять ключових позицій розвиваючого догляду: захист сну, оцінювання болю та стресу, щоденна активність догляду, догляд, орієнтований на родину, забезпечення здорового оточення. Нейропротективні втручання на сучасному етапі представлені методом мати-кенгуру, NIDCAP та програмами раннього втручання, що використовують переваги невральної пластичності, найбільш вираженої до 24 місяців скорегованого віку. Організація розвиваючого догляду має надзвичайний потенціал для покращання якості життя та наслідків для недоношених дітей.

**Ключові слова:** *пластичність головного мозку, ефект метелика, недоношена дитина, розвиваючий догляд, нейропротективні стратегії.*

Добре відомий факт, що оточення неонатальних відділень інтенсивної терапії позбавляє передчасно народжених та хворих доношених новонароджених нормальної стимуляції [1].

Ще у 1860 році Florence Nightingale, сестра милосердя та громадський діяч Великої Британії, видала книгу, що була переведена у 1905 році у Санкт-Петербурзі під назвою «Як треба доглядати за хворими». Вперше з точки зору медичного працівника було підкреслено, що розвиваючий догляд є основним у науці про виходжування новонароджених.

Незважаючи на те, що практика та інтерпретація розвиваючого догляду можуть широко розрізнятися у відділеннях та країнах, метою його є забезпечення оточення структурованого догляду, який підтримує, стимулює та проводить розвиток недоношених або хворих новонароджених. Розвиваючий догляд визнає фізичну, психологічну та емоційну уразливість новонароджених дітей і їхніх родин та фокусується на мінімізації потенційних

коротко- і довготривалих ускладнень, що асоціюються з перебуванням у відділеннях такої орієнтації [2–4].

Розвиток системи розвиваючого догляду заснований на концепції пластичності нейронних систем дитини, які здатні реорганізувати власні сенсорно-перцептивні системи, а варіації материнського догляду можуть сприяти синаптогенезу, навчанню та пам'яті через вплив на експресію нейропептидних рецепторів [5–7]. Після народження у недоношених дітей, незважаючи на незрілість мозкових структур, починається лавиноподібний процес синаптогенезу та міграції нейронів [8]. Але у подальшому початкова синаптична надпродукція змінюється на редукцію. Що служить механізмом відбору нейронів? Мозок зберігає тільки ті засоби, що потрібні для обробки інформації, яка реально надходить, а якщо такої інформації немає і обробляти нічого, то прилад зникає.

Фундаментальними працями Michael M. Merzenich, а також дослідженнями David H.

© Т.В. Куріліна, 2015

Hubel и Torsten N. Wiesel у 60–70-ті роки XIX сторіччя було відкрите існування «критичного періоду» для розвитку повноцінного зору між третім та восьмим тижнями життя. За відкриття у галузі нейрофізіології (критичні періоди та формування карт мозку) у 1981 році вчені отримали Нобелівську премію. При наступному стрімкому розвитку нейрофізіології встановлено, що стимуляція зовні необхідна для розвитку інших систем мозку і у кожній нейронній системі є власний критичний період або часовий інтервал, протягом якого вона відрізняється найбільшою пластичністю та сприйнятливістю до факторів навколишнього середовища [9, 10].

Так виникла нова концепція – неодарвінізм, або теорія розвитку, що не має відношення до генної мутації, але призводить до появи нових біологічних структур у людини. Сьогодні основною є ідея, що мозок є центральним органом стресу у зв'язку з тим, що саме він регулює та структурно і функціонально впливає на більшість систем [11]. Відповідно до визначення «алостаз», або «алостатичне перевантаження» розвилася концепція біологічного збереження, а саме тих впливів раннього життя, які «get under the skin» (тих, що зачіпають за живе) та збільшують кумулятивні аспекти пролонгованого стресу та образу життя [12, 13].

У межах розвитку концепції нейропластичності мозку, що розвивається, була розвинута теорія ефекту метелика, або ефекту розповсюдження – сенситивної залежності від початкових умов [14]. З одного боку, мозок дитини є нелінійною динамічною системою, зміни у якій не завжди точні і прогнозовані, а маленькі впливи можуть призвести до значних коливань наслідків. З іншого боку, доведено, що розвиток людського мозку – конструктивний процес, у якому стан мозку на одній, більш ранній стадії допомагає накопичити досвід, необхідний для досягнення наступних стадій. Порушення розвитку мозку на ранніх стадіях, що визначається як «траєкторія розвитку», може призвести до появи значної атипової взаємодії із соціальним та фізичним оточенням [15, 16].

Ще у 1912 році Charles Sherrington та J. Graham Brown встановили, що стимуляція однієї точки рухової кори головного мозку

може змусити тварину зігнути ногу в один час, а випрямити – в інший. Але вже у 1923 році Karl Spencer Lashley довів, що рухи, які викликаються цим імпульсом, часто змінюються. Знаменитий теоретик з Гарвардського університету Edwin G. Boring пояснив цей феномен так: «Складена сьогодні карта завтра буде вже недійсною» [17].

Під час подальших експериментів Michael M. Merzenich довів, що реакція мозку на яке-небудь ураження може виражатися не тільки у рості нових нейронних гілок посеред власного маленького сектора, а й у реорганізації, що відбувається на межах дуже великих секторів не тільки у ранньому віці, а і протягом дорослого життя [18, 19].

Мозок дитини відрізняється підвищеною пластичністю, особливо під час та після нейрональної міграції, коли відбувається формування синапсів. Синаптогенез найбільш активно перебігає у плодовому, грудному періодах і у ранньому дитинстві. Пластичність мозку може реалізовуватися на різних рівнях: фізіологічному (вивільнення великої кількості нейротрансмітерів для компенсування клітинної смерті), анатомічному (подовження існуючих аксонів у вільний від померлих аксонів простір) та метаболічному (здатність мозку вирощувати капіляри у ділянки, які підходять для нових функцій) [20]. Існує також другий спосіб збільшення кількості нейронів – подовження життя існуючих клітин. Навчання використанню подібних іграшок, м'ячів, ляльок не приводить до появи нових нейронів, але дозволяє подовжити життя нейронів відповідної ділянки [4].

Різниця між пластичністю мозку у сенситивний/критичний період та пластичністю мозку дорослої людини полягає у тому, що у критичний період карти мозку можуть бути змінені через простий вплив з боку зовнішнього середовища тільки завдяки тому, що механізм навчання постійно включений.

Пластичність нашого мозку забезпечується не тільки і не стільки анатомічними програмами нейронних систем. Важливу роль відіграє BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – нейротропний фактор мозку, нейротрофін, що закріплює зв'язки між нейронами та допомагає поєднати їх разом, щоб забезпечити їх сумісну активацію у майбутньому.

BDNF також сприяє росту тонкої жирової оболонки навколо кожного нейрона, яка прискорює передачу електричних сигналів [21].

Протягом сенситивного періоду BDNF активує базальне ядро – ту частину нашого мозку, яка дозволяє фокусувати увагу і підтримує її в активованому стані протягом всього критичного періоду. Базальне ядро та систему уваги називають «моделюючою системою управління пластичністю» – нейрохімічною системою, яка при активації переводить мозок у стан граничної пластичності. Коли BDNF не виробляється у достатній кількості, базальне ядро виключається та закінчує період навчання, яке не потребує зусиль [22].

Саме дослідження ролі критичних періодів у розвитку мозку та BDNF допомогли встановити механізми, що пояснюють, яким чином безліч різних проблем при виходженні передчасно народжених та хворих новонароджених може стати ініціюючою частиною такого феномена, як аутизм. Доведено, що протягом критичного періоду деякі ситуації перезбуджують нейрони дітей, генетично схильних до аутизму. Це призводить до масштабного, передчасного вивільнення BDNF. Замість закріплення важливих зв'язків відбувається фіксація всіх сполучень та передчасне завершення критичного періоду, а дитина лишається з великою кількістю недиференційованих карт мозку. Створення умов розвиваючого догляду та впровадження у щоденну клінічну практику програм із захисту мозку та розвитку дитини сприяє стабілізації продукції нейротрофічного фактора, знижує виснаженість базальних гангліїв та покращує наслідки для розвитку передчасно народженого або хворого немовляти [23].

У 2007 році S. Gibbins зі співавт. була запропонована модель Всесвіту розвиваючого догляду, яка являє пацієнт-центрований догляд, графічно зображуючий дитину у центрі всесвіту медичного супроводу [24].

Дитина в цій моделі представлена як динамічний організм, що складається із внутрішніх фізіологічних систем, які знаходяться під впливом необхідних циклів сон – активність, та зовнішніх просторів (планетарне кільце). Порушення фізіологічних орбіт диктують необхідність медичного втручання та виходження.

Доступ до внутрішніх систем організму відбувається вздовж усіх просторів догляду. Родина навмисно розташована максимально близько до дитини-пацієнта, що підкреслює її головну роль у лікарняному досвіді дитини та створює візуальне нагадування клініцистам про ці відношення. Персонал розташований на захисній орбіті навколо діади дитина – родина. Вдалині за персоналом іде простір, що включає фізичні, людські та організаційні елементи, які входять у сферу медичного супроводу.

Всесвіт як цілісна структура розміщується у освітньому середовищі, яке заповнює та поєднує індивідуальні складові. В цій моделі освіта показується Чумацьким шляхом, що складається з безлічі компонентів (дидактика, інтерактивність, експериментальне навчання та ін.), які проходять через всі кордони Всесвіту, як димний шлейф.

Незважаючи на наявність протоколів/стандартів ведення окремих медичних станів, ключові заходи розвиваючого догляду фокусуються на діях, які не залежать від статусу хвороби, але тим не менше есенціальні для забезпечення здорового росту і розвитку дитини [25].

Визначено п'ять ключових позицій, які являють перші кроки у впровадженні доказового розвиваючого догляду:

- захист сну;
- оцінка та ведення болю та стресу;
- щоденна активність (позиція, харчування, догляд за шкірою);
- догляд, орієнтований на родину;
- забезпечення здорового оточення [26].

Кожна ключова позиція представляє організаційний комплекс діяльності, заснований на єдиних потребах дитини та родини в контексті моделі Всесвіту розвиваючого догляду.

Захист сну є найбільш важливим завданням, яке визначає поведінку людини протягом всього життя. Тільки з урахуванням фізичної, поведінкової та емоційної готовності до взаємодії заходи з догляду минають без ушкоджуючого ефекту.

Неонатальний біль є широко дослідженою темою. До недавнього часу вважалося, що новонароджена дитина не відчуває болю, тому не потребує оцінки її рівня та полег-

шення. Однак дослідженнями встановлено, що новонароджені відчувають, сприймають та пам'ятають біль. Регулярне оцінювання болю за відповідними шкалами повинно проводитися при знаходженні дитини на штучній вентиляції легень, при проведенні втручань, при хірургічній патології. До больових реакцій, які повинні документуватися та корегуватися, відносять зміну частоти серцевих скорочень, рівня оксигенації, артеріального тиску та частоти дихання, фаціальні гримаси, високотональний, пронизливий крик, підгинання або відсмикування ніг, ригідність рук та ніг, раптова в'ялість/слабкість кінцівок, блювота, зміни кольору шкіри, поява мармуровості [27]. Безумовно, анальгетики повинні призначатися до полегшення болю, особливо при пункційних та хірургічних втручаннях, вентиляції легень. Але існує ряд заходів, що сприяють зменшенню частоти знеболюючих препаратів: адекватний догляд (виключити надмірне плекання, все втручання проводити під час активності дитини), позиційне сповивання, нутритивне харчування, призначення сахарози/декстрази (підвищує больову межу у мозку, зменшує поведінкові та фізіологічні показники болю).

Щоденний догляд як ключова складова розвиваючого догляду не тільки спрямований на забезпечення відповідної позиційної (постуральної) підтримки ротягом перебування дитини у стаціонарі, а й моделює навички батьків у відношенні позиції дитини вдома [28, 29]. Для контролю позиції дитини використовують спеціальні шкали її оцінювання.

У межах цієї складової також акцентують увагу на використанні нутритивного харчування, задоволенні потреб дитини при годуванні, які оцінюються за його готовністю до харчування, навчанні батьків технікам вигодовування та підтримці грудного вигодовування [30]. Важливою часткою щоденного догляду є догляд за шкірою з упродовженням практик, що захищають чутливу шкіру, особливо при передчасному народженні.

Догляд, спрямований на родину, догмат, що визначає можливість необмеженого доступу батьків до дитини, з постійним оцінюванням їх емоційного та фізичного бла-

гополуччя, розвитком їх компетентності та впевненості при виходжуванні дитини. Відповідно до міжнародних стандартів, родина повинна бути забезпечена всіма необхідними їй інформаційними ресурсами та підтримкою, які можуть знадобитися під час коротко- та довготривалого догляду за дитиною, прийняття рішень і виконання батьківських обов'язків [31].

Риси, притаманні здоровому оточенню, включають фізичні, людські та організаційні елементи для безпечного та здорового перебування дитини у стаціонарі. Критерії включають вимірювання та підтримку рекомендованих рівнів звуку, світла та забезпечення фізичної та звукової приватності родини, документації доказової практики, процедур і ресурсів для підтримки здорового оточення весь час перебування дитини у лікарні.

Зовнішнє світло регулюється та вимірюється для кожної дитини відповідно до режимів функціонування та стандартів (удень не більше 184 люксів, уночі 34 люкси, за необхідності освітлення місця маніпуляцій – не більше 741 люкса). За рекомендаціями ААР, стандарти шуму становлять: не більше 8 годин у день 90 дБ; не більше 4 годин у день 95 дБ; не більше 2 годин удень 100 дБ; не надавати шуму 115 дБ або не здійснювати імпульсний шум більше 140 дБ [32, 33].

Нейропротективні заходи на сучасному етапі представлені програмами раннього втручання – стратегіями, що використовують переваги невральної пластичності, найбільш вираженої до 15–24 місяців скорегованого віку. Втручання включають NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program), аудиторно-тактильно-візуально-вестибулярну інтервенцію, контакт шкіра-до-шкіри (метод мати-кенгуру), індивідуальну програму раннього втручання [34–36]. Більшість втручань спрямовано на підтримку моторної організації як первинно закладеної по відношенню до наступних стадій розвитку [15]. Для доношених дітей, які перенесли тяжку гіпоксію, пологову травму, як первинне нейропротективне втручання використовують церебральну гіпотермію [34].

Всі інтервенції розвиваючого догляду потребують ресурсів для відповідного навчання персоналу, збільшення типу штату, облад-

нання, що визначає достатню тяжкість для впровадження в інтенсивній неонатології. Жодну з цих інтервенцій не впроваджено в рутинну роботу інтенсivistів. Навіть метод мати-кенгуру, який не потребує коштовного обладнання, не впроваджений у широку практику через упевненість персоналу у необхідності додаткового часу та місця для проведення методу.

Однією з найбільш розвинутих у світі системою розвиваючого догляду, який базується на розумінні дійсного рівня функціонування дитини, порогів його стабільності у ієрархічно розвинутих підсистемах, є метод NIDCAP. Основним постулатом методу є те, що дезорганізація нервової системи може бути ідентифікована шляхом динамічного спостереження за поведінкою дитини [4, 37].

У 2001 році була створена Міжнародна федерація NIDCAP – непрофесійна організація, що сприяє сертифікації та дисемінації методу. Діяльність Федерації спрямована на максимальну оптимізацію розвитку передчасно народжених дітей завдяки високоякісному навчанню та тренінгу персоналу та батьків зі створення найбільш безпечного розвиваючого оточення [38]. Метою методу NIDCAP є мінімізація невідповідності між очікуваннями незрілого мозку та перестимулюючим оточенням. У випадку інтерференції з передчасним народженням невідповідність очікувань та дійсного досвіду викликає порушення орієнтації (розбалансованість), яка може дорого коштувати подальшому розвитку дитини [39].

Програма оцінювання базується на обстеженні індивідуальної поведінки дитини, сигнали якої є підставою для адаптації всіх аспектів догляду. Оцінювання стану новонародженого проводиться по таких блоках:

- автономна система (частота дихання, частота серцевих скорочень, рисунок шкіри/колір, температура, тремтіння/здригання);
- моторна система (м'язовий тонус, положення, моделі рухів);
- системи організації стану (стійкість до впливу, моделі сну, настороженість та амплітуда відповіді, швидкість повернення на початковий рівень, крик);
- увага/взаємодія (участь у діях та відповідь на оточення, що оцінюється за Вга-

selton neonatal behavioral assessment scales (BNBAS));

- системи саморегулювання (баланс функціональних систем, зусилля для стабілізації та їх успішність) [40].

Цей огляд використовується для створення та впровадження плану догляду для кожної дитини, спрямованого на такі складові, як світло, рівень шуму, положення, дотики та час інтервенції.

Методом, що сприяє створенню розвиваючого оточення, є метод мати-кенгуру [41]. Вперше метод був описаний та представлений медичній спільноті у 1978 році педіатрами Колумбійського інституту матері та дитини Едгаром Реєм Санабрія та Гектором Мартинесом. Сьогодні більше 47 країн світу практикують метод мати-кенгуру у рутинній неонатальній практиці. У багатьох країнах метод став стандартом надання медичної допомоги передчасно народженим та новонародженим з низькою масою тіла саме завдяки його позитивному впливу на коротко- та довготривалі наслідки для цієї когорти немовлят.

Метод мати-кенгуру визначається як ранній, тривалий або постійний контакт шкіра-до-шкіри між матір'ю (або тим, хто може її замінити) та її дитиною у лікарні або після виписування мінімум до 40 тижнів скорегованого віку, з виключно грудним вигодовуванням (в ідеалі) та відповідним катанестичним спостереженням [41–43]. В Україні основні положення методу мати-кенгуру представлені у Протоколі медичного догляду за новонародженою дитиною з низькою масою тіла при народженні (Наказ МОЗ України від 29.08.06 № 584).

За довгий час існування методу накопичено достатньо доказів його ефективності при виходжуванні передчасно народжених дітей [41–44]. Розрізняють п'ять основних категорій ефектів застосування методу при виходжуванні дітей з малою масою тіла:

- фізіологічні (покращання стану дітей внаслідок впливу на кардіо-респіраторну та гормонально-метаболічну адаптацію, температурний гомеостаз, імунологічний статус зі зменшенням інфекційних ускладнень та ін.);
- поведінкові (формування більш зрілої моделі сну, знеболуючий ефект, розвиток моделі харчування та ін.);

• нутритивні (більш оптимальний розвиток лактації, підвищення частоти та тривалості ексклюзивно грудного вигодовування);

психосоціальні (тісне інтерактивне спілкування матері та дитини, зниження психопатологічних ефектів, створення розвиваючого оточення з формуванням природної поведінки);

нервово-психічні (покращання загального, ментального та рухового розвитку).

Таким чином, для покращання коротко- та довготривалих наслідків для новонарод-

жених – випускників відділень інтенсивної терапії існує резервний шлях, оснований на концепції пластичності мозку у критичні періоди та ефекті метелика. Для організації розвиваючого догляду в умовах високотехнологічного оточення необхідно прийняти загальні положення глобальних наукових принципів, що стосуються догляду передчасно народжених та хворих новонароджених, та надати цьому першочергове значення у зв'язку з надзвичайно великим потенціалом для покращання якості життя та наслідків для немовлят.

### Список літератури

1. *Saigal S.* Measurement of quality of life of survivors of neonatal intensive care: critique and implications / S. Saigal, J. Tyson // *Semin Perinatol.* – 2008. – V. 32 (1). – PP. 59–66.
2. Patterns of altered neurobehavior in preterm infants within the neonatal intensive care unit / R. G. Pineda, T. H. Tjoeng, C. Vavasseur [et al.] // *J. Pediatr.* – 2013. – V. 162 (3). – P. 470–476.
3. *Johnson M. H.* Functional brain development in infants: Elements of an interactive specialization framework / M. H. Johnson // *Child Development.* – 2000. – V. 71 (1). – P. 75–81.
4. Evidence-based practice in nursing and healthcare: a guide to best practice / B. M. Melnyk, E. Fineout-Overholt. – 2010. – 624 p.
5. Effect of therapeutic touch on brain activation of preterm infants in response to sensory punctate stimulus: a near-infrared spectroscopy-based study / N. Honda, Sh. Ohgi, N. Wada [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* – Ed. – 2013. – V. 98 (3). – P. 244–248.
6. *Merot Y.* Molecular mechanisms of projection neuron production and maturation in the developing cerebral cortex / Y. Merot, S. Retaux, J. Tsen Heng // *Seminars in Cell & Developmental Biology.* – 2009. – V. 20. – P. 726.
7. *O'Leary D.* Patterning centers, regulatory genes and extrinsic mechanisms controlling arealization of the neocortex / D. O'Leary, Y. Nakagawa // *Current Opinion in Neurobiology.* – 2002. – V. 12 (1). – P. 14–25.
8. *De Kieviet J. F.* Brain development of very preterm and very low birth weight children in childhood and adolescence: meta-analysis / J. F. De Kieviet // *Dev. Med. Chil. Neurol.* – 2012. – V. 54 (4). – P. 313–332.
9. *Hubel D.* Exploration of the primary visual cortex, 1958–1978 (Nobel lecture) / D. Hubel // *Nature.* – 1982. – V. 299. – P. 515–524.
10. *Wiesel T.* Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in cat's lateral geniculate body / T. Wiesel, D. Hubel // *J. Neuroscience.* – 1963. – V. 26. – P. 978–993.
11. *Merzenich M.* Cortical plasticity contributing to child development / M.M. Merzenich // *Mechanisms in cognitive development. Behavioral and neural perspectives* / ed. by J. McClelland, R.S. Siegler. – Mahwah: Erlbaum, 2001. – P. 67–96.
12. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events / A. Okerefor, J. Allsop, S. Counsell // *Pediatrics.* – 2008. – V. 121 (5). – P. 906–914.
13. Sensitivity to perturbations in vivo implies high noise and suggests rate coding in cortex / M. London, A. Roth, L. Beeren [et al.] // *Nature.* – 2010. – V. 466 (7302). – P. 123–127.
14. *Czaja K.* The neural butterfly effect / K. Czaja // *Neural. Regen. Res.* – 2012. – V. 7 (14). – P. 1045–1046.
15. *Alan H.* Risk of Sensory Deprivation in the Neonatal Intensive Care Unit / H. Alan // *J. Pediatrics.* – 2014. – V. 164, iss. 6. – P. 1265–1267.
16. *Twardosz S.* Effects of experience on the brain: the role of neuroscience in early development and education / S. Twardosz // *Early Educ. & Dev.* – 2012. – V. 23, № 1. – P. 96–119.



17. *Buonomano D. V.* Cortical plasticity: from synapses to maps / D. V. Buonomano, M. M. Merzenich // *Annu. Rev. Neurosc.* – 1998. – V. 21. – P. 149–186.
18. *Bruno R.* The fantastic plastic brain / R. Bruno, M. Merzenich, R. Nudo // *Adv. Mind. Body Med.* – 2012. – V. 26 (2). – P. 30–35.
19. *Merzenich M. M.* Neuroplasticity: introduction // M. Merzenich, M. Nahum, T. Van Vleet // *Progress in Brain Research.* – 2013. – V. 207. – XXI–XXVI. – doi: 10.1016/B978-0-444-63327-9.10000-1.
20. *Froemke R. C.* A synaptic memory trace for cortical receptive field plasticity / R. C. Froemke, M. M. Merzenich, C. E. Schreiner // *Nature.* – 2007. – V. 450 (7168). – P. 425–429.
21. *Binder D. K.* Brain-derived neurotrophic factor / D. K. Binder, H. E. Scharfman // *Grows Factors.* – 2004. – V. 22 (3). – P. 123–131.
22. *Kilgard M. P.* Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity / M. P. Kilgard, M. M. Merzenich // *Science.* – 1998. – V. 279 (5357). – P. 1714–1718.
23. *Rubenstein J. L.* Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems / J. L. Rubenstein, M. M. Merzenich // *Genes Brain Behav.* – 2003. – V. 2 (5). – P. 255–267.
24. The universe of developmental care: a new conceptual model for application in the neonatal intensive care unit / S. Gibbins, S. Hoath, M. Coughlin // *Advances in Neonatal Care.* – 2008. – V. 8 (3). – P. 141–147.
25. Alterations in brain structure and neurodevelopmental outcome in preterm infants hospitalized in different neonatal intensive care unit environments / R. G. Pineda, J. Neil, D. Dierker // *J. Pediatrics.* – 2014. – V. 164, iss. 1. – P. 52–60.
26. *Coughlin M.* Core measures for developmentally supportive care in neonatal intensive care units: theory, precedence and practice / M. Coughlin, S. Gibbins, S. Hoath // *J. Advanced Nursing.* – 2009. – V. 65 (10). – P. 2239–2248.
27. *Valeri B. O.* Pain in preterm infants: effects of sex, gestational age and neonatal illness severity / B. O. Valeri, M. B. Linhares // *Psychol. Neuroscience.* – 2012. – V. 1. – P. 11–19.
28. *Spilker A.* The effectiveness of a standardized positioning tools and bedside education on the developmental positioning proficiency of NICU nurses / A. Spilker. – 2015. – 106 p.
29. Neonatal nurses' and therapists' perceptions of positioning for preterm infants in the neonatal intensive care unit / C. Zarem, T. Crapnell, L. Tiltges [et al.] // *Neonatal Netw.* – 2013. – V. 32 (2). – P. 110–116.
30. *Green Z.* Effects of oral stimulation for oral feeding in preterm infants/ Z. Green, M. Walsh, C. O'Donnell // *Coch. Libr.* – 2012. – CD009720. doi:10.1002/14651858.
31. *Altimier L.* The wee care neuroprotective NICU program (Wee Care): the effect of a comprehensive developmental care training program on seven neuroprotective core measures for family-centered developmental care of premature neonates / L. Altimier, C. Kenner, K. Damus // *Newborn and Infant Nursing Reviews.* – 2015. – V. 15, iss. 1. – P. 6–16.
32. *White R. D.* Recommended standards for newborn ICU design (8th ed.) / R. D. White, J. A. Smith, M. M. Shepley // *J. Perinatol.* – 2013. – V. 33. – P. 2–16.
33. *Mc Mahon E.* Auditory brain development in premature infants: the importance of early experience / E. McMahon, P. Wintermark, A. Lahav // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2012. – V. 1252. – P. 17–24.
34. *Phillips R. M.* Neuroprotection of the Neonate (NICU) / R. M. Phillips // *Newborn and Infant Nursing Reviews.* – 2015. – V. 15, iss. 3. – P. 80–81.
35. Effects of the newborn individualized developmental care and assessment program (nidcap) at age eight years / G. B. McAnulty, F. H. Duffy, S. C. Butler [et al.] // *Clinical Pediatrics.* – 2010. – V. 49. – P. 258–270.
36. *Van den Berg K.* Individualized developmental care for high risk newborns in the NICU / K. Van den Berg // *Early Human Development.* – 2007. – V. 83 (7). – P. 433–442.
37. *Als H.* Program guide: newborn individualized developmental care and assessment program (NIDCAP) : an education and training program for health care professionals. – 2013. – 66 p.

38. *Westrup B.* NIDCAP: family-centred developmentally supportive care. Newborn individualized developmental care and assessment program / B. Westrup // *Neoreviews*. – 2005. – V. 6, iss. 3. – P. 115–122.
39. Nurturing brain plasticity: impact of environmental enrichment / L. Baroncelli, C. Braschi, M. Spolidoro [et al.] // *Cell death and differentiation*. – 2010. – V. 17. – P. 1092–1103.
40. *Ohlsson A.* NIDCAP: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials / A. Ohlsson, S. E. Jacobs // *Pediatrics*. – 2013. – V. 131 (3). – P. 881–893.
41. World Health Organization. Kangaroo mother care: a practical guide. – Geneva: WHO, Department of Reproductive Health and Research, 2003. – 48 p.
42. State of the art and recommendations: Kangaroo mother care: application in a high-tech environment / K. H. Nyqvist, C. G. Anderson, N. Bergman [et al.] // *Acta Paediatr*. – 2010. – V. 99. – P. 812–819.
43. *Ludington-Hoe S. M.* National evidence-based guidelines for Kangaroo Care with preterm infants > 30 weeks postmenstrual age // S. M. Ludington-Hoe, K. Morgan, A. Abouelfetoh // *Adv. Neonatal. Care*. – 2008. – V. 8 (suppl. 3). – P. 3–23.
44. *Conde-Agudelo A.* Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants // A. Conde-Agudelo, J. M. Belizan, J. Diaz-Rossello // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – Iss. 3. – CD002771. doi:10.1002/14651858.CD002771.pub.2.

***T.V. Курилина***

#### **ОРГАНИЗАЦИЯ РАЗВИВАЮЩЕГО УХОДА В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ**

В основе стратегии развивающего ухода лежит концепция пластичности сенсорных систем в периоде раннего онтогенеза. Показано, что при преждевременном рождении всегда существует эффект бабочки, или чувствительная зависимость от первоначальных условий. Нарушение развития мозга на ранних стадиях, называемое «траекторией развития под влиянием внешних условий», может привести к развитию неблагоприятных коротко- и долгосрочных последствий в развитии ребенка. Для организации развивающего ухода предложена модель Вселенной развивающего ухода. Определены пять ключевых позиций развивающего ухода: защита сна, оценка боли и стресса, ежедневная активность ухода, уход, ориентированный на семью, обеспечение здорового окружения. Нейропротективные вмешательства на современном этапе представлены методом мама-кенгуру, NIDCAP и программами раннего вмешательства, использующими преимущества невральности пластичности, наиболее выраженной до 24 месяцев скорректированного возраста. Организация развивающего ухода имеет огромный потенциал по улучшению качества жизни и последствий для недоношенных детей.

**Ключевые слова:** *пластичность головного мозга, эффект мотылька, недоношенный ребенок, развивающий уход, нейропротективные стратегии.*

***T.V. Kurilina***

#### **THE ORGANIZATION OF DEVELOPMENTAL CARE IN NEONATAL INTENSIVE CARE UNITS**

The conception of plasticity of sensor system during early ontogenesis is in base of strategy of developmental care. It is shown, that the butterfly effect or sensitive dependence from primary conditions always exists of preterm delivery. The violation of brain development on early stages which is called «trajectory of development under of influence of external condition» can lead to development of unfavorable short-term and long-term consequences in advance of child. The model of Universe of developmental care is proposed for organization of developmental care. Five core position of developmental care are defined: sleep protection, management of pain/stress, nursing activity, family-centered care, healthy environment. Neuroprotective interventions on modern stage are presented by kangaroo-mother method, NIDCAP (neonatal individualizing developmental care & assessment program) and program of early intervention which take advantages of neural plasticity more expressed before 24 month of corrected age. Organization of developmental care has huge potential for improvement of life quality and consequences for preterm infants.

**Keywords:** *brain plasticity, butterfly effect, preterm infant, developmental care, neuroprotective strategy.*

*Поступила 16.10.15*

УДК 618.36-008.64-073.432.19-037-084:616-053.1/3

*И.Н. Сафонова*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

### **ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНЫХ ДОППЛЕРОВСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА**

Проведено обсервационное проспективное когортное исследование перинатальных исходов 407 плодов, в том числе 107 плодов с интермиттирующими аномальными доплерограммами артерий пуповины. Определена значимость различных типов доплеровских нарушений и артериальной гипертензии беременной в прогнозировании перинатального риска. Установлено, что при интермиттирующих доплеровских нарушениях артерии пуповины артериальная гипертензия беременных увеличивала риск неблагоприятного перинатального результата в 2,1 раза (1,6–2,4 при CI 95 %).

**Ключевые слова:** беременность, ультразвуковое исследование, доплер, перинатальный результат.

Задержка роста плода (ЗРП) – это несоответствие фетометрических параметров гестационному сроку [1–3]. За счет плацентарных нарушений при ЗРП плод не достигает размеров, детерминированных его конституциональным потенциалом роста [1]. Поскольку на антенатальном этапе плод испытывает негативное воздействие метаболической и транспортной плацентарной дисфункции, ЗРП является фактором высокого риска перинатальных осложнений [4–6].

Признаком истинной ЗРП является аномально низкая масса плода на фоне материнской патологии и аномальных доплерограмм сосудов фетоплацентарной системы. Новорожденные с истинной ЗРП отличаются от здоровых новорожденных, маловесных для гестационного срока (МГС), более высокой частотой неонатальных осложнений [1, 2].

При беременности высокого перинатального риска важнейшее клиническое значение имеет доплерометрическая оценка фетоплацентарной гемодинамики. По данным систематических обзоров с мета-анализом, применение доплерометрии артерии пуповины снижает показатели перинатальной смертности [7], а при ЗРП – уменьшает число индуцированных родов и снижает риск антенатальных потерь [8, 9].

© И.Н. Сафонова, 2015

При ультразвуковых (УЗ) мониторингах беременности высокого риска для адекватного прогнозирования перинатального результата имеет значение определение типа нарушения плодово-плацентарной гемодинамики [10].

Различают несколько вариантов аномальных доплерограмм артерии пуповины (рис. 1). Высокорезистентный кровоток характеризуется возрастанием индексов сосудистого сопротивления выше 95-го перцентиля референсных значений для соответствующего срока гестации. Постоянный нулевой диастолический кровоток и постоянный реверсный диастолический кровоток характеризуются потерей диастолического компонента кровотока и появлением обратной диастолической волны. Непостоянный (интермиттирующий) нулевой диастолический кровоток – тип кровотока, при котором регистрируются циклы с нормальным (положительным) диастолическим компонентом кровотока, чередующиеся с аномальными (нулевыми или реверсными) значениями диастолической скорости [10, 11].

Установлено, что регистрация постоянного нулевого диастолического кровотока артерии пуповины имеет высокую

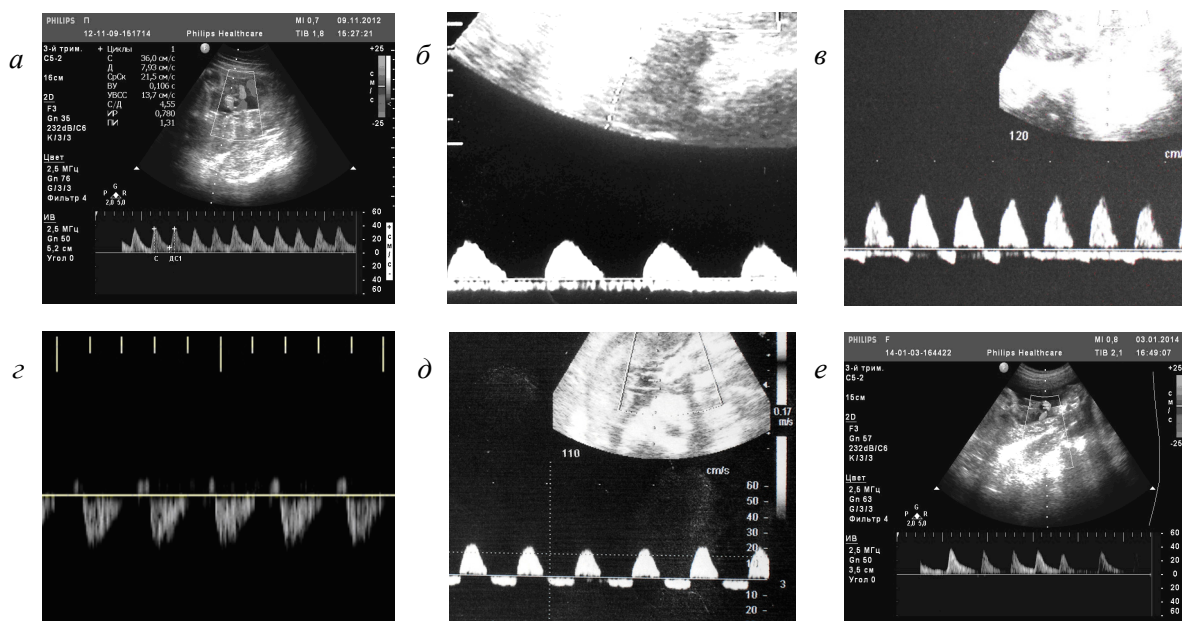


Рис. 1. Различные типы аномальных доплерограмм артерии пуповины: высокорезистентный кровоток (а); кровоток со стойким отсутствием диастолической скорости (б); кровоток с эпизодами обратной (реверсной) диастолической скорости (в); постоянный реверсный диастолический кровоток (г, д); непостоянный (интермиттирующий) нулевой диастолический кровоток артерии пуповины (е)

чувствительность, специфичность и позитивную предиктивную ценность в диагностике дистресса плода, особенно при ЗРП [12]. Постоянный реверсный диастолический кровоток артерии пуповины – фактор наиболее неблагоприятного клинического прогноза для плода, сопряженный с крайне высоким риском его антенатальной гибели [1]. При регистрации интермиттирующего нулевого диастолического кровотока интерпретация данных и оценка степени перинатального риска всегда значительно затруднены в сравнении с вариантами постоянного нулевого и постоянного реверсного диастолического кровотока. В целом, риск неблагоприятных перинатальных результатов при периодической регистрации патологических (интермиттирующих) доплерограмм артерии пуповины повышен [11], однако пренатальное консультирование и прогнозирование перинатального риска при интермиттирующем аномальном доплере всегда сложны. Соответственно, вопрос требует дальнейшего изучения.

Еще более сложной является задача прогнозирования перинатального риска при гипертензивных состояниях беременной –

предгестационной либо гестационной гипертензии, а также при преэклампсии. При таких состояниях неблагоприятные результаты беременности высоко вероятны и нередко развиваются неожиданно, а акушерская и перинатальная тактика вырабатывается на основании результатов антенатальных УЗ и доплеровских мониторингов [13, 14].

Венозный проток – это транзиторная фетальная коммуникация между венной пуповины и нижней полой веной плода. Во второй половине беременности патологические доплерограммы венозного протока (высокорезистентный кровоток, постоянный нулевой диастолический кровоток, постоянный реверсный диастолический кровоток) регистрируются при выраженном нарушении функционального состояния плода – сердечной недостаточности, дистрессе и метаболическом ацидозе [7, 15]. Согласно результатам систематического обзора с мета-анализом, аномальный доплер венозного протока имеет большую прогностическую ценность, чем кардиотокография и артериальная доплерография [7]. В то же время в некоторых исследованиях продемонстрировано, что между реверсным кровотоком в венозном

протоке плода и фетальной ацидемией нет четкой корреляции [16]. Наиболее крупным современным исследованием в области эхографических мониторингов беременности явилось рандомизированное проспективное интервенционное мультицентровое исследование Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe (TRUFFLE, 2013), посвященное перинатальным результатам 542 случаев досрочного родоразрешения при ЗРП. Результаты исследования показали, что при ранней ЗРП тактика с мониторингом венозного протока и родоразрешением при появлении в венозном протоке постоянного нулевого и постоянного реверсного диастолического кровотока улучшала выживаемость и неврологические постнатальные исходы [15, 17]. Тем не менее, вопрос прогноза перинатального результата при аномальных доплерограммах венозного протока остается сегодня не до конца изученным.

Несмотря на значительный объем данных, касающихся взаимосвязи гемодинамических изменений с клиническими исходами беременности, в настоящее время не существует единых протоколов, регламентирующих клиническую тактику при этих изменениях. Описанные типы нарушений требуют дальнейшего изучения с точки зрения их клинического и прогностического значения.

Необходимы исследования, в которых продолжилось бы изучение взаимосвязей между показателями доплерографии и постнатальными результатами, возможности предикции исходов при интермиттирующих патологических спектрах пуповинного кровотока, в частности у гипертензивных беременных.

Цель работы – изучение значимости различных вариантов доплеровских нарушений фетоплацентарной системы в прогнозировании перинатального результата, а также роли артериальной гипертензии беременной в прогнозировании перинатального риска при интермиттирующих аномальных доплерограммах пуповинных артерий.

**Материал и методы.** Был изучен клинический перинатальный и постнатальный ка-тамнез 407 плодов, у которых на антенатальном этапе обнаруживались различные типы гемодинамических нарушений фетоплацентарной системы. В исследование вклю-

чали только одноплодные беременности. Дизайн работы – проспективное когортное наблюдательное исследование. Исследования выполняли в отделении УЗ диагностики КУЗО Областная клиническая больница «Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», в структуре которого до 2012 года функционировали отделения патологии беременных и родильное отделение, а с 2012 года – Региональный перинатальный центр. Проспективный анализ проводили на протяжении 8-летнего периода – с 2007 по 2015 год, что позволяет исключить случайности показателей. УЗ исследования и архивирование УЗ имиджей проводили на аппаратах Voluson 730 pro (GE, США) и Philips HD 11 (Германия). Проводили доплерографию артерии пуповины и венозного протока плода с выполнением качественного и полуколичественного анализа спектров их кровотока. Постнатальные результаты классифицировали следующим образом: неблагоприятный общий постнатальный результат (ОПР) – перинатальная или младенческая смерть; неблагоприятный клинический постнатальный результат (КПР) – тяжелая неонатальная заболеваемость, неонатальные оперативные вмешательства, персистирующие психоневрологические и кардиореспираторные нарушения. Цифровые данные обработаны методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми, если вероятность ошибки была меньше 5 % ( $p < 0,05$ ). Операционные характеристики эхографических критериев рассчитывали методом логистической регрессии.

**Результаты.** При доплерографии сосудов плода и пуповины обнаруживались различные типы доплеровских нарушений: высокорезистентный кровоток артерии пуповины (134, из них у 74 наблюдалась прогрессирующая потеря диастолического компонента), интермиттирующий нулевой диастолический кровоток артерии пуповины (107), постоянный нулевой диастолический кровоток артерии пуповины (91), постоянный реверсный диастолический кровоток артерии пуповины (28), постоянный реверсный кровоток венозного протока (42), высокорезистентный кровоток венозного протока без реверсной  $\alpha$ -волны (5).

Общая частота неблагоприятных постнатальных исходов (совокупная частота неблагоприятных ОПР и КПР) при интермиттирующем нулевом диастолическом кровотоке артерии пуповины составила 42 %, при высокорезистентном кровотоке артерии пуповины – 33,6 %, при постоянном нулевом диастолическом кровотоке артерии пуповины – 61,4 %, при постоянном реверсном диастолическом кровотоке артерии пуповины – 71,3 %, при нарушениях кровотока в венозном протоке по типу постоянного реверсного кровотока – 89,7 %, при высокорезистентном кровотоке венозного протока без реверсной волны – 60 % (рис. 2). При этом гемодина-

нами когорте сопровождался прогрессирующей потерей диастолической скорости кровотока, общей частотой неблагоприятных постнатальных результатов 33,6 %, частотой МГС плодов 23,9 %.

Заслуживали внимания постнатальные результаты при трудно интерпретируемом варианте нарушения плодово-плацентарной гемодинамики – непостоянном (интермиттирующем) нулевом диастолическом кровотоке артерии пуповины (таблица). При интермиттирующем нулевом диастолическом кровотоке артерии пуповины истинная ЗРП встречалась в 2,4 раза чаще, чем МГС плоды и новорожденные, а при высокорезистентном



Рис. 3. Общая частота неблагоприятных постнатальных исходов (неблагоприятные ОПР и КПР) при различных типах нарушений венозной фетальной и артериальной плодово-плацентарной гемодинамики, 407 плодов

мические нарушения по типу постоянного реверсного кровотока венозного протока, а также высокорезистентного кровотока венозного протока без реверсной волны и постоянного реверсного диастолического кровотока артерии пуповины сопровождалась истинной ЗРП, а при нарушениях по типу постоянного нулевого диастолического кровотока артерии пуповины, интермиттирующего нулевого диастолического кровотока артерии пуповины и высокорезистентного кровотока артерии пуповины встречались как истинная ЗРП, так и здоровые МГС плоды. Высокорезистентный кровоток артерии пуповины в половине случаев в исследованной

кровотоке артерии пуповины – в 1,4 раза чаще, чем МГС плоды. Совокупная частота неблагоприятных ОПР и КПР при интермиттирующем нулевом диастолическом кровотоке артерии пуповины была выше, чем при высокорезистентном кровотоке артерии пуповины, ниже, чем при постоянном нулевом диастолическом кровотоке артерии пуповины, и находилась на одном уровне с частотой при наличии прогрессирующей потери диастолического компонента кровотока артерии пуповины.

Отдельно были изучены особенности перинатальных результатов при регистрации непостоянных аномальных доплерограмм

*Перинатальные и постнатальные результаты плодов с интермиттирующим типом нарушения артериальной плодово-плацентарной гемодинамики у нормотензивных пациенток и пациенток с артериальной гипертензией*

Перинатальный и постнатальный результат	Пациентки с интермиттирующим нарушением кровотока артерии плаценты	
	нормотензивные (n=23)	на фоне гипертензии (n=84)
Истинная ЗРП	27 (32,1 %)*	18 (78,2 %)*
МГС новорожденный	10 (11,9 %)	5 (21,7 %)
Неблагоприятный ОПР	21 (25 %)*	14 (60,8 %)*
Неблагоприятный КПР	15 (17,8 %)	2 (8,7 %)
Совокупная частота неблагоприятных ОПР и КПР, %	42,8	69,5

\* Различия достоверны при  $p < 0,05$ .

артерии пуповины плодов с ЗРП на фоне артериальной гипертензии.

У 23 беременных из 107 с непостоянным (интермиттирующим) нулевым диастолическим кровотоком артерии пуповины, имела место артериальная гипертензия, 84 пациентки имели нормальные показатели артериального давления. При анализе сравнительной частоты ЗРП и МГС плодов и новорожденных, а также постнатальных результатов при непостоянном (интермиттирующем) нулевом диастолическом кровотоке артерии пуповины у нормотензивных пациенток и у беременных с артериальной гипертензией выявлен ряд особенностей (таблица). Так, истинная ЗРП при интермиттирующих нарушениях плодово-плацентарного кровотока встречалась у пациенток с артериальной гипертензией в 2,4 раза чаще, чем у нормотензивных беременных ( $p < 0,05$ ). Неблагоприятные ОПР также в 2,4 раза чаще встречались у гипертензивных пациенток с интермиттирующим нулевым диастолическим кровотоком артерии пуповины ( $p < 0,05$ ) и проявлялись при пролонгировании беременности неожиданной антенатальной гибелью плода в 4 случаях. При артериальной гипертензии совокупная частота неблагоприятных ОПР и КПР плодов с непостоянным (интермиттирующим) нулевым диастолическим кровотоком артерии пуповины составляла 69,5 %, т. е. была в 1,6 раза выше, чем совокупная частота неблагоприятных ОПР и КПР при нормотензии и непостоянном (интермиттирующем) нулевом диастолическом кровотоке артерии пуповины (42,8 %). В целом, при интермиттирующем нулевом диастолическом кро-

вотоке артерии пуповины артериальная гипертензия повышала риск неблагоприятного перинатального и постнатального результата в 2,1 раза (1,6–2,4 при CI 95 %).

#### **Выводы**

Общая частота неблагоприятных постнатальных исходов (совокупная частота неблагоприятных общего и клинического постнатальных результатов) при непостоянном (интермиттирующем) нулевом диастолическом кровотоке артерии пуповины составила 42 %, при высокорезистентном кровотоке артерии пуповины – 33,6 %, при постоянном нулевом диастолическом кровотоке артерии пуповины – 61,4 %, при постоянном реверсном диастолическом кровотоке артерии пуповины – 71,3 %, при нарушениях кровотока в венозном протоке по типу постоянного реверсного кровотока – 89,7 %, при высокорезистентном кровотоке венозного протока без реверсной волны – 60 %. При этом гемодинамические нарушения по типу постоянного реверсного кровотока венозного протока, а также высокорезистентного кровотока венозного протока без реверсной волны и постоянного реверсного диастолического кровотока артерии пуповины сопровождались истинной задержкой роста плода, а при нарушениях по типу постоянного нулевого диастолического кровотока артерии пуповины, интермиттирующего нулевого диастолического кровотока артерии пуповины и высокорезистентного кровотока артерии пуповины встречались как истинная задержка роста плода, так и здоровые плоды, маловесные для гестационного срока.

Истинная задержка роста плода при интермиттирующих нарушениях плодово-

во-плацентарного кровотока зустрічалась у пацієнток з артеріальною гіпертензією в 2,4 рази частіше, ніж у нормотензивних вагітних.

Типи доплерівських порушень, асоційованих з надзвичайно високим перинатальним ризиком, – постійний реверсний кровоток венозного протока і постійний реверсний діастолічний кровоток артерії пуповини. При реєстрації високорезистентного кровотока венозного протока без реверсної хвилі, постійного нульового діастолічного кровотока артерії пуповини і інтермітуючого нульового діастолі-

чного кровотока артерії пуповини перинатальний ризик слід вважати неопределеним, однак на фоні артеріальної гіпертензії у вагітної при інтермітуючому нульовому діастолічному кровотоку артерії пуповини ризик небагатого загального постнатального результату з несподіваною антенатальною смертю плода зростає.

**Перспективність досліджень.** Отримані дані необхідно враховувати при пренатальному консультуванні вагітної, прогнозуванні перинатального результату і виработці перинатальної тактики.

### Список літератури

1. Doppler examination of fetal and placental circulation / F. Petraglia, C. Boni, F.M. Severi [et al.] // *Buonocore G. Neonatology / G. Buonocore, R. Bracci, M. Weindling.* – Springer, 2011. – P. 60–63.
2. Плацентарна недостаточність. Сообщение 1 / Н. К. Волик, Ю. П. Вдовиченко, Т. М. Бабкина, И. Н. Дыкан // *Променева діагностика, променева терапія.* – 2010. – № 1. – С. 42–47.
3. *Макаренко М. В.* Современные аспекты профилактики и лечения синдрома задержки роста плода / М. В. Макаренко // *Перинатология и педиатрия.* – 2014. – № 2 (58). – С. 13–16.
4. Національні підходи до впровадження системи регіоналізації перинатальної допомоги в Україні (практичні настанови) // *Дайджест професійної медичної інформації.* – 2012. – № 48–49. – С. 1–59.
5. ACOG (2009). Ultrasonography in pregnancy // *Practice Bulletin № 101. Obstet. Gynecol.* – 2009. – V. 113. – P. 451–461.
6. *Safonova I.* Fetal brain anomalies associated with intrauterine neuroinfection and fetal distress and their postnatal results / I. Safonova // *Ultrasound Obstetrics and Gynecology.* – 2014. – V. 44 (1). – P. 101.
7. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency / R. K. Morris, T. J. Selman, M. Verma [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – V. 152 (1). – P. 3–12.
8. *Stampalija T.* Uteroplacental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome / T. Stampalija, G. M. L. Gyte, Z. Alfirevic // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – № 9. – CD0083363.
9. *Neilson J.* Doppler ultrasound for fetal assesment in high-risk pregnancies / J. Neilson, Z. Alfirevic // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – № 1. – CD000073.
10. *Сафонова И. Н.* Антенатальные доплерографические мониторинги при беременности высокого перинатального риска. Обзор современной литературы / И. Н. Сафонова // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* – 2014. – № 8 (83). – С. 2–12.
11. Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies / E. Gratacos, L. Lewi, E. Carreras [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2004. – V. 23 (5). – P. 456–460.
12. *Figueras F.* Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management / F. Figueras, J. Gardosi // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – V. 204 (4). – P. 288–300.
13. An integrated model with classification criteria to differentiate late-onset fetal growth restriction vs small-for-gestational age / F. Figueras, S. Cavchev, S. Triunfo [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2014. – V. 44 (1). – P. 47.



14. The value of the middle cerebral to umbilical artery Doppler ratio in the prediction of neonatal outcome in patient with preeclampsia and gestational hypertension / R. Shahinaj, N. Manoku, E. Kroj, I. Tasha // J. Prenatal. Med. – 2010. – V. 4 (2). – P. 17–21.

15. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE) / C. Lees, N. Marlow, B. Arabin, C. M. Bilardo // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2013. – V. 42. – P. 400–408.

16. Gestational age at delivery and Doppler waveforms in very preterm IUGR fetuses as predictors of perinatal mortality / G. Mari, F. Hanif, M. Treadwell [et al.] // J. Ultrasound Med. – 2007. – V. 26. – P. 555–559.

17. *Lees C.* Towards a consensus of managing severe IUGR / C. Lees // Proceedings of the 24th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 14–17 Sept. 2014, Barselona, Spain.

***I.M. Сафонова***

**ЗНАЧЕННЯ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНИХ ДОПЛЕРІВСЬКИХ ПОРУШЕНЬ  
У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИЗИКУ**

Визначено значущість різних типів доплерівських порушень та артеріальної гіпертензії вагітної у прогнозуванні перинатального ризику. Проведено обсерваційне проспективне когортне дослідження перинатальних наслідків 407 плодів, у тому числі й 107 плодів з інтермітуючими аномальними доплерограмами артерій пуповини. Встановлено, що при інтермітуючих доплерівських порушеннях артерії пуповини артеріальна гіпертензія вагітних збільшувала ризик несприятливого перинатального результату у 2,1 разу (1,6–2,4 при СІ 95 %).

**Ключові слова:** вагітність, ультразвукове дослідження, доплер, перинатальний результат.

***I.N. Safonova***

**THE VALUE OF DIFFERENT FETOPLACENTAL DOPPLER DISORDERS IN PREDICTING  
OF PERINATAL RISK**

The value of different types of Doppler disorders and hypertension in pregnant for the predicting of perinatal risk was studied. An observational prospective cohort study of perinatal outcomes in 407 fetuses, including 107 fetuses with intermittent abnormal umbilical artery Doppler, was carry into effect, it was determined, that when intermittent umbilical artery Doppler disorders presence in hypertension pregnancy the risk for adverse perinatal outcome increases 2,1 times (1,6–2,4 at 95 % CI).

**Keywords:** pregnancy, ultrasonic examination, Doppler, perinatal outcome.

*Поступила 09.10.15*

## ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 579.61:616.98:616.34-002

*В.Д. Макаренко, Д.И. Кухарь\*, Б.И. Гушилик\*\*,  
И.П. Юдин\*\*, В.В. Казмирчук\*\**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
\* КУЗ «Областная детская инфекционная клиническая больница», г. Харьков  
\*\* ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова  
НАМН Украины», г. Харьков*

### ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

В статье представлены статистические данные, касающиеся заболеваемости детей острыми кишечными инфекциями в мире и в Украине. Проведен анализ этиологической структуры острых кишечных инфекций в г. Харькове, на основании которого предложены рекомендации по усовершенствованию расшифровки этиологии острых кишечных инфекций у детей.

**Ключевые слова:** *этиология, эпидемиология, острые кишечные инфекции, дети.*

Одной из важнейших проблем педиатрической практики, сохраняющей свою актуальность до настоящего времени, является проблема острых кишечных инфекций (ОКИ). Эти инфекционные заболевания являются наиболее распространенными после острых респираторных инфекций и занимают ведущее место в структуре детской заболеваемости и смертности [1, 2]. Летальность от ОКИ входит в десятку основных причин смертности в мире, составляя порядка 1,5 млн случаев (примерно столько же людей погибает от рака легких, трахеи и бронхов, сахарного диабета, ВИЧ/СПИДа) [3]. Ежедневно от диарейных заболеваний в мире умирает более 5 тыс. детей. По данным ВОЗ, от ОКИ и их осложнений каждую минуту в мире погибает 10 человек. Эти инфекции занимают 4-е место в «рейтинге значимости» глобального бремени болезней (GBD). Эпидемиологическая ситуация особо критична в развивающихся странах [4].

В течение последних десятилетий существенно изменилась этиологическая струк-

тура ОКИ во всем мире. Если в первой половине XX столетия ведущая роль принадлежала бактериальным возбудителям, то в последние годы отмечается доминирование вирусов. При этом заболевание может протекать как в форме моноинфекции, так и в ассоциации с патогенными или условно-патогенными бактериями. Сдвиг в этиологической структуре ОКИ отчасти обусловлен глобальными достижениями медицины: разработкой и внедрением в широкую практику антибактериальной терапии, появлением новых высокочувствительных и высокоспецифических методов лабораторной диагностики, которые позволяют эффективнее идентифицировать возбудителя [5].

Современными особенностями ОКИ являются полиморфизм клинических проявлений, увеличение частоты стертых и атипичных форм, тенденция к увеличению смешанных (ассоциативных) инфекций и инвазий.

ОКИ – это большая группа инфекционных заболеваний с фекально-оральным механиз-

© В.Д. Макаренко, Д.И. Кухарь, Б.И. Гушилик и др., 2015

мом передачі. По етіологічному принципу ОКИ подразделяються на три групи:

- бактеріальні кишечні інфекції, викликані заведомо патогенними мікроорганізмами (шигеллез, сальмонеллез, кампілобактеріоз, ієрсиніоз, ешерихіоз і др.) і умовно-патогенної флорою (протей, клебсієлла, цитробактер і др.);

- вірусні діареї, обумовлені ротавірусом, адено-, рео-, корона-, каліцивірусами, цитомегаловірусом, вірусами групи Норфолк і др.

- протозойні, або паразитарні кишечні інфекції, викликані лямбліями, криптоспоридіями, мікроспоридіями, балантидіями, ізоспорами і др.

Необхідно відзначити, що поряд з новими і малоізнаними збудителями ОКИ виділяють давно відомі, але важко діагностувані в умовах клінічних лабораторій збудители. До них раніше відносяться анаэробы (клостридії), що вимагають спеціальних умов для вирощування. Також складно ідентифікувати ієрсинію і кампілобактерію.

В етіологічній структурі ОКИ найбільш важливий вага мають патогенні ешерихії, які розділяють на п'ять груп:

- ентеропатогенні;
- ентеротоксигенні;
- ентероінвазивні;
- ентерогеморрагічні;
- ентероадгезивні.

Ешерихіозы являються антропонозными захворюваннями, крім ентерогеморрагічних форм, резервуаром збудителя яких слугує великий рогатий скот. Весною 2011 року в Німеччині серед дорослого населення відзначалися численні випадки важких форм ОКИ, обумовлених ентерогеморрагічної *Escherichia coli* O157. При цьому спостерігалися летальні результати з розвитком гемолітико-уремічного синдрому. Розвиток останнього пов'язано з тим, що даний збудитель продукує вероцитотоксин, який потрапляє в кишечник з кров'яною рідиною і викликає дисеміноване згортання крові в малих судинах, особливо в капілярах ниркових клубочків, що призводить до швидкого розвитку ниркової недостатності [6].

П'ята група ешерихій – ентероадгезивні кишечні палички – була виділена відносно недавно. Збудитель продукує цитотоксин і часто є причиною діареї туристів і діареї у дітей.

За думкою провідних дитячих інфекціоністів України, в даний час у дітей все частіше зустрічається діарея вірусної етіології, яка має свої особливості [7]. Серед них висока стійкість до температурних коливань зовнішнього середовища, вплив кислотності шлунка і дезінфікуючих засобів. Найчастіше вірусні діареї реєструються у дітей молодшого віку.

При вірусних діареях найбільш часто реєструється ротавірусна інфекція [8]. За даними ВООЗ, захворюваність ротавірусними інфекціями в різних країнах становить від 250 до 3000 випадків на 100 тис. дитячого населення. Щорічно в США відзначається понад 1 мільйон випадків важкої форми ротавірусної інфекції серед дітей віком від 1 року до 4 років. В Польщі ротавірусна інфекція спостерігається у кожного третього хворого діареєю дитини. В Україні вага даної інфекції становить від 22 до 39 % всіх випадків ОКИ, при цьому вважається, що від 9,6 до 69 % всіх нозокоміальних ОКИ обумовлені ротавірусами [9]. Ці збудители мають високу стійкість до дезінфектантів і низьку інфікуючу дозу (10–100 вірусних частинок). К інфікуванню дітей, в тому числі і новонароджених, може призводити вірусоносительство серед медичного персоналу, досягаючи 20 %. Поряд з ротавірусами частими причинами гострих діарей у дітей перших п'яти років життя є норвірус (2–10 %), аденовірус (2–10 %) і астровіруси (2–3 %). В останній час в етіології ОКИ відзначається роль папілломавірусів і бокавірусів. Перспективним напрямком діагностики вірусних діарей є використання полімеразної ланцюгової реакції для дослідження калу, що дозволяє швидко і точно поставити діагноз, а також своєчасно призначити етіотропну терапію.

В окрему категорію збудителів кишечних інфекцій можна віднести ті інфекційні агенти, які викликають захворювання тільки у осіб зі зменшеною імунітетом.

ной иммунной системой. К ним относятся цитомегаловирус, атипичные микобактерии, кокцидии, биоспора Бейли и некоторые другие [10].

Значительная часть инфекционных диарей в Украине (от 50 до 70 % случаев) остаются этиологически нерасшифрованными, что обусловлено с определенной сложностью обследования пациентов с такими заболеваниями. Наиболее часто при ОКИ выделяют патогенные виды эшерихий, шигеллы и сальмонеллы. Широкая доступность кишечных антисептиков и антибиотиков, их неконтролируемое применение при самолечении пациентов часто вызывает у части микробной популяции некультурабельное состояние, что снижает эффективность лабораторной диагностики ОКИ [11]. Точность диагностики зависит также и от строгости выполнения правил забора материала для исследования.

Через стационар Областной детской инфекционной клинической больницы г. Харькова ежегодно проходит от 11 до 12 тыс. пациентов, из них дети с ОКИ составляют более 50 %. В 2015 г. в клинику было госпитализировано 11 718 человек, из них 5601 пациент с ОКИ, что составило 47,8 %. Заболеваемость ОКИ в 2015 г. выросла на 6,5 % по сравнению с 2014 г. В их структуре, по данным Областной детской инфекционной клинической больницы, увеличилось количество больных гастроэнтероколитами, в том числе и неясной этиологии. Нередко ОКИ у детей раннего возраста протекали с осложнениями (до 70 %) в виде дисбактериоза кишечника, кетоацидоза, инфекций мочевыводящих путей, волнообразного течения. Сопутствующая

патология (анемия, рахит, гипотрофия) отмечалась у 28 % детей. Общая бактериологическая расшифровка составила 87,4 %, из них у 32,1 % регистрировалась патогенная микрофлора и у 55,3 % условно-патогенная микрофлора. С учетом данных, что у детей преобладают вирусные диареи, возникает сомнение в истинной значимости условно-патогенной микрофлоры как причины ОКИ. Скорее всего, это ассоциированные инфекции (вирусы + условно-патогенная микрофлора), и ситуация может проясниться только с широким внедрением лабораторной диагностики вирусных диарей.

Сопоставив данные заболеваемости ОКИ за период 2013–2015 гг. (таблица), мы отметили рост частоты гастроэнтероколитов и иерсиниоза, снижение частоты сальмонеллезной инфекции, дизентерии, эшерихиоза и пищевых токсикоинфекций. Небольшой удельный вес ротавирусных инфекций обусловлен малым количеством исследований из-за недостаточной обеспеченности тест-системами по их диагностике.

#### Выводы

Острые кишечные инфекции сохраняют свою актуальность в практике детского инфекциониста в связи с высокой заболеваемостью и летальностью. Разнообразная этиологическая структура острых кишечных инфекций обуславливает трудности диагностики и выбора адекватной терапии. В связи с большим удельным весом возбудителей вирусной природы в их этиологии необходимо широкое внедрение тест-систем для идентификации вирусов. Разработка эффективных мер профилактики острых кишечных инфек-

*Этиологическая структура ОКИ по данным Областной детской инфекционной клинической больницы г. Харькова за последние три года*

Нозологическая форма ОКИ	Уровень заболеваемости по годам					
	2013		2014		2015	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сальмонеллез	1205	24,9	1030	19,6	1051	18,8
Шигеллез	490	10,1	532	10,1	495	8,8
Гастроэнтероколиты с установленным возбудителем	1789	37,0	2117	40,3	2346	41,9
Гастроэнтероколиты неуточнен. этиологии	538	11,1	569	10,8	754	13,5
Эшерихиоз	706	14,6	886	16,9	870	15,5
Ротавирусный гастроэнтерит	72	1,5	100	1,9	65	1,2
Иерсиниоз	–	–	–	–	14	0,2
Пищевые токсикоинфекции	32	0,7	23	0,4	6	0,1
<b>Всего</b>	<b>4832</b>	<b>100,0</b>	<b>5257</b>	<b>100,0</b>	<b>5601</b>	<b>100,0</b>

ций должна проводиться с учетом этиологических и эпидемиологических особенностей, что будет способствовать снижению заболеваемости.

### Список литературы

1. Dickinson B. Infectious diarrhea: an overview / B. Dickinson, C. M. Surawicz // Current Gastroenterology Reports. – 2014. – V. 16, № 8. – P. 399.
2. Проблема гострих кишкових захворювань в Україні / І. М. Балута, В. В. Мізін, С. І. Вальчук [та ін.] // Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: XV з'їзд мікробіологів, епідеміологів та паразитологів України, Харків, 23–25 листопада 2011 р. – Харків : ТОВ фірма «НТМТ», 2011. – С. 57.
3. WHO: The top 10 causes of death [Electronic resource] / Fact sheet № 310. – Updated May 2014. – Mode of access : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
4. Глобальное бремя болезней (Global Burden of Disease): порождение доказательств направление политики / Региональное издание для Европы и Центральной Азии [Электронный ресурс]. – Seattle, WA : IHME, 2013. Режим доступа : [http://www-wds.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/TW3P/IB/2013/09/03/000456288\\_20130903105621/Rendered/PDF/808480PUB0RUSS0Box0379820B00PUBLIC0.pdf](http://www-wds.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/TW3P/IB/2013/09/03/000456288_20130903105621/Rendered/PDF/808480PUB0RUSS0Box0379820B00PUBLIC0.pdf).
5. Этиологическая структура острых инфекционных диарей у детей и взрослых / С. В. Халиуллина, В. А. Анохин, И. А. Гутор [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 56. – С. 13–15.
6. Navaneethan Udayakumar. Mechanisms of infectious diarrhea / Udayakumar Navaneethan, A. Giannella Ralph // Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology. – 2008. – V. 5, № 11. – P. 637–647.
7. Крамарев С. А. Лечение острых кишечных инфекций у детей / С. А. Крамарев // Здоровье ребенка. – 2013. – № 3. – С. 117–122.
8. Некоторые клинико-эпидемиологические аспекты ротавирусной инфекции на современном этапе / А. И. Бобровицкая, Т. Ф. Голубова, Т. А. Беломеря [и др.] // Актуальная инфектология. – 2013. – № 1. – С. 61–64.
9. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis / Jacqueline E. Tate, Anthony H. Burton, Cynthia Boschi-Pinto [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2012. – V. 12, № 2. – P. 136–141.
10. UEG Week 2015 Poster Presentations // United European Gastroenterology Journal. – 2015. – V. 3, suppl. 5. – P. 146–687.
11. Юдін І. П. Некультурабельна субпопуляція *Salmonella enterica* в динаміці процесу хлорної дезінфекції / І. П. Юдін // Інфекційні хвороби. – 2015. – № 3. – С. 47–52.

**В.Д. Макаренко, Д.І. Кухарь, Б.І. Гушилик, І.П. Юдин, В.В. Казмірчук**  
**ЕТИОЛОГІЧНІ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ**

У статті представлені статистичні дані щодо захворюваності дітей на гострі кишкові хвороби у світі та в Україні. Проведено аналіз етіологічної структури гострих кишкових хвороб у м. Харкові, на підставі якого запропоновано рекомендації щодо вдосконалення розшифровки етіології гострих кишкових хвороб у дітей.

**Ключові слова:** етіологія, епідеміологія, гострі кишкові інфекції, діти.

**V.D. Makarenko, D.I. Kukhar, B.I. Gushilik, I.P. Yudin, V.V. Kazmirchuk**  
**ETIOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN CHILDREN**

The article presents statistical data on morbidity of acute intestinal infections in children in the world and in Ukraine. The analysis of etiological structure of acute intestinal infections in Kharkov presented, on the basis of which the proposed recommendations for improving decoding of the etiology of acute intestinal infections in children.

**Keywords:** etiology, epidemiology, acute intestinal infections, children.

Поступила 25.09.15

## НЕВРОЛОГІЯ

УДК 616.831-005.1-056.5

*О.М. Дзюба, В.В. Бабенко\***Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ**\* ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ***ДИНАМІКА НЕВРОЛОГІЧНОГО ДЕФІЦИТУ  
В ГОСТРИЙ ПЕРІОД ПЕРВИННОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ  
З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА БЕЗ ТАКОГО**

Проведена оцінка динаміки неврологічного дефіциту в гострий період первинного ішемічного інсульту у пацієнтів з метаболічним синдромом та без такого за допомогою неврологічних шкал NIHSS, індексу Бартел та модифікованої шкали Ренкін. За результатами комплексного клінічного дослідження встановлено, що метаболічний синдром негативно впливає на динаміку неврологічного дефіциту в гострий період первинного ішемічного інсульту. Виявлено сповільнення темпу відновлення втрачених неврологічних функцій, переважно у пацієнтів з середнім, тяжким та надто тяжким ступенями вираженості неврологічного дефіциту. Встановлено достовірний негативний вплив метаболічного синдрому на збільшення частки пацієнтів з повною функціональною залежністю та інвалідизацією. За даними модифікованої шкали Ренкін на 21-шу добу після розвитку гострого ішемічного інсульту достовірно встановлено негативний вплив метаболічного синдрому на несприятливий функціональний вихід.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, метаболічний синдром, неврологічний дефіцит.

Інсульт є глобальною медико-соціальною проблемою, яка займає третє місце серед причин смертності та вважається однією з основних причин інвалідності дорослого населення багатьох країн світу [1]. Згідно з останніми статистичними даними, щорічно первинний мозковий інсульт реєструють майже у 16 млн хворих у світі, з яких 7 млн помирає внаслідок неврологічних або неневрологічних ускладнень [2]. В Україні щорічно реєструють від 100 тис. до 120 тис. мозкових інсультів, з яких 35,5 % у осіб працездатного віку [3]. Після перенесеного інсульту лише 10 % осіб повертаються до праці, ще близько 7–8 % – до повноцінної життєвої діяльності, від 20 до 43 % потребують сторонньої допомоги в повсякденному житті, у 25 % хворих протягом першого року формується судинна деменція [3, 4].

Встановлено, що метаболічний синдром (МС) як комплекс взаємопов'язаних порушень обміну речовин є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань та ішемічного інсульту [5–9].

Відповідно до «гармонізованого визначення» МС вирізняється наявністю 3 критеріїв і більше з 5 наведених: 1) центральне (абдомінальне) ожиріння (для європеїдної раси) з показниками окружності талії у чоловіків  $\geq 94$  см, у жінок  $\geq 80$  см; 2) рівень тригліцеридів плазми крові  $\geq 1,7$  ммоль/л; 3) рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)  $< 1,3$  ммоль/л у жінок та  $< 1,0$  ммоль/л у чоловіків; 4) артеріальний тиск  $\geq 130/85$  мм рт. ст.; 5) рівень глюкози у плазмі венозної крові (натще)  $\geq 5,6$  ммоль/л [10].

Результати безпосереднього негативного впливу МС за сукупністю його складових на

© О.М. Дзюба, В.В. Бабенко, 2015

виникнення ішемічного інсульту висвітлено у багатьох літературних джерелах. Однак у доступній літературі знайдено мало відомостей щодо впливу МС на перебіг ішемічного інсульту в різні періоди після його виникнення, що становить актуальність та значущість даної проблеми.

У проспективному 14-річному фінському дослідженні, що ґрунтувалось на обстеженні 991 пацієнта віком від 65 до 74 років, вивчали взаємозв'язок окремих компонентів МС з ризиком розвитку первинних інсультів при використанні регресійного аналізу Кокса. Згідно з отриманими даними, з урахуванням критеріїв Міжнародної діабетичної федерації (IDF) достовірно відносний ризик первинного інсульту за наявності 2 компонентів МС збільшувався у 1,77 разу, 3 – у 1,73 разу, 4 – у 2,12 разу [11]. Водночас автори дійшли висновку, що порушення толерантності до глюкози та центральне ожиріння є одними з найважливіших предикторів виникнення інсульту у пацієнтів з МС.

Так, у дослідженні [12] у 274 пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, з яких 146 (62,4 %) пацієнтів були з МС, оцінювали ефективність тромболітичної терапії в гострий період інсульту та функціональні наслідки після проведення лікування при ураженні середньої мозкової артерії. За результатами встановлено, що МС є незалежним предиктором неефективності тромболітичної терапії у 2,2 разу (відношення шансів 2,2 [1.3–4.2];  $p=0,01$ ) та відсутності неврологічного поліпшення, погіршує функціональні наслідки, а також збільшує показники симптоматичного внутрішньомозкового крововиливу з подальшим розширенням у динаміці об'єму вогнища інфаркту.

У клінічному дослідженні японських фахівців [13], яке ґрунтувалось на обстеженні 691 пацієнта, вивчали вплив МС на перебіг та функціональні наслідки гострого ішемічного інсульту. Одержані результати свідчать про те, що наявність МС збільшує ризик несприятливих функціональних наслідків у 1,57 разу (ДІ – 95 %; 1,13–2,19), що мало позитивну кореляцію з кількістю компонентів МС. При цьому не відображено впливу МС на ступінь вираженості неврологічного дефіциту у різні періоди після виникнення ішемічного інсульту.

Отже, наявність у пацієнта більшої кількості МС збільшує, з одного боку, ризик виникнення мозкового інсульту, з іншого – ймовірний негативний вплив на відновлення втрачених неврологічних функцій у постінсультному періоді.

Відомо, що відновлення функцій і наслідки перенесеного мозкового інсульту значною мірою визначаються як фоною тяжкістю загального стану пацієнта, так і обсягом вихідного рівня неврологічного дефіциту. Актуальним залишається питання безпосереднього впливу МС на вираженість та динаміку відновлення неврологічних порушень у гострому періоді первинного ішемічного інсульту. У вітчизняній літературі результати подібних досліджень практично не висвітлені, як і кількість досліджень у світі за даними наукометричних баз обмежена, що визначило мету даної роботи.

Мета дослідження – визначити динаміку неврологічного дефіциту в гострому періоді первинного ішемічного інсульту у пацієнтів з метаболічним синдромом та без такого при застосуванні комплексного лікування.

**Об'єкт і методи.** Обстежено 160 пацієнтів з гострим первинним ішемічним інсультом [чоловіків – 103 (64,4 %), жінок – 57 (35,6 %)] віком від 39 років до 91 року, середній вік – (66,5±9,4) року. Основну групу становили 102 пацієнти [чоловіків – 68 (66,7 %), жінок – 34 (33,3 %)], середній вік – (64,4±9,4) року, у яких гострий первинний ішемічний інсульт виник на тлі МС. До контрольної групи включили 58 пацієнтів без МС [чоловіків – 35 (60,3 %), жінок – 23 (39,7 %)], середній вік – (70,5±9,3) року, у яких інфаркт мозку виник на тлі артеріальної гіпертензії, атеросклерозу судин, ішемічної хвороби серця та миготливої аритмії.

Визначення МС відповідає «гармонізованим» рекомендаціям Міжнародної діабетичної федерації [10].

Критеріями включення були наявність у хворого перенесеного гострого первинного ішемічного інсульту на тлі МС та без такого, верифікованого клініко-неврологічними та нейровізуалізаційними методами.

Критеріями виключення були наявність у пацієнта стану коми, гострого інфаркту міокарда, гострих ниркової, печінкової та дихаль-

ної недостатностей, епілепсії, пухлини головного мозку, геморагічного інсульту. Хворі були госпіталізовані до клініки у перші дванадцять – двадцять чотири години після виникнення гострої церебральної судинної події.

Обстеження пацієнтів передбачало моніторинг артеріального тиску, пульсу, електрокардіограми; проведення антропометричних досліджень (зріст, маса, індекс маси тіла, окружність талії), лабораторних досліджень для оцінювання порушення вуглеводного обміну (рівень глюкози крові, показники глікозильованого гемоглобіну) та ліпідного спектра (ліпидограма).

Ступінь неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою NIHSS відповідно до градації: легкого ступеня (3–8 балів), середнього (9–12 балів), тяжкого (13–15 балів), надто тяжкого ступеня (більше 15 балів) – на 1-шу, 7-му, 14-ту та 21-шу доби.

Характеристику досягнутого рівня повсякденної життєвої активності та функціонального результату у хворих визначали за даними індексу Бартел (ІБ) з оцінюванням на 21-й день спостереження. Значення індексу від 0 до 60 балів відповідає тяжкій інвалідності хворого і повній залежності від сторонньої допомоги, 65–90 балів – помірній інвалідності та функціональній залежності середнього ступеня, від 95 до 100 балів – мінімальному обмеженню або повному відновленню неврологічних функцій. Динаміку функціонального виходу за модифікованою шкалою Ренкін (мШР) визначали на 21-шу добу відповідно до градації: сприятливий вихід (0–2 бали), несприятливий вихід (3–5 балів). Обстеження та оцінювання пацієнта проводили при рандомізації, дані заносили до карти спостереження при надходженні пацієнта до клініки.

Всім пацієнтам було проведено комплексне лікування, яке включало: протинабрякову, антигіпертензивну, антитромбоцитарну, нейропротективну та антиоксидантну терапію. Ефективність лікування при застосуванні окремих груп препаратів у досліджуваних осіб не оцінювали.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета статистичного аналізу Microsoft Excel, 2014. Вірогідність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за

коефіцієнтом Ст'юдента ( $t$ ). Непараметричний критерій Манна–Уїтні використовували для визначення вірогідності різниці між середніми величинами двох неоднорідних вибірок. Для оцінювання вірогідності різниці декількох відносних величин, що пов'язані між собою, використовували показник відповідності  $\chi^2$ .

**Результати та їх обговорення.** Хворі основної та контрольної груп були співставними за статтю ( $p=0,52$ ), однак в основній групі достовірно переважали пацієнти середнього та похилого віку ( $t=4,66$ ;  $p<0,001$ ), дослідження особливостей гендерного розподілу не проводилось. Відповідно до класифікації TOAST пацієнти з ішемічним інсультом в основній та контрольній групах були розподілені за патогенетичним підтипом: 40 осіб (39,2 %) і 23 особи (39,7 %) з атеротромботичним підтипом ( $p=0,909$ ), 22 особи (21,6 %) і 19 осіб (32,8 %) – з кардіоемболічним ( $p=0,171$ ), 38 (37,3 %) і 12 осіб (20,7 %) – з лакунарним ( $p=0,05$ ) і 2 (1,9 %) і 4 особи (6,9 %) мали остаточно не визначений підтип ( $p=0,25$ ). За даними клініко-нейровізуалізаційних методів пацієнти основної і контрольної груп були розподілені відповідно до локалізації в системах басейнів кровопостачань: каротидного – 76 (74,5 %) та 38 чоловік (65,5 %) відповідно ( $p=0,305$ ), вертебрально-базиллярного – 26 (25,5 %) та 20 чоловік (34,5 %) ( $p=0,305$ ).

Вихідний рівень неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у пацієнтів основної групи дорівнював ( $12,40\pm 0,51$ ) бала: порушення легкого ступеня тяжкості були у 38 (37,3 %) хворих, середнього ступеня тяжкості – у 26 (25,5 %) хворих, тяжкого – у 26 (25,5) і надто тяжкого ступеня – у 12 (11,7 %) хворих. У пацієнтів контрольної групи загальний клінічний бал неврологічного дефіциту дорівнював ( $10,48\pm 0,63$ ): порушення легкого ступеня тяжкості були у 23 (39,7 %) хворих, середнього ступеня тяжкості – у 16 (27,6 %), тяжкого – у 13 (22,4 %) хворих і надто тяжкого ступеня – у 6 (10,3 %) хворих. Незважаючи на достовірну різницю в показнику середнього бала за шкалою NIHSS у пацієнтів основної групи ( $p=0,02$ ), за вихідними показниками ІБ та мШР досліджувані групи пацієнтів були порівнянні за початковим рівнем ступеня тяжкості неврологічного дефіциту.



Проаналізувавши динаміку сумарного середнього клінічного бала за шкалою NIHSS (рис. 1), ми встановили, що на тлі комп-

рівнянні з вихідним рівнем збільшилась частка пацієнтів з легким ступенем на 17,7 проти 29,3 % на 1-шу добу, зменшилась частка

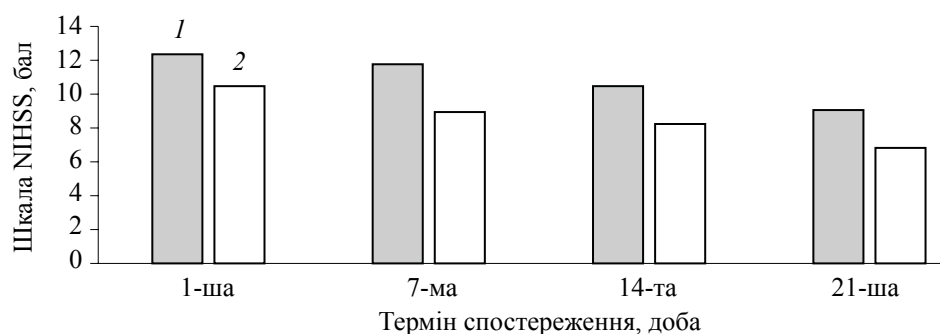


Рис. 1. Динаміка неврологічного дефіциту у хворих основної (1) та контрольної (2) груп за шкалою NIHSS на 1-шу, 7-му, 14-ту та 21-шу доби спостереження ішемічного інсульту

лексного лікування мала місце достовірне переважання пацієнтів основної групи над хворими контрольної групи у відновленні неврологічного дефіциту: на 7-му добу спостереження – (11,8±0,5) та (9,0±0,5) бала відповідно ( $p < 0,05$ ), на 14-ту добу – (10,5±0,5) та (8,2±0,5) бала відповідно ( $p < 0,05$ ), на 21-шу добу – (9,1±0,5) та (6,8±0,5) бала ( $p < 0,05$ ). Отримані дані вказують на безпосередній негативний вплив МС на відновлення неврологічного дефіциту.

При аналізі динаміки ступеня вираженості неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS (рис. 2) із застосуванням комплексного лікування у пацієнтів основної та контрольної груп встановлено, що на 21-шу добу у по-

пацієнтів із середнім ступенем тяжкості на 8,5 проти 3,6 % на 1-шу добу, частка пацієнтів важкого ступеня на 7,5 проти 20,4 % відповідно і частка пацієнтів надто важкого ступеня на 1,7 проти 5,3 %. Отримані дані дають підставу стверджувати, що МС чинив негативний вплив на сповільнення темпу відновлення втрачених неврологічних функцій, що найбільше проявлялось серед пацієнтів з середнім, важким та надто важким ступенями. Враховуючи патогенетичне підґрунтя МС, можна припустити, що метаболічні порушення, які виникають та доповнюють одне одного в різні періоди від моменту виникнення гострої церебральної катастрофи, призводять до запуску каскаду

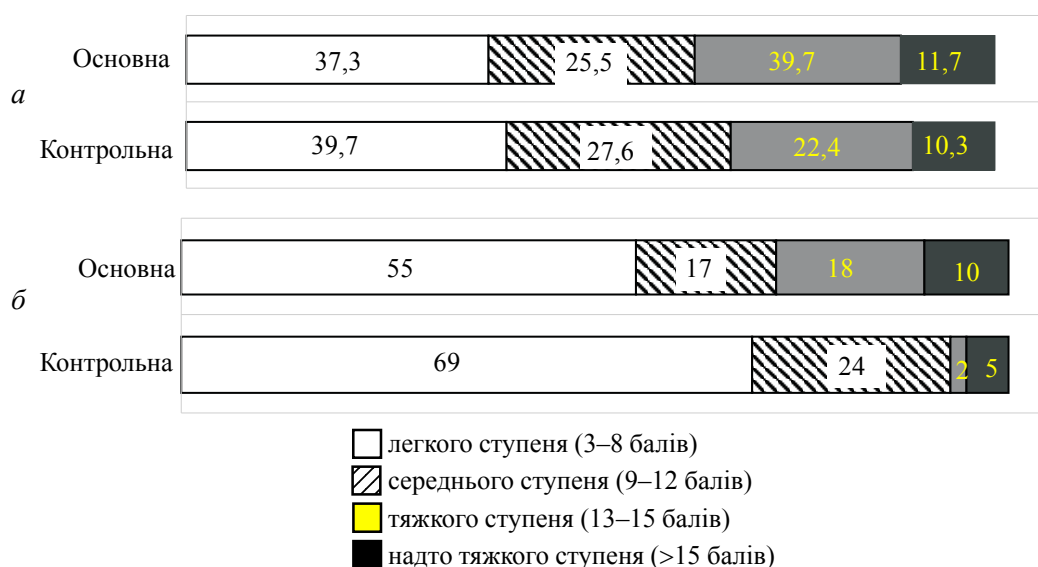


Рис. 2. Динаміка ступеня неврологічного дефіциту у хворих основної та контрольної груп за шкалою NIHSS на 1-шу (а) та 21-шу (б) доби спостереження ішемічного інсульту

механізмів пошкоджувальної дії, котрі поглиблюють неврологічний дефіцит та віддають період відновлення.

Одним з об'єктивних показників оцінки повсякденної життєвої активності та функціонального результату хворих з ішемічним інсультом є ІБ. Відповідно до отриманих даних (рис. 3) значення ІБ у пацієнтів

Оцінивши функціональний вихід за мШР на 21-шу добу після розвитку гострого ішемічного інсульту, ми встановили, що частка пацієнтів з несприятливим виходом серед пацієнтів основної групи з високим ступенем достовірності переважала таку у контрольній групі (52,0 та 29,3 %;  $p < 0,01$ ) і відповідно з таким самим високим ступенем достовір-



Рис. 3. Оцінка функціональної залежності досліджуваних груп за показником індексу Бартел на 21-шу добу спостереження ішемічного інсульту

основної групи на 21-шу добу достовірно відрізнялось від показника пацієнтів контрольної групи. Достовірно повна залежність від сторонньої допомоги спостерігалась у 37 (36,3 %) хворих основної групи і 12 (21 %) пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Виявлено переважання частки пацієнтів з помірно інвалідизацією: у 33 (57 %) пацієнтів контрольної групи та у 42 (41 %) – основної групи, однак без достовірної різниці ( $p > 0,05$ ). При цьому не виявлено достовірних відмінностей серед частки пацієнтів з інвалідизацією легкого ступеня як у основній, так і в контрольній групі – 25 (24,5 %) проти 13 (22 %) відповідно ( $p > 0,05$ ).

Враховуючи отримані дані, ми виявили негативний вплив МС на перебіг ішемічного інсульту зі збільшенням частки пацієнтів з повною функціональною залежністю та інвалідизацією.

#### Список літератури

1. Noninvasive strategies to promote functional recovery after stroke / A. Faralli, M. Bigoni, A. Mauro [et al.] // *Neural Plasticity*. – 2013. – V. 2013. – № 854597.
2. Incidence of stroke and socioeconomic neighborhood characteristics: on ecological analysis of Dijon stroke registry / O. Grimaud, Y. Bejot, Z. Heritage [et al.] // *J. of Stroke*. – 2011. – V. 42. – P. 1201–1206.
3. Стан неврологічної служби в Україні у 2012 році / [Хобзей М. К., Зінченко О. М., Голубчиков М. В., Міщенко Т. С.]. – Харків, 2013. – 29 с.

4. Зозуля І. С. Лікування хворих на мозковий інсульт / І. С. Зозуля, А. І. Зозуля // Укр. мед. часопис. – 2015. – № 1 (105), ч. I/II. – С. 36–39.
5. Soler E. P. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: Similarities and differences / E. P. Soler, V. C. Ruiz // Curr. Cardiol. Rev. – 2010. – V. 6. – P. 138–149.
6. Comparison of definitions of metabolic syndrome in relation to risk for coronary artery disease and stroke / N. Cortez-Dias, S. Martins, A. Belo, M. Fiuza // Rev. Port. Cardiol. – 2011. – V. 30. – P. 139–169.
7. Prevalence of metabolic syndrome components in a population of bank employees from St. Petersburg, Russia / A. O. Konradi, O. P. Rotar, L. S. Korostovtseva [et al.] // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2011. – V. 9. – P. 337–343.
8. Khang Y. H. Risks for cardiovascular disease, stroke, ischaemic heart disease, and diabetes mellitus associated with the metabolic syndrome using the new harmonised definition: findings from nationally representative longitudinal data from an Asian population / Y. H. Khang, S. I. Cho, H. R. Kim // Atherosclerosis. – 2010. – V. 213. – P. 579–585.
9. «2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / N. J. Stone, J. G. Robinson, A. H. Lichtenstein [et al.] // Circulation. – 2014. – V. 129. – P. S1–S45.
10. Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G. Alberti, R. H. Eckel, S. M. Grundy [et al.] // Circulation. – 2009. – V. 120. – P. 1640–1645.
11. The metabolic syndrome predicts incident stroke: a 14-year follow-up study in elderly people in Finland / J. Wang, S. Ruotsalainen, L. Moilanen [et al.] // Stroke. – 2008. – V. 39 (4). – P. 1078–1083.
12. Metabolic syndrome predicts refractoriness to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke / L. Dorado, J. F. Arenillas, E. Lopez-Cancio [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc Dis. – 2015. – V. 24 (11). – P. 2605–2612.
13. Association between metabolic syndrome and functional outcome in patients with acute ischaemic stroke / M. Y. Oh, S. B. Ko, S. H. Lee [et al.] // European Journal of Neurology. – 2014. – V. 21 (1). – P. 177–179.

**А.Н. Дзюба, В.В. Бабенко**

#### **ДИНАМИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА В ОСТРЫЙ ПЕРИОД ПЕРВИЧНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И БЕЗ НЕГО**

Проведена оценка динамики неврологического дефицита в острый период первичного ишемического инсульта у пациентов с метаболическим синдромом и без него с помощью неврологических шкал NIHSS, индекса Бартел и модифицированной шкалы Рэнкин. По результатам комплексного клинического исследования установлено, что метаболический синдром отрицательно влияет на динамику неврологического дефицита в острый период первичного ишемического инсульта. Выявлено замедление темпа восстановления утраченных неврологических функций, преимущественно у пациентов со среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой степенями выраженности неврологического дефицита. Установлено достоверное негативное влияние метаболического синдрома на увеличение доли пациентов с полной функциональной зависимостью и инвалидизацией. По данным модифицированной шкалы Рэнкин на 21-е сутки после развития острого ишемического инсульта достоверно установлено негативное влияние метаболического синдрома на неблагоприятный функциональный выход.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, метаболический синдром, неврологический дефицит.

*O.M. Dziuba, V.V. Babenko*

**DYNAMICS OF NEUROLOGICAL DEFICITS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE WITH METABOLIC SYNDROME AND WITHOUT IT**

Assessment of the dynamics of neurological deficits in acute period of the primary ischemic stroke in patients with metabolic syndrome and without using scales neurological NIHSS, Barthel Index and modified Rankin scale. As a result of comprehensive clinical study found that metabolic syndrome negatively affects the dynamics of neurological deficits in acute period of the primary ischemic stroke. Revealed slowing the pace of recovery of lost neurological function, especially in patients with moderate, severe and very severe degree of neurological deficit. A significant negative effect of metabolic syndrome on the increase in the proportion of patients with complete functional dependency and disability. Based on data from the modified Rankin scale at 21st days was significantly found a negative impact of metabolic syndrome on a poor functional outcome.

**Keywords:** *ischemic stroke, metabolic syndrome, neurological deficits.*

*Поступила 03.09.15*

УДК 612.014.423:572.7:616.831-056.7:577.11:616.36

*И.Н. Никишкова, И.К. Волошин-Гапонов, А.Е. Кутиков, Л.П. Забродина*  
*«Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»,*  
*г. Харьков*

### **ПАТТЕРНЫ ЭЭГ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ АНТРОПОМОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ**

Описана распространенность определенных типов паттернов ЭЭГ при болезни Вильсона–Коновалова у пациентов, принадлежащих к разным антропологическим типам (АТ). Проанализированы данные ЭЭГ и продемонстрированы различия частоты нахождения определенных комбинаций функционального состояния подкорковых структур мозга, регулирующих тонус неокортекса. Представленность типов ЭЭГ-паттернов среди пациентов – носителей средиземноморского АТ отражала характерную для группы больных в целом: дезорганизованная ЭЭГ с признаками дисфункции лимбико-диэнцефальной и кортикобазальной систем. Для пациентов – носителей атланта-балтийского АТ наиболее характерными были паттерны ЭЭГ с доминированием регулярной  $\alpha$ -активности и с низким уровнем пароксизмальных проявлений. У пациентов – носителей динарского АТ преобладали паттерны ЭЭГ с признаками усиления активирующих ретикулярных влияний на неокортекс на фоне снижения таламической активности.

**Ключевые слова:** паттерны ЭЭГ, функциональная активность мозга, антропологический тип, болезнь Вильсона–Коновалова.

При изучении патофизиологии болезни Вильсона–Коновалова (БВК) МРТ-исследования продемонстрировали наличие у пациентов с этим заболеванием серьезных патологических изменений и в коре (атрофия), и в подкорковых структурах (базальные ганглии, таламус, ствол) головного мозга как из-за нарушения метаболизма меди, так и вследствие ятрогенного эффекта [1]. Выявленные морфоструктурные изменения мозга на ЭЭГ проявляются перестройкой пространственной организации, сменой показателей физических характеристик и представленности в спектре колебаний биоэлектрической активности [2], поскольку паттерн ЭЭГ обусловлен комбинацией функционального состояния структур, регулирующих биоэлектрическую активность коры [3, 4].

Полученные ранее результаты свидетельствовали о важности антропоморфологи-

ческого фактора для изучения эпидемиологии, механизмов и факторов риска развития БВК, в частности об абсолютном преобладании среди пациентов с БВК лиц – носителей средиземноморского антропологического типа (АТ) и значительной представленности лиц атланта-балтийского и динарского АТ [5]. Было показано также, что пациенты с невротическими расстройствами, принадлежащие к разным АТ, различались по уровню функциональной активности и взаимодействий неокортекса с подкорковыми структурами [6]. Данный факт обусловил актуальность изучения биоэлектрической активности мозга у пациентов с БВК с учетом их антропоморфологических характеристик.

**Материал и методы.** Диагноз БВК был поставлен/подтвержден в соответствии с общепринятым стандартом (содержание в сыворотке крови церулоплазмина < 20 мг/дл,

© И.Н. Никишкова, И.К. Волошин-Гапонов, А.Е. Кутиков, Л.П. Забродина, 2015

эксекреция меди с мочой  $> 100$  мкг/сутки, наличие колец Кайзера–Флейшера). Анализ биоэлектрической активности мозга был проведен 34 пациентам (12 женщинам) основной группы с БВК в возрасте от 17 до 49 лет, средний возраст –  $(30,00 \pm 1,38)$  года. Регистрацию ЭЭГ осуществляли в состоянии покоя с помощью компьютерного диагностического комплекса «Нейрон-спектр+» от 20 электродов, расположенных согласно Международной системе «10–20». Визуальный анализ дополняли данными компьютерной оценки. Основная группа в соответствии с результатами комплексного антропоморфологического обследования была разделена на три подгруппы. В А-подгруппу были включены 6 больных, являющихся представителями атланта-балтийского АТ, в С-подгруппу – 20 пациентов, принадлежащих к средиземноморскому АТ, и в Д-подгруппу – 6 больных – носителей динарского АТ. Кроме того, в основной группе было зарегистрировано 2 пациента, характеризующихся комплексами черт палеоевропейского (1 человек) и уралоидного АТ (1 человек). Из-за малочисленности они не были включены в анализ по подгруппам, но вошли в общий анализ ЭЭГ основной группы исследования.



Рис. 1. Фрагмент ЭЭГ I типа (пациент У., 22 года, Д-подгруппа)

**Результаты.** В ходе визуального анализа данных энцефалографии пациентов с БВК с учетом классификации Е.А. Жирмунской [3, 4] паттерны ЭЭГ пациентов были разделены на пять типов в зависимости от характеристик электрической активности мозга, в первую очередь  $\alpha$ - и  $\beta$ -диапазонов (мощность, амплитуда, регулярность, топическое распределение), и наличия медленноволновых колебаний.

Для I типа ЭЭГ было характерно доминирование регулярного (либо с высокой степенью регулярности) модулированного  $\alpha$ -ритма средней амплитуды с четким топическим распределением (рис. 1). Ко II типу были отнесены ЭЭГ с усилением представленности средне- и высокоамплитудных колебаний  $\alpha$ -диапазона со смещением их в передние области неокортекса (рис. 2). У части пациентов отмечалось сглаживание региональных различий в связи с усилением представленности  $\alpha$ -активности вплоть до ее билатерально-синхронной генерализации практически во всех областях коры, но амплитуда  $\alpha$ -волн при этом была значительно ниже характерной для синхронного типа ЭЭГ. В III тип были включены ЭЭГ с признаками десинхронизации: с резким ослаблением



Рис. 2. Фрагмент ЭЭГ II типа (пациент А., 30 лет, С-подгруппа)

вплоть до полного исчезновения  $\alpha$ -активности на фоне усиления мощности  $\beta$ -ритма и отсутствия зональных различий. ЭЭГ III типа различались по амплитуде, наличию  $\alpha$ -модуляций и волн острого характера: для IIIа типа ЭЭГ был характерен паттерн устойчивой десинхронизации  $\alpha$ -ритма и уплощения кривой ЭЭГ (рис. 3); для IIIб типа ЭЭГ – паттерн  $\beta$ -активности (в виде веретен или всплеск с максимумом проявлений в лобных и центрально-теменных отделах), модулированной острыми волнами, часто при сохранности  $\alpha$ -ритма (рис. 4). К IV типу были отнесены дезорганизованные ЭЭГ средней амплитуды со сглаженными региональными различиями и отсутствием доминирующей активности (рис. 5). Кривая ЭЭГ данного типа представляла собой нерегулярное чередование различных по длине отрезков синхронизации и десинхронизации. В V тип были включены ЭЭГ с дезорганизованным пароксизмальным паттерном (рис. 6). Для данного типа ЭЭГ были характерны полиморфная структура, нерегулярная последовательность колебаний всех диапазонов и выраженные генерализованные медленноволновые па-

роксизмы ( $\theta$ - и  $\delta$ -разряды) с очагом, как правило, в передних отделах.

Согласно данным литературы [3, 4, 7], паттерн ЭЭГ обусловлен комбинацией функционального состояния подкорковых структур, регулирующих биоэлектрическую активность неокортекса. При визуальном анализе ЭЭГ пациентов с БВК были выявлены следующие особенности корково-подкорковых взаимодействий. На ЭЭГ 23 пациентов (67,6 %) фиксировались признаки изменения функционального состояния диэнцефальных структур (в первую очередь ядер таламуса): депрессия (III тип) и/или дезорганизация  $\alpha$ -ритма (IV и V типы), что проявилось в уменьшении амплитуды колебаний и нарушении пространственно-частотной организации  $\alpha$ -активности (таблица).

Признаки усиления десинхронизирующего влияния ретикулярной формации и хвостатого ядра (III и IV типы) обнаруживались в картине ЭЭГ у 17 пациентов (50,0 %). Для 14 пациентов (41,3 %) была характерна ЭЭГ с признаками нарушения механизмов взаимодействия синхронизирующих и десинхронизирующих структур мозга, что проявилось

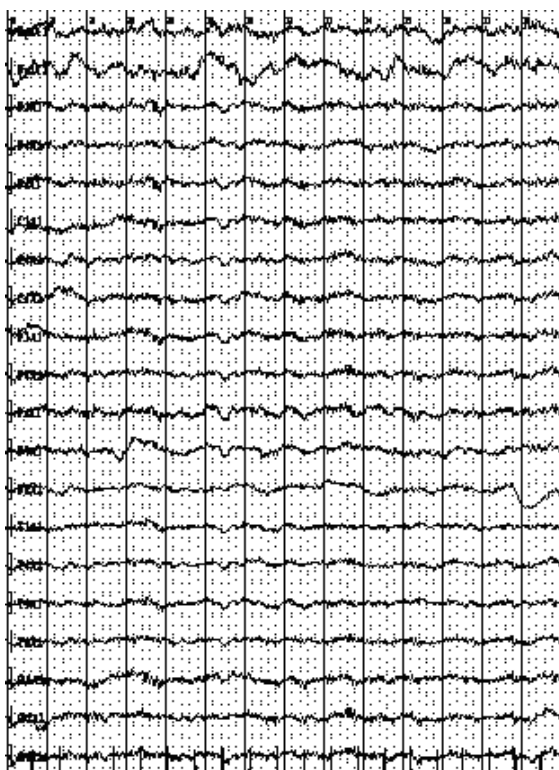


Рис. 3. Фрагмент ЭЭГ IIIа типа (пациент Д., 40 лет, С-подгруппа)

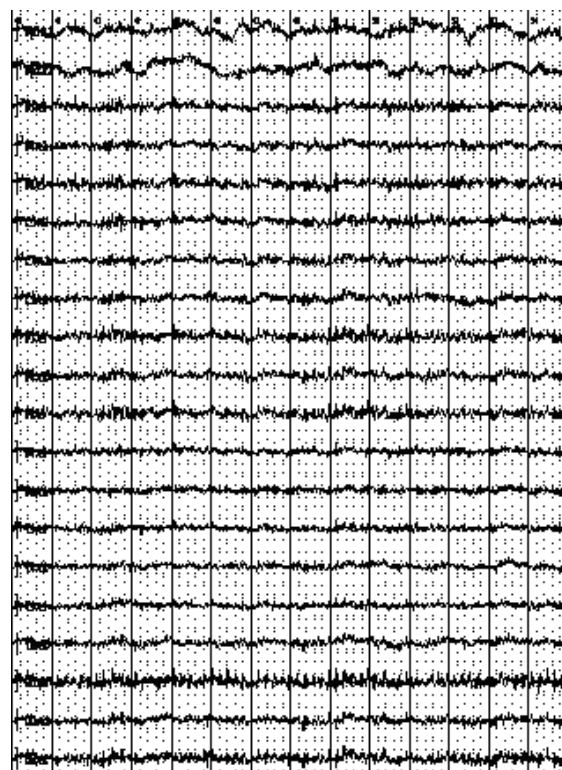


Рис. 4. Фрагмент ЭЭГ IIIб типа (пациент П., 49 лет, Д-подгруппа)

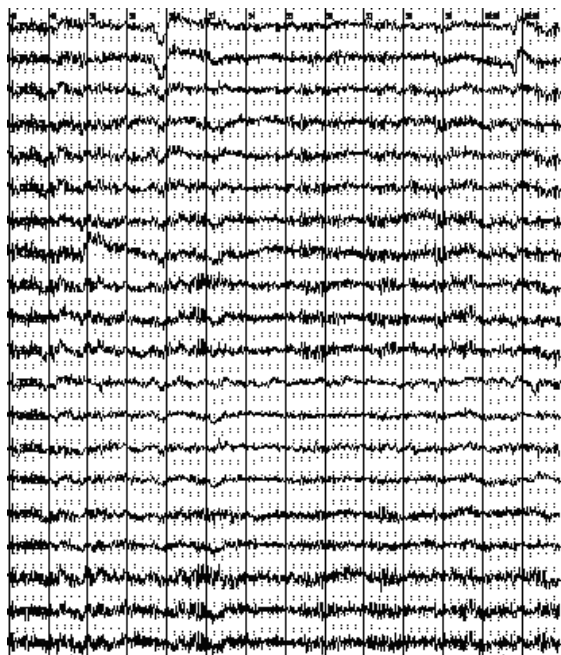


Рис. 5. Фрагмент ЭЭГ IV типа (пациентка К., 48 лет, С-подгруппа)



Рис. 6. Фрагмент ЭЭГ V типа (пациент А., 21 год, С-подгруппа)

*Распределение больных основной группы с различными АТ по типам ЭЭГ, выделенным в результате визуального анализа*

Подгруппы	Тип ЭЭГ				
	I	II	III	IV	V
А (n=6)					
абс.	2	2	1	1	—
%	33,3	33,3	16,2	16,2	—
С (n=20)					
абс.	2	2	6	6	4
%	10,0	10,0	30,0	30,0	20,0
Д (n=6)					
абс.	1	—	1	2	2
%	16,2	—	16,2	33,3	33,3
ОГ (n=34)					
абс.	6	5	8	9	6
%	17,6	5	8	9	6

в картине ЭЭГ либо генерализацией  $\alpha$ -активности (распространение на передние отделы) (II тип), либо чередованием участков краткосрочной десинхронизации с участками синхронизации (IV тип). Дезорганизованная пароксизмальная активность (V тип) с признаками дисфункции стволовых структур была выявлена у 9 пациентов (20,5 %).

Наличие острых волн, участки модуляций острой активности и пароксизмальные проявления, свидетельствовавшие о судорожной готовности, в общей картине биоэлектричес-

кой активности мозга наблюдались у 23 пациентов (67,6 %). Различия в локализации и выраженности пароксизмальных проявлений на ЭЭГ были обусловлены глубиной расположения источника патологической активности. Выраженность одиночных пароксизмов или участков пароксизмальных проявлений в лобных и височных областях неокортекса свидетельствовала о локализации очага пароксизмальной активности в базальных отделах переднего мозга и/или в лимбических структурах. При центрально-



теменной локализации пароксизмов очагом патологической активности были диэнцефальные структуры. Диффузные билатеральные медленноволновые пароксизмы высокой амплитуды, характерные для V типа ЭЭГ, свидетельствовали о вовлеченности в их генез и нижних стволовых отделов.

При сравнительном анализе распределения выделенных типов ЭЭГ в соответствии с АТ определены значительные межгрупповые различия. Паттерны ЭЭГ с выраженным регулярным  $\alpha$ -ритмом (I и II типы) были характерны: в А-подгруппе – для 4 пациентов (66,6 %), в С-подгруппе – для 4 (20,0 %) и в Д-подгруппе – для 1 пациента (16,2 %). Дезорганизация  $\alpha$ -активности (III, IV и V типы ЭЭГ) была выявлена: в А-подгруппе – у 2 пациентов (26,4 %), в С-подгруппе – у 16 пациентов (80,0 %), в Д-подгруппе – у 5 пациентов (83,8 %). Пароксизмальный характер (V тип) имели ЭЭГ: в С-подгруппе – у 4 пациентов (20,0 %), в Д-подгруппе – у 2 пациентов (33,3 %), в А-подгруппе пациенты с данным типом ЭЭГ отсутствовали. Таким образом, представленность всех типов ЭЭГ в С-подгруппе отражала распределение в группе в целом. В то же время Д-подгруппу отличало отсутствие пациентов с синхронным типом ЭЭГ, тогда как количество больных с пароксизмальной ЭЭГ было в 1,5 раза выше, чем в С-подгруппе, и в 2 раза выше, чем в А-подгруппе в целом. Представленность выделенных типов корково-подкорковых взаимодействий в А-подгруппе полностью отличалась от таковой в группе в целом, С-подгруппе, а с Д-подгруппой совпадала только по числу лиц с десинхронной ЭЭГ.

**Обсуждение.** Согласно визуальному анализу ЭЭГ, регулярная  $\alpha$ -активность при БВК характерна для 32,4 % пациентов, среди которых носители атланти-балтийского и средиземноморского АТ составили по 36,4 % каждый, а представители динарского (также, как и палеоевропейского и уралоидного) АТ – по 9,1 %. При этом организованный тип ЭЭГ (I тип) был присущ только 6 (17,6 %) пациентам с БВК, 33,3 % из которых были носителями атланти-балтийского АТ, 33,3 % –

средиземноморского АТ и по 16,2 % – динарского и палеоевропейского АТ.

В 67,6 % случаев при БВК в картине ЭЭГ отмечается пароксизмальность различной выраженности и ЭЭГ-признаки снижения активности таламокортикальной системы на фоне усиления активности мезенцефальной ретикулярной формации и дисфункции кортикобазальной и лимбико-диэнцефальной систем. Среди этих пациентов преобладающее количество составляли носители средиземноморского АТ (69,6 %), меньше было носителей динарского АТ (21,7 %) и практически не отмечалось носителей атланти-балтийского АТ (8,7 %). Та же пропорция сохранялась и в случае тех пациентов с БВК, у которых были зарегистрированы паттерны дезорганизованной ЭЭГ (44,1 %): среди них также доминировали представители средиземноморского АТ (66,7 %), представители динарского АТ составляли 26,7 %, а атланти-балтийского АТ – всего 6,7 %.

#### Выводы

Пациенты с болезнью Вильсона–Коновалова, принадлежащие к разным антропологическим типам, имели различия по встречаемости определенных комбинаций функционального состояния подкорковых структур, регулирующих тонус неокортекса. Представленность паттернов ЭЭГ среди пациентов – носителей средиземноморского антропологического типа отражала таковую в группе в целом: дезорганизованная ЭЭГ с признаками дисфункции лимбико-диэнцефальной и кортикобазальной систем, с вовлечением в генез патологической активности стволовых структур. Для пациентов – представителей атланти-балтийского антропологического типа наиболее характерными были ЭЭГ-паттерны с доминированием регулярной  $\alpha$ -активности и с низким уровнем пароксизмальных проявлений. У пациентов – носителей динарского антропологического типа преобладали паттерны ЭЭГ с признаками усиления активирующих ретикулярных влияний на неокортекс на фоне снижения таламической активности.

#### Список литературы

1. Brain metal accumulation in Wilson's disease / T. Litwin, G. Gromadzka, G. M. Szpak [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2013. – V. 329. – P. 55–58.

2. Волошин-Гапонов И. К. Особенности биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова / И. К. Волошин-Гапонов // Укр. вісник психоневрології. – 2013. – Т. 21, вип. 3 (76). – С. 13–17.
3. Жирмунская Е. А. Клиническая электроэнцефалография / Е. А. Жирмунская. – М. : Мэйби, 1991. – 118 с.
4. Жирмунская Е. А. В поисках объяснения феноменов ЭЭГ / Е. А. Жирмунская. – М. : НПФ Биола, 1995. – 117 с.
5. Kutikov O. Ye. The role of a physical anthropological factor in epidemiology of Wilson's disease / O. Ye. Kutikov, I. K. Voloshyn-Gaponov // Укр. вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22, вип. 4 (81). – С. 33–37.
6. Кутиков А. Е. Функциональная активность головного мозга при невротических расстройствах у пациентов с различными антропоморфологическими характеристиками / А. Е. Кутиков, И. Н. Никишкова // Эксперим. і клін. медицина. – 2015. – № 2 (67). – С. 95–100.
7. Гнездицкий В. В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография / В. В. Гнездицкий. – Таганрог : Изд-во Таганрогского гос. радиотехн. ун-та, 2000. – 636 с.

***І.М. Нікішкова, І.К. Волошин-Гапонов, О.Є. Кутиков, Л.П. Забродіна***  
**ПАТЕРНИ ЕЕГ ПРИ ХВОРОБІ ВІЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ АНТРОПОМОРФОЛОГІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ**

Описано поширеність певних типів патернів ЕЕГ при хворобі Вільсона–Коновалова у пацієнтів, що належать до різних антропологічних типів (АТ). Проаналізовано дані ЕЕГ та продемонстровано відмінності частоти знаходження певних комбінацій функціонального стану підкіркових структур мозку, що регулюють тонус неокортексу. Представленість типів ЕЕГ-патернів серед пацієнтів – носіїв середземноморського АТ відбивала таку, що була притаманна групі хворих у цілому: дезорганізована ЕЕГ з ознаками дисфункції лімбіко-діенцефальної та кортикобазальної систем. Для пацієнтів – носіїв атланти-балтійського АТ найхарактернішими були патерни ЕЕГ з домінуванням регулярної  $\alpha$ -активності та з низьким рівнем пароксизмальних проявів. У пацієнтів – носіїв динарського АТ переважали патерни ЕЕГ з ознаками посилення активуючих ретикулярних впливів на неокортекс на тлі зниження таламічної активності.

**Ключові слова:** патерни ЕЕГ, функціональна активність мозку, антропологічний тип, хвороба Вільсона–Коновалова.

***I.M. Nikishkova, I.K. Voloshyn-Gaponov, O.Ye. Kutikov, L.P. Zabrodina***  
**EEG PATTERNS IN WILSON'S DISEASE IN PATIENTS WITH DIFFERENT ANTHROPOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS**

The peculiarities of some types of EEG patterns in Wilson's disease are described for patients belonging to different physical anthropological types (PAT). The EEG data have been analysed and differences in incidence of certain combinations of functional conditions of subcortical brain structures regulating a neocortical tonus have been demonstrated. A presentation of types of EEG patterns among patients who belonged to Mediterranean PAT coincided with the presentation which was demonstrated by the patients' group at whole: disorganized EEG with signs of limbic-diencephalone and cortical-basal dysfunctions. Patients belonging to Atlantic-Baltic PAT characterized mainly by EEG patterns with predomination of regular  $\alpha$ -activity and low levels of paroxysmal manifestations. Patients belonging to Dinaric PAT had mainly EEG patterns with signs of enhanced activating reticular influences on cortex on the background of a decreasing thalamic activity.

**Keywords:** EEG patterns, brain functional activity, physical anthropological type, Wilson's disease.

*Поступила 29.09.15*

## ХІРУРГІЯ

УДК 616.27-006-089-079.4

*В.В. Бойко, А.Г. Краснояружський, В.В. Ткаченко**ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України»,  
м. Харків***ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ  
НОВОУТВОРЕНЬ СЕРЕДОСТІННЯ В ЗАГАЛЬНІЙ СТРУКТУРІ  
ВНУТРІШНЬОГРУДНИХ ПУХЛИН**

Проаналізовано результати діагностичних досліджень та хірургічного лікування 186 хворих з новоутвореннями внутрішньогрудної локалізації. Дійшли висновку, що первинними методами виявлення внутрішньогрудних новоутворень є клінічне дослідження хворого і рентгенограма органів грудної порожнини. Найбільш інформативними методами діагностики є комп'ютерна томографія органів грудної порожнини і ядерно-магнітно-резонансна томографія.

**Ключові слова:** внутрішньогрудні новоутворення, середостіння, діагностика, хірургічне лікування.

В останні роки відмічається тенденція до збільшення кількості хворих з первинними новоутвореннями внутрішньогрудної локалізації. Більше 80 % цих пухлин представлені різними гістотипами раку [1–3]. Менш вивченою в клінічній онкології та торакальній хірургії залишається проблема внутрішньогрудних утворень [4–6], які являють собою збірне поняття, що об'єднує в одну групу за єдиними анатомічними межами утворення різної гістологічної будови, різного клінічного перебігу, ступеня злоякісності та прогнозу [7–9].

Діагностика новоутворень середостіння за клінічними ознаками надзвичайно складна [1, 10]. Частота окремих симптомів, описана різними авторами, варіює в широких межах [5, 7, 8]. Пропозиції деяких авторів застосовувати діагностику утворень середостіння на їх локалізації і клінічній картині представляються архаїчними і не відображають можливостей сучасних діагностичних технологій [8, 11, 12].

Первинними новоутвореннями середостіння прийнято називати різномірні за гістологічною будовою пухлини і кісти, об'єднані

в одну групу за принципом загальної локалізації та походженням з тканин середостіння [2–4, 7, 10]. Однак аналіз численних публікацій свідчить про те, що не всі дослідники дотримуються подібної точки зору [13]. Розуміння терміну «первинне новоутворення середостіння», залежність складу аналізованих вибірок пацієнтів від профілю установи, в якій виконана робота, цілком ймовірно, пояснюють, чому у доступній літературі немає даних щодо поширеності новоутворень середостіння та їхньої структури [14]. Дотепер єдиної думки щодо способу отримання морфологічного матеріалу не існує. Одні автори вважають голкові біопсії новоутворень середостіння стандартом інвазивної діагностики [2]. Інші називають трансторакальну біопсію небезпечним методом через можливість контактного поширення пухлин [15].

Відкриті діагностичні операції (медіастинотомія, діагностична торако- і стернотомія) виконуються все рідше через їх травматичність, а роль відеоторакоскопії як універсальної діагностичної альтернативи досі не цілком визначена [1].

© В.В. Бойко, А.Г. Краснояружський, В.В. Ткаченко, 2015

Впровадження в останні роки сучасних діагностичних та хірургічних технологій сприяло поліпшенню результатів лікування хворих з первинними пухлинами внутрішньогрудної локалізації. Однак проблема ще далека від вирішення. Дотепер нерідкі випадки, коли істинний характер рентгенологічно виявленого внутрішньогрудного патологічного новоутворення встановлюють тільки в процесі оперативного втручання [3]. Остаточного не вирішено питання передопераційної діагностики, визначення операбельності, тактики лікування, недостатньо розроблено питання післяопераційного ведення, нечисленні відомості про віддалені результати лікування хворих з даною патологією.

Таким чином, проблема новоутворень внутрішньогрудної локалізації є досить актуальною. Потрібна подальша оптимізація спеціальних методів діагностики та лікування, що в усіх випадках вимагає індивідуального підходу і тактики залежно від злоскісності і поширеності процесу.

**Матеріал і методи.** Проведено аналіз результатів діагностичних досліджень і хірургічного лікування 186 хворих з новоутвореннями внутрішньогрудної локалізації, яким проводилося лікування з 2005 по 2015 рік. Вік хворих коливався від 17 до 72 років. Серед хворих було 94 (50,5 %) жінки і 92 (49,5 %) чоловіки. Пухлина розташовувалася: в середостінні – у 86 (46,2 %) пацієнтів, у легенях – у 68 (36,6 %), на внутрішній поверхні грудної стінки – у 32 (17,2 %) хворих (таблиця).

Комп'ютерну томографію проводили 152 пацієнтам. Магнітно-резонансно-томографічне дослідження було виконано у 9 випадках з пухлинами середостіння. Ультразвукове дослідження було проведено у 108 хворих з внутрішньогрудними утвореннями, сканування здійснювали лінійним і конвексним електронними датчиками. Фібробронхоскопію виконали у 61 хворого з утвореннями у легенях. Крім візуального огляду здійснювали взяття матеріалу для цитологічного і гістологічного досліджень. Трансторакальну пункційну біопсію під комп'ютерно-томографічним або ехоскопічним контролем було проведено у 44 хворих з первинними утвореннями внутрішньогрудної локалізації. Аспіраційну біопсію здійснювали тонкою голкою і брали матеріал для цитологічного дослідження. Крім того, виконували пункційну біопсію. Діагностичну торакотомію (мініторакотомію з відеоасистуванням) було проведено у 10 хворих з внутрішньогрудними новоутвореннями, з них діагностичну торакотомію – у 4 випадках, мініторакотомію з відеоасистуванням – у 6. Діагностичну мініторакотомію з відеоасистуванням здійснювали апаратурою фірми «Karl Storz» (Німеччина).

Статистичну обробку матеріалу проводили варіаційним методом, з обчисленням критерію Ст'юдента. Для статистичної обробки використовували комп'ютерну програму SPSS (версія для Windows).

**Результати та їх обговорення.** У 179 (96,2 %) з перебуваючих під нашим спо-

*Розподіл обстежених хворих за типом і локалізацією новоутворень*

Тип утворення	Середостіння		Легені		Грудна стінка, плевра	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тимома	47	25,2	–	12,4	–	–
Карциноїдна пухлина	–	–	23	1,1	–	–
Неврогенна пухлина	22	11,8	2	6,5	69	4,8
Аденома бронха	–	–	12	7,5	–	–
Саркома	5	2,7	14	–	10	5,4
Мезенхімальна пухлина	5	2,7	–	–	2	1,1
Мезотеліома	2	1,1	–	–	8	4,3
Гемартохондрома	–	–	15	8,1	–	–
Фіброма	–	–	2	1,1	2	1,1
Гемангіома	1	0,5	–	–	1	0,5
Внутрішньогрудні пухлини щитоподібної залози	4	2,2	–	–	–	–
<b>Всього</b>	<b>86</b>	<b>46,2</b>	<b>68</b>	<b>36,5</b>	<b>32</b>	<b>17,2</b>

стереженням хворих були виконані операції різного об'єму. Радикальні хірургічні втручання були проведені у 158 (88,3 %) хворих, паліативні – у 11 (6,1 %), діагностична торакотомія (мініторакотомія з відеоасистуванням) – у 10 (5,6 %). Транстернальним доступом було оперовано 26 (14,5 %) хворих, торакотомічним – 153 (85,5 %).

З радикально прооперованих у 26 (16,5 %) хворих з пухлинами внутрішньогрудних дихальних шляхів були виконані реконструктивно-пластичні операції різних типів. У 30 (19,0 %) хворих зі злоякісними (інвазивними) пухлинами внутрішньогрудної локалізації були проведені розширені операції. Мініторакотомічні операції з відеоасистуванням були виконані у 12 (7,6 %) хворих з периферійними доброякісними пухлинами легенів і пухлинами грудної стінки малих розмірів (до 5–6 см).

Розробка комп'ютерно-томографічної семіотики тимом дозволила точно діагностувати дані новоутворення, з встановленням їхніх розмірів і місцевого поширення процесу. Крім того, були розроблені комп'ютерно-томографічні критерії диференціації злоякісних тимом. У всіх випадках мала місце типова локалізація тимом – у передньовисхідній середостінні, між легеневою артеріальною стовбуром і лівою плечоголовою веною, позаду грудини і попереду висхідної частини аорти. При доброякісних тимом, як правило, цілісність капсули не порушувалася, при злоякісних (інвазивних) тимом чітко окреслена тінь зустрічалася набагато рідше.

Нерівні контури пухлини і інвазія в довколишні структури були встановлені у 92 % випадків зі злоякісними тимом. Для виявлення інвазій більш інформативним було спіральне комп'ютерно-томографічне дослідження в ангиографічному режимі. Щільність як злоякісних, так і доброякісних тимом варіювала в межах 30–40 одиниць за шкалою Хаусфільда. При злоякісних тимом структура була неоднорідна, часто всередині з низькою щільністю та кістозними включеннями. При введенні контрасту щільність судин збільшувалася, а тимом залишалася незмінною, що дозволяло краще візуалізувати дане новоутворення.

При комп'ютерно-томографічній діагностиці дистопічних пухлин щитоподібної залози

ви вирішальне значення мало визначення їх денситометричних показників. Щільність тканини щитоподібної залози завдяки вмісту йоду в ній вище щільності всіх прилеглих структур середостіння і коливається в межах 112–122 одиниці за шкалою Хаусфільда. Тому диференціація дистопічних пухлин щитоподібної залози з іншими структурами середостіння не викликала великих труднощів. При комп'ютерно-томографічній діагностиці контури дистопічних пухлин щитоподібної залози в більшості випадків були рівні й чіткі.

При комп'ютерній діагностиці встановлено, що невrogenні пухлини середостіння, як правило, локалізувалися в реберно-хребетному куті. Пухлини мали овальну форму і чіткі контури. Структура новоутворень у більшості випадків (85 %) була однорідною, щільністю 35–40 одиниць за шкалою Хаусфільда. У випадках же нейроblastом структура пухлини в більшості випадків була неоднорідною, з ділянками деструкції всередині, щільністю 17 одиниць за шкалою Хаусфільда.

Інтравенозно контраст вводили 9 хворим з невrogenними пухлинами. При цьому щільність пухлинного утворення не збільшувалася, прилеглі структури середостіння ж візуалізувалися більш чітко, що давало можливість точно визначати ступінь поширення новоутворення.

Комп'ютерна томографія значно спрощує діагностику медіастинальних ліпом. Точна оцінка та інтерпретація денситометричних показників пухлини дозволяють майже безпомилково встановити діагноз ліпому. Жирові пухлини на відміну від інших новоутворень характеризуються зовсім різною щільністю, яка в наших випадках коливалася в межах 120–170 одиниць за шкалою Хаусфільда. В усіх випадках пухлини мали гомогенну, часточкову структуру і чіткі контури. Розміри пухлин варіювали в межах 4–30 см.

Ліпосаркоми на відміну від ліпом характеризувалися більш високою щільністю і інфільтративним ростом пухлини. Щільність у різних місцях варіювала в межах 80–100 одиниць за шкалою Хаусфільда.

При жирових пухлинах комп'ютерна томографія крім точного діагнозу дозволяла встановлювати межі поширення пухлини, що

мало вирішальне значення для лікувальної тактики та вибору оперативного доступу при комбінованих локалізаціях.

Правильна оцінка денситометричних показників при комп'ютерно-томографічних дослідженнях тератом є первинною передумовою встановлення точного діагнозу. Для доброякісних тератом при комп'ютерно-томографічних дослідженнях характерними були чіткі контури; для злоякісних тератом – нечіткі контури. При вивченні денситометричних показників пухлин слід зазначити, що на тлі щільності 30–50 одиниць за шкалою Хаусфільда у випадках тератом зустрічалися ділянки низької щільності (120–170 одиниць за шкалою Хаусфільда), що було характерно для жирових включень, та ділянки високої щільності (100–120 одиниць за шкалою Хаусфільда), що було характерно для кісткових і хрящових включень.

Магнітно-резонансну томографію було проведено у 9 хворих з пухлинами середостіння. При цьому інвазія у верхню порожнисту вену була виявлена у 1 хворого, у плечоголовну вену – у 1, у ворота легені – у 1. В 1 випадку було виявлено здавлення верхньої порожнистої вени без інвазії. У 2 хворих з неврогенними пухлинами заднього середостіння при магнітно-томографічному дослідженні було встановлено інтраспинальне поширення пухлини у вигляді «пісочного годинника», внаслідок чого хворим разом з торакотомією та видаленням пухлини було проведено ламінектомію з видаленням її інтраспинального компонента.

Таким чином, магнітно-резонансна томографія є досить інформативним методом діагностики новоутворень середостіння, особливо неврогенних пухлин реберно-хребетного кута, та для виявлення інвазій пухлини у великі судини, коли комп'ютерну томографію в ангиографічному режимі з якоїсь причини неможливо провести.

Ультразвукове дослідження було проведено у 7 хворих з рідкісними пухлинами середостіння: у 2 із них згодом була верифікована мезотеліома перикарда, у 5 – тимома з інвазією в перикард, у 1 – мезенхімома переднього середостіння з інвазією в легені і перикард. Умовою успішної ультразвукової візуалізації патологічного процесу середостіння була відсутність паренхіми легенів, яка

аерується, між досліджуваним утворенням та внутрішньою поверхнею грудної стінки. При ультразвуковому дослідженні хворих з мезотеліомами перикарда в обох випадках виявлялися ехопозитивні поліциклічні утворення на тлі рідини в порожнині перикарда, зазначалося потовщення стінок перикарда та була проведена пункція порожнини перикарда під ультразвуковим контролем з видаленням та цитологічним дослідженням рідини, яка була інформативна в 1 випадку. Пункційні біопсії під комп'ютерно-томографічним контролем з подальшим цитогістологічним дослідженням були проведені у 12 хворих з новоутвореннями середостіння. У 9 хворих з них пухлина розташовувалася в передньому відділі середостіння, у 3 – у задньонижньому. При цьому гістологічна структура пухлини була встановлена у 6 (50 %) хворих, злоякісний характер пухлини без точного встановлення гістотипу – у 3 (25 %). Чутливість методу становила 75 %, точність – 50 %.

Чотирьом хворим з первинними пухлинами середостіння були виконані діагностичні мініторакомотомії з відеоасистуванням і взяттям матеріалу для гістологічного дослідження. При цьому місце розташування торакопортів для оптики і мініторакомотомічного розрізу залежало від локалізації та поширення пухлини. Торакопорти для оптики розташовували в найбільш віддаленій точці від пухлини, мініторакомотомічний розріз – у найбільш близькій. Точність методу дорівнювала 100 %.

Розширені операції були виконані у 30 хворих з новоутвореннями внутрішньогрудної локалізації. При цьому у 12 хворих пухлини розташовувалися в середостінні, у 8 – в легенях, у 10 – на грудній стінці з інтраторакальним ростом.

У 8 хворих операції були виконані транстернальним доступом, у 22 – торакотомічним. Вибір оперативного доступу робили на підставі комп'ютерно-томографічних даних, а у складних ситуаціях – на підставі комп'ютерно-томографічних і відеоторакокопічних даних. До транстернального доступу вдавалися при ретростернально поширених пухлинах або при інвазії в обидва геміторакси. Розширені операції при злоякісних (інвазивних) пухлинах середостіння супроводжувалися резекцією: легенів –

у 5 (41,7%) випадках, перикарда – в 4 (33,3%), трахеї та бронхів – у 2 (16,7%), крайовою резекцією великої судини – у 2 (16,7%) випадках. Резекція перикарда була проведена у 8 випадках.

Особливою складністю відрізнялися операції з резекцією трахеї та бронхів, які були виконані у 4 випадках із злоякісними інвазивними пухлинами легенів і середостіння.

Загальна післяопераційна летальність становила 10%. Однак удосконалення техніки оперативних втручань з використанням сучасних хірургічних і анестезіологічних технологій, передопераційної підготовки пацієнтів, інтенсивної терапії в післяопераційному періоді дозволило в останні роки знизити летальність і кількість післяопераційних ускладнень (в останні три роки летальності не було, ускладнення відмічалися у 2 хворих).

Для вирішення питання про переваги мініторакотомії з відеоасистуванням над традиційною торакотомією порівнювали: тривалість операції, перебіг післяопераційного періоду (кількість ексудату, виділеного по дренажу; тривалість дренивання плевральної порожнини; кількість анальгетиків, що вводили після операції; тривалість перебування хворого у стаціонарі) та розвиток післяопераційних ускладнень у хворих. Тривалість операції при мініторакотомії з відеоасистуванням коливалася від 25 до 80 хв, при операціях традиційними методами – від 45 до 110 хв. Було відмічено достовірне скорочення тривалості операції у хворих, де застосовували малоінвазивні втручання, в середньому до (48,54±3,08) хв, у оперованих за традиційними методиками – (74,2±2,8) хв ( $p < 0,01$ ). У середньому терміни дренивання плевраль-

ної порожнини після мініторакотомічних операцій виявилися значно меншими – (1,8±0,4) дня, ніж при торакотомії – (3,20±0,48) дня. Також значно меншою була кількість уживаних у постопераційному періоді анальгетиків. Терміни перебування в стаціонарі коливалися: в групі хворих, де застосовувалися малоінвазивні втручання, в межах (5,26±0,85) доби; у групі оперованих за традиційними методиками в межах (9,42±1,76) доби.

### Висновки

Комп'ютерна томографія є високоінформативним методом діагностики новоутворень середостіння і виявлення меж їх розповсюдження.

Магнітно-резонансна томографія, ультразвукове та бронхоскопічне дослідження застосовуються за спеціальними показаннями при діагностиці внутрішньогрудних новоутворень. Проведення магнітно-резонансної томографії доцільно при локалізації утворень у реберно-хребетному куті та для виявлення інвазії пухлин середостіння у великі судини.

Ультрасонографія є високоінформативним методом діагностики первинних мезотеліом перикарда і поширення пухлини в перикард.

Бронхоскопічне дослідження ефективно при діагностиці пухлин внутрішньогрудних дихальних шляхів.

Трансторакальна пункційна біопсія під комп'ютерно-томографічним або ультразвуковим контролем покращує передопераційну діагностику внутрішньогрудних новоутворень і значно знижує необхідність проведення діагностичних торакотомій.

Мініінвазивні операції є методом вибору при лікуванні доброякісних новоутворень середостіння, легенів, плеври та грудної стінки з інтраторакальним ростом.

### Список літератури

1. The value of a noninvasive diagnostic approach to mediastinal masses / R. Hoerbelt, L. Keu-neck, H. Grimm [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – V. 75, № 4. – P. 1086–1090.
2. Primary cysts and tumors of the mediastinum / A. J. Cohen, L. Thompson, F. H. Edwards [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1991. – V. 51. – P. 378–384.
3. The changing patterns of occurrence and management in primary mediastinal tumors and cysts in the People's Republic of China / L. Zeng, Q. Liu, C. Zhang [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1988. – V. 166, № 1. – P. 55–59.
4. Deslauriers J. Tumors and masses of mediastinum; diagnostic strategies in mediastinal tumors and masses / J. Deslauriers, L. Letourneau, G. Giubilei // *Thoracic surgery* / ed. by F. G. Pearson. – [2nd ed.]. – Philadelphia, 2002. – P. 1655–1673.

5. Вишнеvский А. А. Хирургия средостения / А. А. Вишнеvский, А.А. Адамян. – М. : Медицина, 1977. – 400 с.
6. Кондрашов И. А. КТ и МРТ в диагностике опухолей и кист средостения / И. А. Кондрашов // Мед. визуализация. – 1999. – № 3. – С. 29–33.
7. Дедков И. П. Первичные новообразования средостения / И. П. Дедков, В. Д. Захарычев. – К., 1982. – 176 с.
8. Davis R. D. J. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results / R. D. J. Davis, H. N. J. Oldham, D. C. J. Sabiston // Ann. Thorac. Surg. – 1987. – V. 44. – P. 229–237.
9. Стариков В. И. Опухоли средостения / В. И. Стариков, А. Н. Белый, К. Ю. Майборода // Междунар. мед. журн. – 1999. – № 2. – С. 98–102.
10. Гудовский Л. М. Хирургия новообразований средостения / Л. М. Гудовский, С. Р. Добровольский // Анналы РНЦХ РАМН. – 1998. – № 7. – С. 65–69.
11. Primary mediastinal masses; a comparison of adult and pediatric populations / K. S. Azarow, R. H. Pearl, R. Zurcher [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1993. – V. 106, № 1. – P. 67–72.
12. Диагностика и хирургическое лечение при новообразованиях средостения / В. Тришин, О. Оржешковский, А. Решетов [и др.] // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2001. – № 1. – С. 11–14.
13. Wongsangiem M. Primary tumors of the mediastinum: 190 cases analysis (1975– 1995) / M. Wongsangiem, A. Tangthangtham // J. Med. Assoc. Thai. – 1996. – V. 79, № 11. – P. 689–697.
14. Неймарк И. И. Опухоли и кисты средостения / И. И. Неймарк. – Барнаул : Алтайское книжное издательство, 1981. – 196 с.
15. Clinical spectrum of primary mediastinal tumors: a comparison of adult and pediatric populations at a single Japanese institution / S. Takeda, S. Miyoshi, A. Akashi [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2003. – V. 83, № 1. – P. 24–30.

***В.В. Бойко, А.Г. Краснояружский, В.В. Ткаченко***

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
НОВООБРАЗОВАНИЙ СРЕДОСТЕНИЯ В ОБЩЕЙ СТРУКТУРЕ ВНУТРИГРУДНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

Проанализированы результаты диагностических исследований и хирургического лечения 186 больных с новообразованиями внутригрудной локализации. Пришли к выводу, что первичными методами выявления внутригрудных новообразований являются клиническое исследование больного и рентгенограмма органов грудной полости. Наиболее информативные методы диагностики – компьютерная томография органов грудной полости и ядерно-магнитно-резонансная томография.

**Ключевые слова:** *внутригрудные новообразования, средостение, диагностика, хирургическое лечение.*

***V.V. Boyko, A.G. Krasnojaruzhsky, V.V. Tkachenko***

**DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF MEDIASTINAL TUMORS  
IN THE GENERAL STRUCTURE OF INTRATHORACIC TUMORS**

The analysis of diagnostic tests data and the results of surgical treatment of 186 patients with hilar tumors localization. We came to the conclusion, that the primary methods of detection of intrathoracic tumors are the clinical study of the patient and X-ray of the chest cavity. The most informative diagnostic methods computed tomography of the chest cavity, and nuclear magnetic resonance imaging.

**Keywords:** *thoracic tumors, mediastinum, diagnosis, surgical treatment.*

*Поступила 08.10.15*



## ОНКОЛОГІЯ

УДК 616-006.5/.6+618.146-006]-079.4-091.8

*Ю.А. Винник, Е.А. Ключко, В.В. Гаргин\***Харьковская медицинская академия последипломного образования  
\*Харьковский национальный медицинский университет***ПОСЛЕДСТВИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ  
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

Изучены последствия применения неоадъювантной химиолучевой терапии при лечении местно-распространенного рака шейки матки путем оценки морфологических изменений в ткани опухоли. Выявлены и доказаны признаки выраженного патоморфоза ткани опухоли при проведении неоадъювантной химиолучевой терапии. При изучении показателей пролиферативного потенциала по уровню экспрессии Ki-67 было установлено его снижение по сравнению с таковым при применении изолированных лучевой и химиотерапии. Также при проведении неоадъювантной химиолучевой терапии наблюдается наиболее выраженное снижение экспрессии bcl-2 по сравнению с другими видами лечения.

**Ключевые слова:** шейка матки, рак, морфология, пролиферация

Лечение местно-распространенного рака шейки матки (МРРШМ) вызывает существенные трудности [1]. Метод и планирование лечения рака шейки матки (РШМ) должны определяться стадией, размером, глубиной инвазии и дифференцировкой опухоли, вариантом местного регионарного распространения, возрастом пациентки и наличием сопутствующей патологии [2]. Стандартом лечения МРРШМ является комбинированное и комплексное, с применением хирургического, лучевого лечения и химиотерапии. В последние годы большинство рандомизированных исследований посвящены изучению эффективности и поиску вариантов химиолучевого лечения МРРШМ [1, 3]. Однако сохраняется спорный вопрос о целесообразности применения неоадъювантной и адъювантной химиотерапии РШМ. Применение химиопрепаратов в любых схемах, где они используются, как самостоятельный компонент позволяет повысить эффективность лечения [4]. Однако при этом повышается их гематологическая и гастроинтестинальная токсичность, что сопровождается

увеличением частоты и степени тяжести побочных эффектов от проведенного лечения. Лучевая терапия как самостоятельный метод не всегда обеспечивает лечебный патоморфоз. В связи с этим использование химиопрепаратов как радиомодификаторов имеет значительные перспективы в лучевом лечении больных РШМ. В таких схемах дозы цитостатиков значительно меньше, чем при проведении полноценной химиотерапии, но они усиливают действие лучевой терапии [4]. Кроме того, противоопухолевые препараты имеют также цитостатический эффект не только на первичную опухоль, но и на ее метастазы.

При анализе отечественной и зарубежной литературы показано, что многие вопросы, касающиеся лечения МРРШМ, остаются недостаточно изученными, ведется постоянный поиск новых методов лечения и сохраняется дискуссия между онкогинекологами, химиотерапевтами и радиологами. В связи с изложенным целью нашего исследования явилось изучение последствий применения неоадъювантной химиолучевой терапии

© Ю.А. Винник, Е.А. Ключко, В.В. Гаргин, 2015

при лечении местно-распространенного рака шейки матки путем оценки морфологических изменений в ткани опухоли.

**Материал и методы.** Данное исследование основано на анализе тканевых изменений в результате лечения больных с подтвержденным диагнозом РШМ T1b2–2bN0–1M0 стадий в возрасте от 26 до 62 лет (в среднем 33,7 года), находившихся на лечении в онкогинекологическом отделении ХОКОЦ в период с 2013 по 2015 год. Пациентки были разделены на три группы. Первую основную группу составили 25 больных, которым на 1-м этапе предоперационно был проведен 1 курс полихимиотерапии препаратами «Цисплатин» и «Паклитаксел» с последующей лучевой терапией. Вторую основную группу составили 30 больных, которым на 1-м этапе предоперационно была проведена химиорадиомодификация (паклитаксел и карбоплатин) на фоне лучевой терапии (группа неoadъювантной химиолучевой терапии). Третья группа – сравнения – представлена 20 больными, которым перед операцией была проведена только лучевая терапия.

Материалом для исследования послужила ткань шейки матки с гистологически подтвержденным РШМ [5]. В работе использовали классификации РШМ по стадиям (FIGO, 2009) и распространенности опухолевого процесса (TNM, 2010). В каждом случае ткань представлена состоянием до начала лечения (биопсийный материал, диатермоэлектроэксцизия) и после лечения (операционный материал, проведение расширенной экстирпации матки с придатками по Вертгейму).

Помимо изучения препаратов, рутинно окрашенных гематоксилином и эозином, ставили иммуногистохимическую реакцию [6] для изучения интенсивности экспрессии белков Ki-67, bc-l2, оценка которой основывалась на интенсивности окрашивания и распределении иммуноположительных клеток согласно рекомендациям авторов [7, 8] по шкале: «–» – экспрессия отсутствует; «+» – слабая экспрессия; «++» – умеренная; «+++» – интенсивное окрашивание.

По экспрессии Ki-67 определяли индекс пролиферативной активности (ИПА) в 4–9 случайных полях зрения на большом увеличении микроскопа (объектив ×40), где подсчитывали общее количество опухолевых

клеток (не менее 1000) и количество иммуноположительных клеток к Ki-67 с последующим вычислением их процентного соотношения.

**Результаты и их обсуждение.** «Паклитаксел» является достаточно новым препаратом в лечении РШМ. Он стимулирует сборку микротрубочек из димеров тубулина, стабилизирует микротрубочки вследствие угнетения их деполимеризации, что приводит к подавлению нормального процесса динамической реорганизации сети микротрубочек, который важен для клеточных функций. Кроме того, паклитаксел индуцирует образование аномальных скоплений, или «связок» микротрубочек на протяжении клеточного цикла и вызывает образование множественных «звезд» микротрубочек во время митоза. Также он блокирует делящиеся клетки в G2- и M-фазах митоза, т. е. в наиболее чувствительной фазе клеточного цикла. Блокирует процесс деления клетки и повреждает ее цитоскелет, что приводит к нарушению подвижности, внутриклеточного транспорта и передачи трансмембранных сигналов.

При анализе гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, установлено, что во всех группах происходит тканевая реакция в ответ на проводимую лучевую терапию, химиотерапию или их комбинацию. В исследуемых группах выявляются обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток. В группе сравнения отмечается появление очагов некроза и дистрофические изменения клеток опухоли. При проведении иммуногистохимической реакции выявлено, что перед началом выбранной терапии выраженная экспрессия Ki-67 имела место у всех больных, а ИПА колебался от 7,31 до 93,4 % и составил в среднем 47,4 %. При этом в пластах околоопухолевой ткани выявляются диспластически измененные клетки с ядрами, положительно реагирующими на Ki-67 во всех, преимущественно наружных, слоях эпителия; интенсивность реакции была умеренной и высокой. В некоторых случаях клетки базального слоя были Ki-67-отрицательными. При этом по мере перехода эпителия в опухоль клетки с положительной ядерной реакцией к Ki-67 преимущественно высокой интенсивности

выявлялись во всех слоях эпителиального пласта шейки матки. В зонах, подозрительных на наличие микроинвазии, почти все ядра клеток были Ki-67-положительными с высокой интенсивностью реакции.

Локализация и интенсивность иммуногистохимической реакции к Ki-67 в участках инвазивного роста варьируют в зависимости от степени дифференцировки. Так, в неороговевающем раке положительная ядерная реакция к Ki-67 выявлялась в большинстве клеток без определенной закономерности, тогда как в ороговевающем раке в центральных отделах ороговевания Ki-67-положительные клетки чередовались с Ki-67-отрицательными.

Снижение пролиферативной активности в процессе облучения (группа сравнения) было статистически достоверным вне зависимости от гистологического типа опухоли. Средний показатель ИПА составил 40,31 %. При этом снижение пролиферативной активности по ходу лечения было статистически достоверным ( $p < 0,01$ ). При анализе ответа опухоли в зависимости от возраста больных при МРРШМ достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Еще более выраженное снижение пролиферативной активности опухоли выявлено во второй группе больных, получавших неоадьювантную химиолучевую терапию. При этом показатель ИПА составил 24,72 % и статистически достоверно отличался не только от исходного уровня, но и от такового у больных группы сравнения, получавших только лучевую терапию ( $p < 0,05$ ). В этой группе также не было выявлено достоверных отличий при попытке анализа ответа опухоли в зависимости от возраста ( $p > 0,05$ ). Указанные изменения экспрессии Ki-67 можно рассматривать как положительный признак лечебного патоморфоза [9, 10].

Во всех группах индекс пролиферации Ki-67 коррелировал с непосредственным эффектом лучевой или химиолучевой терапии. У больных с первичным клиническим излечением индекс пролиферации был достоверно ниже, чем у тех пациенток, у которых непосредственный эффект лечения оценивали как улучшение или без эффекта ( $p < 0,01$ ).

Активность пролиферативных процессов в опухоли также оказывала влияние на продолжительность безрецидивного периода у больных РШМ. Средняя продолжительность

безрецидивного периода составила в группе сравнения ( $14,8 \pm 2,9$ ) месяца, в первой основной группе ( $19,4 \pm 2,8$ ) месяца, во второй – ( $24,6 \pm 3,4$ ) мес.

Показатели безрецидивной выживаемости были выше во второй основной группе больных. Частота рецидивов в группе сравнения была достоверно выше, чем в основных группах ( $p < 0,01$ ). Во всех случаях отмечается корреляция экспрессии Ki-67 с клиническим эффектом, наблюдаемым у больных МРРШМ после лечения. Показатели общей выживаемости у больных МРРШМ с низкой экспрессией Ki-67 статистически значимо превышают аналогичные у больных МРРШМ с высоким уровнем экспрессии Ki-67 ( $p < 0,05$ ) во всех группах.

При анализе экспрессии антиапоптозного белка bcl-2 во всех образцах шейки матки, полученных от пациенток с МРРШМ, показано, что bcl-2-положительными были только 29,0 % больных МРРШМ, что свидетельствует о том, что повышение экспрессии bcl-2, возможно, играет роль не во всех типах РШМ и указывает на разнообразие путей опосредованного апоптозом блокирования пролиферации трансформированных клеток эпителия шейки матки. После лечения наиболее выраженное снижение экспрессии bcl-2 наблюдалось в группе больных, получавших неоадьювантную химиолучевую терапию (на 9,4 % по сравнению с показателем больных группы сравнения и на 6,7 % по сравнению с данными первой основной группы).

#### **Выводы**

В исследовании выявлены и доказаны признаки выраженного патоморфоза ткани опухоли при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии. Так, при изучении показателей пролиферативного потенциала по уровню экспрессии Ki-67 было установлено его снижение при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии по сравнению с таковым при применении лучевой терапии, традиционной химиотерапии. Также при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии наблюдается наиболее выраженное снижение экспрессии bcl-2 по сравнению с другими видами лечения.

**Перспектива дальнейших исследований** состоит в определении взаимосвязи выявленных изменений с прогнозом наличия рецидивов и выживаемости больных.

**Список литературы**

1. Чуруксаева О. Н. Неoadъювантная химиотерапия при лечении местно-распространенного рака шейки матки / О. Н. Чуруксаева, Л. А. Коломиец // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 2 (56). – С. 18–24.
2. A phase II randomized trial comparing radiotherapy with concurrent weekly cisplatin or weekly paclitaxel in patients with advanced cervical cancer / F. B. Geara, A. Shamseddine, A. Khalil [et al.] // Radiat. Oncol. – 2010. – V. 5. – P. 84.
3. Efficacy in high burden locally advanced cervical cancer with concurrent gemcitabine and cisplatin chemoradiotherapy plus adjuvant gemcitabine and cisplatin: prognostic and predictive factors and the impact of disease stage on outcomes from a prospective randomized phase III trial / A. Duenas-Gonzalez, M. Orlando, Y. Zhou [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2012. – V. 126, № 3. – P. 334–340.
4. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer / P. G. Rose, B. N. Bundy, E. B. Watkins [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – V. 340, № 15. – P. 1144–1153.
5. Международная гистологическая классификация опухолей. Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта. – Женева, 1994.
6. Петров С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С. В. Петров, Н. Т. Райхлин. – Казань, 2004. – 288 с.
7. Дорохова О. В. Діагностичне та прогностичне значення експресії маркерів при диспластичних та непластичних процесах шийки матки (імуноморфологічні аспекти) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія» / О. В. Дорохова. – Дніпропетровськ, 2007. – 20 с.
8. Dabbs D. J. Diagnostic immunohistochemistry / D. J. Dabbs – Churchill Livingstone, 2006. – 828 p.
9. Brown D. C. Ki-67 protein: the immaculate deception? / D. C. Brown, K. C. Gatter // Histopathology. – 2002. – V. 40. – P. 2–11.
10. Ki-67 antigen staining as an adjunct to identifying cervical intraepithelial neoplasia / C. J. Dunton, K. H. Van Hoesven, A. J. Kovatich [et al.] // Gynecol. Oncol. – 1997. – V. 64. – P. 451–455.

**Ю.О. Вінник, К.О. Ключко, В.В. Гаргін**

**НАСЛІДКИ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ШИЙКИ МАТКИ**

Вивчено наслідки застосування неoad'ювантної хіміопроменевої терапії при лікуванні місцево-розповсюдженого раку шийки матки шляхом оцінювання морфологічних змін у тканині пухлини. Виявлено й доведено ознаки значного патоморфозу тканини пухлини при проведенні неoad'ювантної хіміопроменевої терапії. При вивченні показників проліферативного потенціалу за рівнем експресії Ki-67 було встановлено його зниження в порівнянні з таким при застосуванні ізольованих променевої і хіміотерапії. Також при проведенні неoad'ювантної хіміопроменевої терапії спостерігається найбільш виражене зниження експресії bcl-2 у порівнянні з іншими видами лікування.

**Ключові слова:** шийка матки, рак, морфологія, проліферація.

**Yu.A. Vinnik, E.A. Klyuchko, V.V. Gargin**

**NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY CONSEQUENCES FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER**

The effects of neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer by evaluating the morphological changes in the neoplastic tissue have been studied. Revealed and proved the signs expressed pathomorphism tumor tissue during neoadjuvant chemoradiotherapy. The study of proliferative potential indicators of the level of expression of Ki-67 was found to its decline as compared to isolated radiotherapy and chemotherapy. Also during neoadjuvant chemoradiotherapy seen the most pronounced decrease in expression of bcl-2, compared with other treatments.

**Keywords:** cervix, cancer, morphology, proliferation.

Поступила 29.09.15

## ТРАВМАТОЛОГІЯ

УДК 616.075.73: 728.4-001.5-053

*О.П. Шармазанова, В.І. Агій\*, В.М. Шимон\***Харківська медична академія післядипломної освіти  
\*Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»***ТРАВМАТИЧНІ УШКОДЖЕННЯ ЗОН РОСТУ  
НАДП'ЯТКОВО-ГОМІЛКОВОГО СУГЛОБА  
ЗА РЕНТГЕНОЛОГІЧНИМИ ДАНИМИ**

Обстежено 186 дітей після гострої травми надп'яtkово-гомiлkового суглоба. Подано частоту та особливості травматичних ушкоджень зон росту великогомілкової та малогомілкової кісток у дистальних відділах.

**Ключові слова:** надп'яtkово-гомiлkовий суглоб, зони росту, діти.

Травматичні ушкодження кісток і суглобів як у дорослих, так і у дітей займають основне місце серед невідкладних станів. Серед загальної кількості травм дитячі становлять 25–30 %. До 90 % випадків травм у дітей припадає на довгі кістки [1–3], від 70 до 75 % переломів та вивихів становлять ушкодження верхніх кінцівок, 25–30 % – ушкодження нижніх кінцівок [1, 4, 5].

Травми гомілки вважаються найбільш розповсюдженими після травматичних ушкоджень дистального відділу передпліч та кистей як у дорослих, так і у дітей, хоча частота їх, за даними літератури, дуже різниться – від 6,3 до 11,8 % [5–7]. Серед травм гомілки дистальний її відділ уражається в 30–45 % [7, 8], а частота ушкоджень фізарних зон кісток надп'яtkово-гомiлkового суглоба становить, за даними різних авторів, від 6 до 12 % від усіх травматичних ушкоджень скелета в дитячому віці [4, 5, 9]. Рентгенологічна діагностика травм надп'яtkово-гомiлkового суглоба, як і інших, у дітей утруднена через анатомічні і рентгенологічні особливості будови дитячого суглоба, різні варіанти вторинних центрів осифікації і прихованих переломів [1, 5, 8, 10]. Проведено багато досліджень стосовно травматичних ушкоджень над-

п'яtkово-гомiлkового суглоба у дітей, у той же час питання щодо діагностики та трактування знайдених результатів необхідно постійно вдосконалювати.

Мета роботи – вивчення особливостей травматичних ушкоджень зон росту надп'яtkово-гомiлkового суглоба у дітей за рентгенологічними даними.

**Матеріал і методи.** Вивчали клініко-рентгенологічні дані 186 дітей віком від 1 до 17 років, які поступали в дитяче травматологічне відділення після гострої травми з клінічними ознаками ушкодження надп'яtkово-гомiлkового суглоба. Всім дітям було виконано рентгенограми надп'яtkово-гомiлkового суглоба у прямій і бічній проекціях відповідно до затверджених протоколів дослідження та діагностовано ушкодження зон росту дистальних відділів кісток гомілки. Контрольні спостереження проводили у дітей з наявністю переломів за призначенням ортопедів-травматологів до визначення загоєння перелому.

**Результати дослідження.** У обстежених пацієнтів найчастіше зустрічались ушкодження зон росту дистальної частини малогомілкової кістки – 137 пацієнтів (73,7 %), рідше визначено ушкодження зон росту ве-

© О.П. Шармазанова, В.І. Агій, В.М. Шимон, 2015

ликогомількової кістки – 49 дітей (26,3 %;  $p < 0,001$ ), однак переважна більшість з них (рис. 1) потребувала стаціонарного лікування,



Рис. 1. Рентгенограми пацієнта Д., 12 років: остеоепіфізолиз великогомілкової кістки (II тип ушкоджень за Salter–Harris) зі зміщенням назовні і під кутом, косо-поперечний перелом дистальної третини діафіза малогомілкової кістки з кутовим зміщенням назовні, розрив міжгомількового синдесмозу

тому у хворих, які перебували в стаціонарі, частота ушкоджень кісток була зворотною: 66,7 % (48 дітей) – з ушкодженнями зон росту великогомілкової кістки і 33,3 % (24 пацієнти) – з ушкодженнями малогомілкової кістки. Поєднані ушкодження двох гомілкових кісток (зони росту великогомілкової кістки та дистальної третини діафіза – малогомілкової) визначено у 30,6 % дітей. Найчастіше травми зон росту гомілкових кісток траплялись у віці 11–13 років – 33,3 % пацієнтів.

Серед ушкоджень зон росту епіфізолизи (I тип ушкоджень за Salter–Harris) відмічені у 15,1 % випадків (6,1 % – у великогомілковій кістці, 18,2 % – у малогомілковій,  $p < 0,05$ ), II тип ушкоджень за Salter–Harris (остеоепіфізолиз з переходом лінії перелому на метафіз) – у 33,9 % (59,2 та 24,8 % відповідно,  $p < 0,001$ ), III тип ушкоджень за Salter–Harris (остеоепіфізолиз з переходом лінії перелому на епіфіз, рис. 2) – у 38,7 % (24,5 та 43,8 % відповідно,  $p < 0,01$ ), IV тип ушкоджень за Salter–Harris (лінія перелому проходить через епіфіз і метафіз, рис. 3) – у 9,1 % (10,2 та 8,8 % відповідно), V тип ушкоджень – компресія зони росту – не зустрічався; VI тип ушкоджень відмічений лише у 3,2 % у малогомілковій кістці. Отримані нами дані за частотою уражень різних видів зон росту віро-



Рис. 2. Рентгенограми пацієнта Г., 11 років: внутрішньо суглобовий остеоепіфізолиз великогомілкової кістки (III тип ушкоджень за Salter–Harris), збільшення в об'ємі м'яких тканин по передній і задній поверхнях суглоба



Рис. 3. Рентгенограми пацієнта Р., 12 років: остеоепіфізолиз заднього краю великогомілкової кістки (IV тип ушкоджень за Salter–Harris) з діастазом між відламками до 7 мм

гідно відрізняються від наведених у літературі: частота остеоепіфізолизів II типу становить до 75 %, епіфізолизів – 3–5 % [2, 3].

До прихованих переломів відносять такі, які первинно не виявлені рентгенологічними методами, цей термін використовують також по відношенню до переломів, рентгенологічні ознаки яких ідентифікуються ретроспективно. Вважається, що магнітно-резонансна томографія – метод вибору для діагностики прихованих переломів [1], однак у дітей його при гострих травмах практично не застосовують, тому контрольне рентгенологічне обстеження таких пацієнтів через 1–2 місяці після травми дозволяє візуалізувати утворення кісткового мозолу на рівні перелому.

Приховані переломи визначені нами у 31 (16,7 %) пацієнта, зміщення при них були мінімальними і при неувважному аналізі рентгенограм їх можна було пропустити (рис. 4),



Рис. 4. Рентгенограми пацієнта Г., 11 років: епіфізеоліз малогомілкової кістки (I тип ушкоджень за Salter–Harris), збільшення в об'ємі м'яких тканин по передній, латеральній та задній поверхням суглоба

проте спостереження у динаміці підтвердило їх наявність.

### Список літератури

1. Головня Д. В. Переломи костей, образующих голеностопный сустав у детей : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.35 «Детская хирургия» / Д.В. Головня. – М., 2002. – 23 с.
2. Корж А. А. Повреждения костей и суставов у детей / А. А. Корж, Н. С. Бондаренко. – Харьков : Прапор, 1994. – 445 с.
3. A 10-year study of the changes in the pattern and treatment of 6,493 fractures / J. C. Cheng, B. K. Nug, S. Y. Ying, P. K. Lam // *J. Pediatr. Orthop.* – 1999. – V. 19, № 3. – P. 344–350.
4. Kessler J. Childhood obesity is associated with increased risk of most lower extremity fractures / J. Kessler, C. Koebnick, N. Smith // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2013. – V. 471 (4). – P. 1199–1207.
5. Lalonde K. A. Traumatic growth arrest of the distal tibia: a clinical and radiographic review / K. A. Lalonde, M. Letts // *Can. J. Surg.* – 2005. – V. 48 (2). – P. 143–147.
6. Simplified diagnostic algorithm for Lauge-Hansen classification of ankle injuries / H. Okanobo, B. Khurana, S. Sheehan [et al.] // *Radiographics.* – 2012. – V. 32 (2). – P. 71–84.
7. Diagnosis and treatment of acute ankle injuries: development of an evidence-based algorithm / H. Polzer, K. G. Kanz, W. C. Prall [et al.] // *Orthopedic reviews.* – 2012. – № 4. – P. 22–32.
8. Podeszwa D. A. Physeal fractures of the distal tibia and fibula (Salter–Harris Type I, II, III, and IV fractures) / D. A. Podeszwa, S. J. Mubarak // *J. Pediatr. Orthop.* – 2012. – V. 32 (1). – P. 62–68.
9. Rammelt S. Foot and ankle fractures in children / S. Rammelt, W. Schneiders, G. Fitze // *Orthopade.* – 2013. – V. 42 (1). – P. 45–54.
10. Sankar W. N. Incidence of occult fracture in children with acute ankle injuries / W. N. Sankar, J. Chen, R. M. Kay // *J. Pediatr. Orthop.* – 2008. – V. 28 (5). – P. 500–501.

Осколкові переломи епіметафізів гомілкових кісток відмічені у 6 (3,2 %) пацієнтів, ураження міжгомілкового синдесмозу – у 8 (4,3 %). Оперативне лікування переломів дистального відділу гомілкових кісток було використано у 27 (14,5 %) дітей.

Необхідно відмітити, що у 58,3 % дітей крім переломів визначалось значне збільшення м'яких тканин, причому у 29,2 % це збільшення візуалізувалось з боку, протилежного перелому, і встановити його причину за даними рентгенологічного дослідження було неможливо, що вказує на необхідність застосування у таких пацієнтів ультразвукового дослідження.

### Висновки

Травматичні ушкодження зон росту у над'яtkово-гомілковому суглобі у дітей мають свої особливості за частотою і ступенем вираженості і частіше за все відбуваються в 11–13 років. Висока частота внутрішньосуглобових остеоепіфізеолізів потребує ретельних корекцій таких ушкоджень.

***Е.П. Шармазанова, В.И. Агий, В.М. Шимон***

**ТРАВМАТИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЗОН РОСТА ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА  
ПО РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИМ ДАННЫМ**

Обследованы 186 детей после острой травмы голеностопного сустава. Представлены частота и особенности травматических повреждений зон роста большеберцовой и малоберцовой костей в дистальных отделах.

***Ключевые слова:*** голеностопный сустав, зоны роста, дети.

***O.P. Sharmazanova, V.I. Ahii, V.M. Shimon***

**TRAUMATIC INJURIES OF GROWTH ZONES OF AN ANKLE JOINT ACCORDING X-RAY DATA**

The 186 children have been investigated after acute injury of the ankle joint. The frequency and characteristics of injury of the growth zones of the tibia and fibula in the distal parts have been presented.

***Keywords:*** ankle joint, growth zones, children.

*Поступила 08.10.15*



## ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.12-022.2: 612.017.11

*Н.В. Капустник**Харківський національний медичний університет***ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ  
ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРИДАТКІВ МАТКИ**

Представлені дані про патогенетичні особливості перебігу хронічних запальних захворювань придатків матки на підставі даних клініко-імунологічного обстеження у 45 жінок репродуктивного віку. У ході дослідження було виявлено, що розвиток хронічних запальних захворювань придатків матки супроводжується розладами у місцевому та системному імунітеті. Цитокиновий дисбаланс у перитонеальній порожнині поєднується зі зниженням місцевого імунітету статевих органів.

**Ключові слова:** хронічні запальні захворювання придатків матки, імунітет, цитокіни.

У структурі гінекологічних захворювань запальні захворювання жіночих статевих органів займають перше місце серед усієї гінекологічної патології [1, 2]. Запальні захворювання придатків матки виявляють у 60,0–92,7 % усіх гінекологічних хворих, а загальне число пацієток з цим діагнозом досягає 1 млн щорічно, з них 30 % потребують стаціонарного лікування [3]. Останнім часом частота запальних захворювань придатків матки зросла на 13 % у загальній популяції жінок фертильного віку [1, 4].

В сучасних умовах характерними особливостями запальних захворювань придатків матки є багатовогнищеві ураження, мікст-інфекції, переважання підгострих і персистентних клінічних форм, торпідність перебігу, схильність до хронізації і рецидивування, розвитку спайкового процесу і формування гнійних утворень придатків матки [3, 5]. При цьому ступінь порушень не стільки пов'язана з тривалістю перебігу захворювання, скільки з невчасністю звернення за допомогою, нераціональним призначенням антибіотиків, еволюцією мікробного чинника, зниженням імунореактивності [6–8].

Останніми роками багатоаспектні дослідження розширили уявлення про етіопатогенез хронічних запальних захворювань придатків матки. Зокрема, продемонстровано опосередковане дисбалансом імунної системи порушення адекватної відповіді на впровадження патогенного агента [9, 10]. Зміни місцевого імунітету, що виникають на тлі основного патологічного процесу, є наслідком імунного запалення і пов'язані з порушенням структури і функції клітинних мембран [11, 12]. Проте, незважаючи на значні досягнення в цій області, проблема імунопатогенезу хронічних запальних захворювань придатків матки залишається дискусійною і до кінця не дослідженою.

Метою дослідження було визначення патогенетичних особливостей перебігу хронічних запальних захворювань придатків матки на підставі даних проведеного клініко-імунологічного обстеження.

**Матеріалі і методи.** Було проведено дослідження 75 жінок репродуктивного віку, із них дослідну групу склали 45 пацієток з хронічними запальними захворюваннями придатків матки, 30 практично здорових

© Н.В. Капустник, 2015

жінок, що не мають хронічних запальних захворювань придатків матки, склали контрольну групу; усім жінкам проводилися мікробіологічні дослідження вмісту піхви, уретри, цервікального каналу загальноприйнятими методами: посів на тверді й рідкі живильні середовища з наступним виділенням ізолятів і їх мікроскопічною, біохімічною й серологічною ідентифікацією у відповідності з таксономічними тестами визначника бактерій Берджи. Для визначення хламідій, генітальних мікоплазм, уреоплазм використовували імуноферментний метод, полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). У пробах крові визначали наявність специфічних антитіл до вірусів групи герпесу (I і II типів), цитомегаловірусу. Бактеріальний вагіноз діагностували за допомогою комплексу методів: бактеріоскопія, оцінка рН слизу і амінового тесту. Аспірацію перитонеальної рідини виконували спеціальною системою (аспіраційна трубка зі шприцем), адаптовану до троакарів лапароскопічного набору. Концентрацію в сироватці крові та перитонеальній рідині IgA, IgM, G та s'IgA визначали спектрофотометричним методом за В. В. Чіркіним зі співавт. Вміст лізоциму в секреті цервікального каналу визначали турбодиметричним методом за К.Ф. Чернушенко. Аутоантитіла до колагену і еластину визначали методом ІФА, використовуючи стандартні набори тест-систем «Гранум» (Харків), «Навина» (Москва).

Рівень вмісту прозапальних і протизапальних цитокінів та ІНФγ у перитонеальній рідині та сироватці крові визначали методом ІФА. Використовувалися комерційні тест-системи виробництва ЗАО «Вектор Бест» (Росія).

**Результати та їх обговорення.** Залежно від ступеня чистоти піхви обстежені жінки дослідної групи розподілялися: II ступінь – 15 (33,3 %) хворих, III ступінь – 26 (57,8 %), IV ступінь – 4 (8,9 %) пацієнток.

Згідно з даними бактеріоскопічного дослідження виділень із піхви у хворих на хронічні запальні захворювання придатків матки, найбільше часто виявляли *Gardnerella vaginalis* – у 14 (31,1 %) хворих і *Candida albicans* – у 18 (40 %) пацієнток.

За результатами бактеріологічного дослідження серед збудників захворювання *St. aureus* був виділений у 28 (62,2 %) хворих.

*St. pyogenes* висівали у 15 (33,3 %) хворих. У 14 (31,1 %) хворих виділені збудники в чистій культурі, у 31 (68,9 %) пацієнтки – різні асоціації мікроорганізмів.

За допомогою ПЛР *Chl. trachomatis* було виявлено у 7 (15,6 %) хворих, *Mycoplasma hominis* – у 4 (8,9 %), *Ureaplasma urealyticum* – у 5 (11,1 %), *Herpesvirus simplex* – у 6 (13,3 %), *Cytomegalovirus* – у 3 (6,7 %) хворих.

Бактеріоскопічне дослідження жінок контрольної групи виявило I ступінь чистоти піхви у трьох (10 %), II ступінь – у 27 (90 %). При бактеріологічному дослідженні виділень з уретри, піхви та цервікального каналу патогенну мікрофлору не знайдено.

Серед гуморальних чинників імунітету в перитонеальній рідині спостерігається достовірне підвищення концентрації IgG: ( $0,83 \pm 0,04$ ) г/л у дослідній групі проти ( $0,23 \pm 0,01$ ) г/л у контрольній,  $p < 0,05$ ) і зниження вмісту IgA: ( $0,19 \pm 0,01$ ) та ( $0,31 \pm 0,02$ ) г/л у дослідній та контрольній групах відповідно ( $p < 0,05$ ). Рівень IgM у перитонеальній рідині хворих [ $(0,15 \pm 0,02)$  г/л] достовірно не відрізнявся від такого у жінок контрольної групи [ $(0,12 \pm 0,01)$  г/л].

Оскільки IgG є показником гуморальної імунної реакції вторинного типу, його підвищення підтверджує хронічний характер запалення.

При вивченні цитокинового профілю перитонеальної рідини було встановлено підвищення концентрації основних прозапальних цитокінів: ІЛ-1β ( $12,5 \pm 1,4$ ) пг/мл в дослідній групі проти ( $2,2 \pm 0,20$ ) пг/мл у контрольній ( $p < 0,05$ ), ІЛ-6 ( $31,3 \pm 6,5$ ) пг/мл проти ( $9,2 \pm 1,13$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ), ФНПα ( $2,1 \pm 0,4$ ) проти ( $0,5 \pm 0,06$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ) і тенденція до зниження рівня протизапального цитокіна ІЛ-10: ( $7,6 \pm 0,9$ ) пг/мл в дослідній групі та ( $8,1 \pm 0,9$ ) пг/мл в контрольній). У пацієнток з хронічними запальними захворюваннями придатків матки спостерігалось збільшення ІЛ-8 майже у 2 рази: ( $7,9 \pm 0,9$ ) пг/мл проти ( $4,3 \pm 0,6$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ). Найбільшою мірою серед вивчених цитокінів спостерігалось підвищення концентрації ІЛ-1β і ФНПα (відповідно в 5,6 і 4,6 рази), найменшою – ІЛ-6 (у 3,4 рази).

У хворих відбувалося порушення співвідношення між про- і протизапальними цитокінами. Співвідношення ІЛ-1β/ІЛ-10 склало

1,6 відн. од., ІЛ-6/ІЛ-10 – 4,1 відн. од., ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 – 0,2 відн. од. У нормі ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10 дорівнює 0,27 відн. од., ІЛ-6/ІЛ-10 – 1,13 відн. од., ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 – 0,06 відн. од. Також у хворих спостерігалось достовірне підвищення концентрації ІЛ-8, який має виражені хемотаксичні властивості і здатний кумулювати в місці запалення імунікомпетентні клітини (макрофаги, лімфоцити). Місцевий цитокіновий дисбаланс, що спостерігається у хворих, може бути причиною зниження рівня імунного реагування, спрямованого на відновлення місцевого гомеостазу і підтримку нормального функціонування органів, а також може змінювати імунні реакції, додаючи їм агресивний характер.

Таким чином, місцевий імунізапальний процес у жінок із хронічними запальними захворюваннями придатків матки характеризується цитокіновим дисбалансом, обумовленим підвищенням концентрації прозапальних цитокінів і хемотаксису ІЛ-8.

В окремі серії досліджень було встановлено, що порушення місцевого імунітету в перитонеальній порожнині поєднуються зі зниженням місцевого імунітету статевих органів.

Так, концентрація секреторного ІgA і лізоциму в секреті цервікального каналу пацієток із хронічними запальними захворюваннями придатків матки була достовірно нижча, ніж у жінок контрольної групи (таблиця).

*Концентрація секреторного ІgA і лізоциму в секреті цервікального каналу хворих на хронічні запальні захворювання придатків матки*

Показник	Хворі на ЗЗПМ (n=90)	Контрольна група (n=30)
s'IgA, г/л	0,11±0,02*	0,16±0,01
Лізоцим, мкг/мл	19,6±2,4*	28,9±1,2

*Примітка.* \* p<0,05 в порівнянні з контрольною групою.

При вивченні імуніглобулінів сироватки крові жінок із хронічними запальними захворюваннями придатків матки було встановлено достовірне підвищення концентрації ІgG (14,45±0,78 г/л) і зниження концентрації ІgA до (2,36±0,17) г/л у порівнянні з жінками контрольної групи – (1,12±0,12) і (3,6±0,28) г/л відповідно (p<0,05).

При цьому у жінок дослідної групи концентрація ІgM достовірно не відрізнялася від такої у контролі (1,35±0,18) та (1,12±0,12) г/л відповідно.

У хворих порівняно із контрольною групою спостерігалось підвищення вмісту тканинно-специфічних аутоантитіл. Так, у хворих рівень антитіл до колагену і еластину складав (1,3±0,1) відн. од., в контрольній групі – (1,1±0,01) відн. од. Ці значення свідчать про те, що аутоімунний процес, що розвинувся у хворих, має направлений специфічний характер. Поява аутоантитіл до елементів сполучної тканини може приводити до деструктивних процесів яєчників і втрати їх функції.

При вивченні цитокінового статусу хворих на хронічні запальні захворювання придатків матки було встановлено, що в сироватці, як і в перитонеальній рідині, спостерігається цитокіновий дисбаланс, пов'язаний з підвищенням рівня прозапальних цитокінів: ІЛ-1 $\beta$  (7,3±0,7) та (1,8±0,20) пг/мл у дослідній та контрольній групах відповідно (p<0,05), ІЛ-6 (36,4±3,9) та (12,1±1,23) пг/мл (p<0,05), ФНП $\alpha$  (1,8±0,2) та (0,7±0,04) пг/мл відповідно (p<0,05). При цьому в сироватці крові хворих, як і в перитонеальній рідині, відмічено тенденцію до зниження ІЛ-10 до (8,9±0,9) пг/мл в дослідній групі проти (9,2±0,9) пг/мл у контрольній, ІНФ $\gamma$  до (7,1±1,1) пг/мл проти (8,2±1,0) пг/мл відповідно.

Звертає увагу, що в сироватці крові хворих підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  та ФНП $\alpha$  було меншим, ніж у перитонеальній рідині. Так, у сироватці крові рівень ІЛ-1 $\beta$  підвищився в 4,1 раза, в перитонеальній рідині в 5,6 раза;

ФНП $\alpha$  – в 2,5 і 4,2 раза відповідно; ІЛ-6 – в 3,0 та 3,4 раза відповідно. Це свідчить про підвищену продукцію прозапальних цитокінів *in situ*.

Слід відмітити, що цитокіновий дисбаланс може призводити до хронічного агресивного перебігу імунних реакцій і запального процесу. Також порушення балансу цитокінів, засноване на рівновазі альтернативних за біологічною активністю цитокінових пулів, здатне загострювати перебіг захворювання.

Таким чином, результати дослідження вказують, що частота хронічних запальних захворювань придатків матки залежить від ступеня чистоти і контамінації піхви, а також від різноманітності та активності збудників даного процесу.

Розвиток хронічних запальних захворювань придатків матки супроводжується розладами у місцевому та системному імунітеті: наявністю цитокинового дисбалансу внаслідок підвищення рівню прозапальних цитоки-

нів, низьким рівнем IgA перитонеальній рідині та сироватці крові.

Враховуючи регуляторну роль імунної системи в патогенезі запальних реакцій, а також розлади в системному і місцевому імунітеті у жінок із хронічними запальними захворюваннями придатків матки, вважаємо важливим включення в комплексне лікування цих хворих імунокоригуючих засобів, що дозволить знизити частоту загострень хронічного процесу та прискорить термін лікування даної патології.

### Список літератури

1. Венцківський Б. М. Інфекції, що передаються статевим шляхом / Б. М. Венцківський, В. О. Товстановська // Мистецтво лікування. – 2004. – № 6. – С. 52–55.
2. Nunez E. M. Acute pelvic inflammatory disease / E. M. Nunez // Rev. Enferm. – 2008. – V. 232. – P. 17–20.
3. Антоненко І. В. Роль інфекційного фактора в патогенезі хронічних запальних захворювань внутрішніх жіночих статевих органів / І. В. Антоненко // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 1. – С. 28–29.
4. McNeely S. G. Jr. Pelvic inflammatory disease / S. G. Jr. McNeely // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2007. – V. 4, № 5. – P. 682–686.
5. Татарчук Т. Ф. Мікробіоценоз піхви у різні вікові періоди / Т. Ф. Татарчук, А. А. Саркісян // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 3. – С. 50–52.
6. Батырова А. К. О диагностическом и прогностическом значении иммунологических исследований у женщин с воспалительными процессами придатков матки / А. К. Батырова, Н. Н. Мезинова, Л. Б. Шаронина // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 5. – С. 71–73.
7. Вовк І. Б. Імунологічний статус жінок з генітальним ендометріозом на тлі запальних процесів геніталій / І. Б. Вовк, В. К. Кондратюк, Г. В. Чубей // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здравоохранення : Труды Крымского государственного университета им. С. И. Георгиевского. – 2009. – Т. 145, ч. II. – С. 60–63.
8. Сухих В. Н. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы / В. Н. Сухих, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2006. – Приложение. – С. 17–24.
9. Білик Н. М. Інтерлейкіни – високоінформативні маркери активності запального процесу в придатках матки / Н. М. Білик // Лікарська справа. – 2001. – № 3. – С. 159–161.
10. Состояние иммунной и интерфероновой системы у больных воспалительными заболеваниями придатков матки / Ж. А. Каграманова, В. С. Сускова, В. И. Емец, В. В. Малиновская // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 276.
11. Бурменская О. В. Состояние локального иммунитета при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе / О. В. Бурменская, Г. Р. Байрамова, О. С. Непша // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 52–56.
12. Uterine receptivity and cytokines : new concepts and new applications / N. Ledee, S. Dubanchet, P. Oger [et al.] // Gynecol. Obstet. Investig. – 2007. – V. 64, № 3. – P. 138–143.

### **Н.В. Капустник**

#### **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ**

Представлены данные о патогенетических особенностях течения хронических воспалительных заболеваний придатков матки на основании данных клинико-иммунологического обследования

---

45 жінок репродуктивного віку. Було встановлено, що розвиток хронічних запальних захворювань придатків матки супроводжується порушеннями в місцевому і системному імунітеті. Наряду з цитокіновим дисбалансом в перитонеальній порожнині, відбувається зниження місцевого імунітету статевих органів.

**Ключеві слова:** хронічні запальні захворювання придатків матки, імунітет, цитокіни.

*N.V. Kapustnik*

**PATHOGENETIC FEATURES OF CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES  
OF THE UTERINE APPENDAGES**

The article presents data on pathogenetic peculiarities of chronic inflammatory diseases of the uterine appendages conducted on the basis of clinical and immunological examination in 45 women of reproductive age. The control group included 30 healthy women. The study found that development chronic inflammatory diseases of the uterine appendages accompanied by disorders in local and systemic immunity. Cytokine imbalance in the peritoneal cavity combined with a decreasing in local immunity of genitals.

**Keywords:** *chronic inflammatory diseases of the uterine appendages, immunity, cytokines.*

*Поступила 16.10.15*

## СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314.17-071:616.441-006.5]-053.2

*О.І. Годованець, М.М. Рожко\***ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці  
\*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»***КЛІНІЧНА ОЦІНКА СТАНУ ТКАНИН ПАРОДОНТА  
В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ  
В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ДИFUЗНИЙ НЕТОКСИЧНИЙ ЗОБ**

Висвітлено результати дворічного катамнестичного спостереження за дітьми у динаміці лікування хронічного катарального гінгівіту на тлі дифузного нетоксичного зоба. Клінічно доведено ефективність застосування в комплексі лікування хондропротекторів та вітамінно-мінеральних препаратів.

**Ключові слова:** діти, гінгівіт, дифузний нетоксичний зоб.

При клініко-параклінічному обстеженні дітей, хворих на дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ), виявлено наявність у дитячому організмі ряду метаболічних порушень, що впливають на перебіг основних стоматологічних захворювань [1, 2].

Результати власних досліджень підтверджують ключову роль обмінних процесів у розвитку як карієсу зубів, так і захворювань тканин пародонта в дітей на тлі ДНЗ [3]. Патогенетично обґрунтованим є проведення корекції виявлених порушень на місцевому та системному рівнях. З цієї метою доцільним є застосування препаратів, що компенсують дефіцит та нормалізують баланс між макро- та мікроелементами в організмі дитини.

Обов'язковим є усунення йододефіциту для нормалізації функціонування щитоподібної залози. Результати ряду досліджень вказують на те, що для цього недостатньо аліментарної корекції, у тому числі й використання йодованої солі, навіть у регіонах із легким дефіцитом йоду [4–6]. У зв'язку з цим йодотерапія має бути невід'ємною складовою у лікуванні стоматологічних захворювань у дітей при супутньому ДНЗ [7].

Доцільною також є дотація глюкозаміну та хондроїтинсульфату – структурних компонентів глікозаміногліканів, що зазнають суттєвих змін при дистиреозі. Як відомо, глюкозамін, що утворюється в організмі у вигляді глюкозаміну-6-фосфату, є фундаментальним будівельним блоком, необхідним для біосинтезу таких сполук, як гліколіпіди, глікопротеїни, глікозаминоглікани, гіалуронат та протеоглікани. Останні створюють каркас для колагенутворення, є ініціаторами мінералізації кісткової тканини та стимулюють регенеративні процеси [8, 9].

**Матеріал і методи.** Для встановлення ефективності розроблених лікувально-профілактичних заходів щодо хронічного катарального гінгівіту (ХКГ) в дітей, хворих на ДНЗ, нами було сформовано основну групу (30 осіб) та групу порівняння (30 осіб) з дітей віком 15 років.

У групі порівняння застосовано загальноприйнятий метод лікування ХКГ у дітей згідно з Наказом МОЗ України № 435 від 31.08.04 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча терапевтична стоматоло-

гія». У дітей основної групи місцеве лікування ХКГ включало: професійну гігієну ротової порожнини та навчання гігієні ротової порожнини. Гігієнічний догляд за ротовою порожниною здійснювали пастою «R.O.C.S. Віопіса», до складу якої входять активні компоненти чебрецю та ламінарії. Також використовували ополіскувач «R.O.C.S. Teens», що містить екстракт ламінарії, ксиліт, кальцію гліцерофосфат і магнію хлорид.

Загальне лікування включало в себе комплексний вітамінно-мінеральний препарат та препарат глюкозаміну на тлі базової йодотерапії. Як вітамінно-мінеральний засіб застосовували «Кальцемін адванс». Дозування препарату – по 1 таблетці 1 раз на добу під час прийому їжі протягом 1 місяця 2 рази на рік. Для усунення дефіциту структурних елементів протеогліканів застосовували препарат, до складу якого входять глюкозаміну гідрохлорид у кількості 500 мг та хондроїтин сульфату натрію – 400 мг («Терафлекс»). Дозування препарату – по 1 капсулі 3 рази на день протягом 1 місяця, надалі по 1 капсулі 2 рази на день протягом 1 місяця під час прийому їжі. Курс лікування повторювали 2 рази на рік. Препарат калію йодиду призначали у дозуванні 200 мкг на добу в 1 прийом, застосовували перманентно під моніторингом лікаря-ендокринолога. У випадку зняття діагнозу дитину переводили на профілактичні дози калію йодиду: 150 мкг на добу.

Для оцінювання віддалених результатів лікування ХКГ у дітей, які хворіють на ДНЗ, нами проведено катamnестичне спостереження, що включало клінічні огляди із встановленням стоматологічного статусу пацієнтів через півроку, рік, півтора та два роки від початку застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

Статистична обробка даних проведена методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента.

**Результати та їх обговорення.** У цілому позитивні зміни стану тканин пародонта зафіксовані вже після проведення першого курсу лікування та були різними під час усього періоду моніторингу. Зокрема, стан гігієни ротової порожнини, який суттєво покращився на момент закінчення лікування, продовжував залишатися в межах середніх значень (0,7–

1,6 бала за даними індексу ОНІ-S) в усіх групах спостереження. При обстеженні пацієнтів упродовж другого року моніторингу встановлено гігієнічний індекс на задовільному рівні – від (1,20±0,11) бала у дітей основної групи до (1,58±0,12) бала у групі порівняння (табл. 1).

Клінічна картина тканин пародонта в катamnезі спостереження мала таку динаміку (табл. 2, 3).

При огляді дітей через півроку встановили дещо гірший гігієнічний статус дітей, що був пов'язаний із появою твердих зубних відкладень. Пародонтологічні скарги висували 4 дитини (13,33 %) основної групи. На відміну від цього у дітей групи порівняння значно швидше відновлювалися запальні процеси в тканинах пародонта: 36,67 % обстежених скаржилися на кровоточивість ясен, у 3,33 % відмічався неприсмний запах з рота. Як наслідок, індекс РМА був вірогідно меншим у дітей, які одержували лікування ХКГ вдосконаленим методом, ніж у дітей групи порівняння: відповідно (2,42±0,13) % проти 13,04 % ( $p < 0,05$ ), рисунок.

Через рік встановлено рецидивування ознак запалення та кровоточивості у 86,67 % дітей групи порівняння. Скарги дітей на кровоточивість відновились у 12 осіб (40,0 %). В основній групі крім значно меншої кількості скарг на кровоточивість (у 16,67 % дітей) ресструвалося відновлення початкових патологічних явищ у тканинах пародонта. Індекс РМА становив (5,67±0,25) % у дітей основної групи і (20,14±2,18) % у дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

При огляді через 1,5 року встановлено подальше погіршення стану тканин пародонта у дітей групи порівняння та стабілізацію запального процесу в яснах пацієнтів основної групи. Зокрема, середня кількість секстантів із кровоточивістю у групі порівняння становила (2,64±0,15), у основній групі – (0,45±0,02) ( $p < 0,05$ ).

Зубний камінь у дітей основної групи спостерігався в середньому у (0,040±0,003) секстанта, що було вірогідно кращим показником, аніж у дітей групи порівняння – у (0,10±0,02) секстанта ( $p < 0,05$ ). Слід зауважити появу пародонтальних кишень у дітей – (0,010±0,001) ураженого секстанта. Стан тка-

Таблиця 1. Стан гігієни ротової порожнини дітей у динаміці спостереження за даними індексу ОНІ-S

Термін спостереження	Індекс ОНІ-S	Група		р
		основна	порівняння	
До лікування	Значення	1,82±0,15	1,80±0,13	>0,05
	Зубний наліт	1,69±0,10	1,66±0,12	>0,05
	Зубний камінь	0,13±0,01	0,14±0,02	>0,05
Після лікування	Значення	0,68±0,05*	0,81±0,04*	>0,05
	Зубний наліт	0,68±0,04*	0,81±0,05*	>0,05
	Зубний камінь	0*	0*	>0,05
Через 6 місяців	Значення	0,73±0,04	1,24±0,12	<0,05
	Зубний наліт	0,72±0,03	1,19±0,11*	<0,05
	Зубний камінь	0,010±0,001*	0,050±0,003*	<0,05
Через 1 рік	Значення	0,95±0,06*	1,36±0,11*	<0,05
	Зубний наліт	0,92±0,05*	1,26±0,12*	<0,05
	Зубний камінь	0,030±0,002*	0,10±0,01	<0,05
Через 1,5 року	Значення	1,14±0,10*	1,38±0,09*	<0,05
	Зубний наліт	1,10±0,09*	1,28±0,08*	<0,05
	Зубний камінь	0,040±0,001*	0,10±0,02	<0,05
Через 2 роки	Значення	1,20±0,11*	1,58±0,12	<0,05
	Зубний наліт	1,17±0,10*	1,46±0,11	<0,05
	Зубний камінь	0,030±0,002*	0,12±0,01	<0,05

Примітка. \*  $p < 0,05$ , вірогідна відмінність між показниками у дітей груп спостереження до та після лікування; р – достовірність при порівнянні показників у дітей основної групи та групи порівняння.

Таблиця 2. Структура скарг дітей у динаміці спостереження, %

Скарга	Період огляду	Група	
		основна	порівняння
Кровоточивість	До лікування	90,00	93,33
	Через 1 рік	16,67	40,00
	Через 2 роки	10,00	46,67
Больові відчуття	До лікування	40,00	43,33
	Через 1 рік	0	13,33
	Через 2 роки	3,33	16,67
Галітоз	До лікування	30,00	33,33
	Через 1 рік	3,33	16,67
	Через 2 роки	3,33	20,00

нин пародонта за основними його ознаками у секстантах оцінили за індексом РМА – відповідно (3,95±0,22) та (25,87±1,03) % ( $p < 0,05$ ).

Через 2 роки після початку лікування у дітей основної групи, хворих на хронічний катаральний гінгівіт, ознаки запального процесу в яснах спостерігалися на рівні РМА у (6,04±0,29) %, у дітей групи порівняння – у (23,07±1,93) % ( $p < 0,05$ ). Вірогідно більшою була і кількість уражених секстантів у дітей при загальноприйнятому методі лікування як

за ознакою кровоточивості, так і за зубним каменем та кількістю секстантів з пародонтальними кишнями. Пародонтологічні скарги відновлювалися приблизно у половини обстежених групи порівняння (46,67 %) та були мінімальними у дітей основної групи (10,0 %).

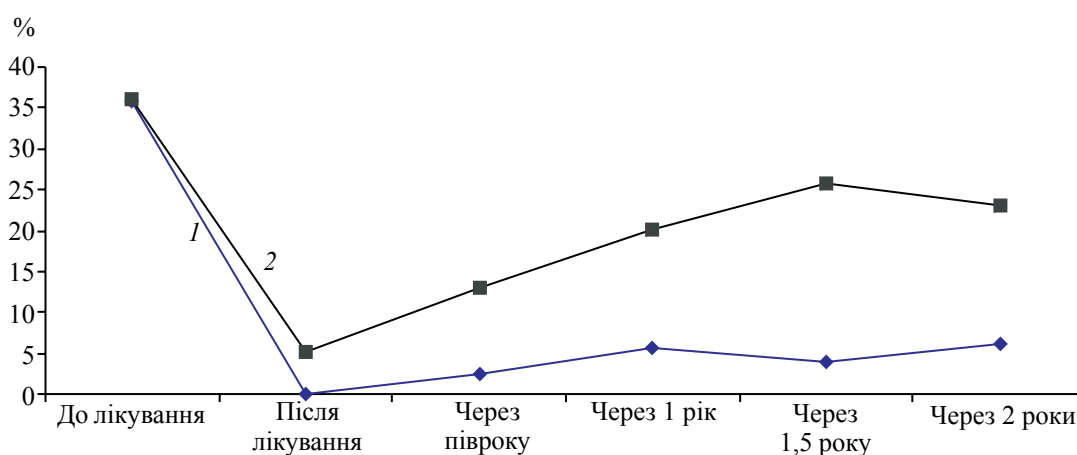
У цілому за 2 роки проведення запропонованих нами лікувально-профілактичних заходів вдалося збільшити кількість здорових секстантів у дітей підліткового віку з 1,13±



Таблиця 3. Стан тканин пародонта в динаміці спостереження за даними індексу CPI

Термін	Секстанти	Група		p
		основна	порівняння	
До лікування	Здорові	1,13±0,11	1,15±0,14	>0,05
	Із кровоточивістю	4,28±0,21	4,36±0,32	>0,05
	Із зубним каменем	1,16±0,01	1,15±0,02	>0,05
	З кишеннями	0,090±0,005	0,080±0,006	>0,05
Після лікування	Здорові	5,67±0,44*	3,75±0,28*	<0,05
	Із кровоточивістю	0,33±0,02*	1,95±0,12*	<0,05
	Із зубним каменем	0*	0*	>0,05
	З кишеннями	0*	0*	>0,05
Через 6 місяців	Здорові	5,76±0,32*	3,55±0,29*	<0,05
	Із кровоточивістю	0,24±0,02*	2,32±0,18*	<0,05
	Із зубним каменем	0,010±0,001*	0,050±0,003*	<0,05
	З кишеннями	0*	0*	>0,05
Через 1 рік	Здорові	5,63±0,43*	3,19±0,14*	<0,05
	Із кровоточивістю	0,37±0,03*	2,30±0,20*	<0,05
	Із зубним каменем	0,020±0,001*	0,10±0,01*	<0,05
	З кишеннями	0*	0*	>0,05
Через 1,5 року	Здорові	5,55±0,30*	3,01±0,17*	<0,05
	Із кровоточивістю	0,45±0,02*	2,64±0,15*	<0,05
	Із зубним каменем	0,040±0,003*	0,10±0,02*	<0,05
	З кишеннями	0*	0,010±0,001*	<0,05
Через 2 роки	Здорові	5,60±0,39*	2,54±0,16	<0,05
	Із кровоточивістю	0,40±0,01*	3,28±0,19	<0,05
	Із зубним каменем	0,030±0,002*	0,12±0,01*	<0,05
	З кишеннями	0*	0,020±0,001*	<0,05

Примітка. \*  $p < 0,05$ , вірогідна відмінність між показниками у дітей груп спостереження до та після лікування; p – достовірність при порівнянні показників у дітей основної групи та групи порівняння.



Динаміка індексу РМА у дітей основної (1) та групи порівняння (2) в катанезі спостереження

0,11 до  $5,60 \pm 0,39$  ( $p < 0,05$ ). На відміну від цього у дітей групи порівняння кількість інтактних тканин пародонта через 2 роки ві-

рогідно не відрізнялася від вихідних даних – відповідно ( $1,15 \pm 0,14$ ) та ( $2,54 \pm 0,16$ ) ураженого секстанта.

### Висновки

Таким чином, у дітей, хворих на дифузний нетоксичний зоб, спостерігається низька ефективність лікування хронічного катарального гінгівіту загальноприйнятим методом унаслідок відсутності патогенетичного впливу. Додаткове введення заходів метаболічної корекції значно покращує результати лікування і ще раз підтверджує важливу роль обмінних порушень у розвитку запального процесу в яснах. Покращання стану гігієни ротової порожнини у дітей, що зберігалося в динаміці спостереження, не завадило відновленню патологічного процесу в яснах пацієнтів групи порівняння, що підтверджує встановлену нами другорядну роль місцевих чинників гінгівіту за умов тиреопатології. Наявність рецидивів захворювання при загальноприйнятому методі лікування, на нашу

думку, пов'язана з продовженням дії системного фактора, що зумовлює загальний вплив на організм дитини. Найбільш інтенсивно рецидивує симптом кровоточивості, що пояснюється патогенетичним ефектом дії тиреоїдних гормонів на стан сполучнотканинних елементів.

**Перспективність дослідження.** Загалом використання вітамінно-мінеральних засобів та хондропротекторів у комплексі лікування дітей з хронічним катаральним гінгівітом при супутньому дифузному нетоксичному зобі дозволяє знизити показники інтенсивності ураження тканин пародонта, підвищити рівень стоматологічного здоров'я та запобігти розвитку можливих ускладнень з боку зубощелепної системи й організму дитини в цілому, що, безперечно, є перспективним напрямком дослідження у стоматології.

### Список літератури

1. *Біденко Н. В.* Особливості клініки, профілактики та лікування карієсу і гінгівіту у дітей з дифузним еутиреоїдним волом : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Н. В. Біденко. – К., 1997. – 18 с.
2. *Колесник К. А.* Патогенетические подходы к комплексному лечению зубочелюстных аномалий у детей с диффузным нетоксическим зобом : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология» / К. А. Колесник. – Симферополь, 2014. – 43 с.
3. *Кузник Н. Б.* Стан тканин пародонта та твердих тканин зуба в дітей із патологією щитоподібної залози / Н. Б. Кузник, О. І. Годованець, З. М. Гаврилюк // Профілактична та дитяча стоматологія. – 2013. – № 2 (9). – С. 30–32.
4. Распространенность недостаточности йода среди детского населения Санкт-Петербурга / Ю. Л. Скородок, З. И. Муллахметова, В. Л. Бондаренко [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2014. – № 5. – С. 38–42.
5. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. – [Third edition]. – Geneva : WHO, WHO/Euro/NUT, 2007. – 98 p.
6. *Zimmermann M. B.* Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013 / M. B. Zimmermann // Endocrine practice. – 2013. – V. 19 (5). – P. 839–846.
7. Ефективність монотерапії препаратами калію йодиду дифузного нетоксичного зоба з різним прогнозом перебігу в пацієнтів підліткового віку / С. І. Турчина, О. І. Плехова, Т. П. Костенко, Г. В. Косовцова // Український журнал дитячої ендокринології. – 2015. – № 1. – С. 19–23.
8. *Поворознюк В. В.* Глюкозамін і хондроїтин у лікуванні остеоартрозу: дані літератури та результати власних досліджень / В. В. Поворознюк // Проблеми остеології. – 2006. – № 1. – С. 3–8.
9. Mineral and matrix changes in Brtl/+ teeth provide insights into mineralization mechanisms / A. L. Boskey, K. Verdelis, L. Spevak [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2013. – V. 5 (11). – P. 87–94.

*О.И. Годованец, Н.М. Рожко*

**КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ДИФФУЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ**

Представлены результаты двухлетнего катамнестического наблюдения за детьми в динамике лечения хронического катарального гингивита на фоне диффузного нетоксического зоба. Клинически доказана эффективность применения хондропротекторов и витаминно-минеральных препаратов в комплексе лечения.

**Ключевые слова:** дети, гингивит, диффузный нетоксический зоб.

*O.I. Godovanets, M.M. Rozhko*

**CLINICAL ASSESSMENT OF THE PERIODONTAL TISSUES CONDITION IN THE DYNAMICS OF TREATMENT OF CHRONIC CATARRHAL GINGIVITIS IN CHILDREN SUFFERING FROM DIFFUSE NONTOXIC GOITER**

The results of 2-year catamnesis (follow-up) supervision of children in the dynamics of treatment of chronic catarrhal gingivitis against the ground of diffuse nontoxic goiter are presented. Efficiency of chondroprotectors and vitamin-mineral medicines administration in the complex of treatment are clinically proved.

**Key words:** children, gingivitis, diffuse nontoxic goiter.

*Поступила 21.09.15*

УДК 616.314-74-085.46

*П.Л. Ющенко**Харківський національний медичний університет***ВИЗНАЧЕННЯ ДЕФОРМАЦІЇ ЗРАЗКІВ С-СИЛІКОНОВИХ  
ВІДБИТКОВИХ МАТЕРІАЛІВ НА РОЗТЯГ І СТИСК**

Проведено фізико-механічні дослідження зразків С-силіконових відбиткових матеріалів іноземних і вітчизняного виробників: SwissTEC, Zetaplus, Speedex, Lasticomp, Consiflex-1 і Consiflex-0 – на розтяг і стиск. Досліджували границю пружності, умовну границю текучості та границю міцності. Умовна границя текучості вітчизняних відбиткових матеріалів мало розрізняється між собою і наближена до показників границі пружності. Різниця між показниками границі міцності С-силіконових відбиткових матеріалів Zetaplus, Speedex, Lasticomp, Consiflex-1 і Consiflex-0 становить 2,847 МПа. Найбільший показник має Speedex – (9,923±0,133) МПа, а найменший – Consiflex-1 – (7,076±0,581) МПа. Встановлено, що вітчизняні силіконові відбиткові матеріали Consiflex-1 і Consiflex-0 виробництва фірми «Latus» (м. Харків) за показниками границі пружності мають перевагу, а за більшістю інших показників мало відрізняються від іноземних аналогів і можуть застосовуватися в клініці ортопедичної стоматології нарівні з ними.

**Ключові слова:** С-силіконові відбиткові матеріали, фізико-механічні дослідження, дослідження на розтяг і стиск.

Головною темою спілкування між лікарем і техніком залишається відбиток протезного ложа. Велике значення при цьому має отримання саме високоточних (прецизійних) відбитків. Однією з основних вимог, що пред'являються до високоточних відбитків, є чітке відображення ясенної борозенки довкола опорних зубів [1, 2].

Прецизійний відбиток дозволяє добитися найбільш точної відповідності зубного протеза тканинам протезного ложа [3, 4], при цьому знижується вірогідність виникнення таких ускладнень, як вторинний карієс, розцементування, запалення маргінальних ясен, що значно збільшує термін служби протезів [5, 6].

Останнім часом на стоматологічному просторі з'явилося багато силіконових відбиткових матеріалів, які застосовуються при виготовленні незнімних конструкцій зубних протезів, але фізико-механічні властивості їх дещо розрізняються.

Мета даного дослідження – порівняти фізико-механічні властивості деяких інозем-

них і вітчизняних силіконових відбиткових матеріалів на розтяг і стиск.

**Матеріал і методи.** Нами були досліджені зразки силіконових відбиткових матеріалів: «Consiflex-0» і «Consiflex-1» фірми «Latus» (м. Харків); «SwissTEC» фірми «Coltene Whaledent» (Швеція); «Speedex» фірми «Coltene Whaledent» (Швеція); «Zetaplus» фірми «Zhermack» (Італія); «Lasticomp» фірми «Kettenbach dental» (Німеччина).

Дослідження були проведені на кафедрі медичної інформатики, медичної і біологічної фізики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (завідувач кафедри – професор Ю.О. Ішейкіна).

При випробуваннях визначали границю пружності, умовну границю текучості, границю міцності та відносної залишкової деформації до руйнування силіконового матеріалу за допомогою деформацій розтягу і стику.

Для визначення деформації зразків на розтяг виготовляли зразки у вигляді двосто-

© Л.П. Ющенко, 2015

ронніх лопаток розрахунковою довжиною 13 мм, товщиною 3 мм, шириною 5 мм, використовуючи стандартну форму. Форму заповняли матеріалом і витримували зразки до повного твердіння матеріалу, а для визначення деформації зразків на стиск виготовляли зразки у вигляді стовпчиків висотою 10 мм, діаметром 7 мм, використовуючи стандартну форму. Форми заповнювали відбитковим матеріалом і витримували зразки до повного твердіння. Під час виготовлення зразків дотримувалися рекомендацій фірми-виробника.

Випробовування проводили за допомогою деформаційної установки МРК-1. Зразок закріплювали у захвати і поміщали в установку, за допомогою якої його піддавали статичному розтягу при швидкості деформації 0,25 мм/хв до руйнування матеріалу. Криву в координатах «сила розтягу – абсолютна деформація» фіксували за допомогою самописця КСП-4. За діаграмою розтягу визначали границю пружності ( $\sigma_{np}$ ), умовну границю текучості ( $\sigma_{02}$ ), границю міцності ( $\sigma_{мц}$ ) та відносну залишкову деформацію до руйнування ( $\delta$ ) за стандартною методикою.

За основними характеристиками деформації розтягу границя пружності становить

$$\sigma_{np} = \frac{P_{np}}{F_0}$$

де  $P_{np}$  – навантаження, що відповідає точці діаграми, в якій іде відхилення діаграми від прямо пропорційної залежності;  $F_0$  – початкова площа перерізу зразка.

Умовна границя текучості, яка відповідає відносній деформації  $\varepsilon_T \approx 0,2$  %, дорівнює

$$\sigma_{02} = \frac{P_{02}}{F_0}$$

тоді як границя міцності обчислюється за формулою

$$\sigma_{мц} = \frac{P_{мц}}{F_0}$$

де  $P_{мц}$  – навантаження, яке відповідає границі міцності;  $F_0$  – початкова площа перерізу зразка.

Відносне подовження при розриві (характеристика пластичності матеріалу) обчислювали за формулою

$$\delta = \frac{\Delta l_{зал.}}{l_0} \cdot 100 \%$$

де  $\Delta l_{зал.}$  – абсолютне залишкове видовження при розриві;  $l_0$  – початкова довжина робочої частини зразка.

**Результати досліджень.** Отримані дані досліджень С-силіконових відбиткових матеріалів на розтяг подано у табл. 1. Встановлено, що показники, отримані у різних матеріалів, різняться між собою.

Найбільший показник границі пружності спостерігали у відбиткового матеріалу Consiflex-0, – (1,585±0,900) МПа, тоді як найменший – (0,381±0,040) МПа – у силіконового відбиткового матеріалу Lasticomp. У вітчизняного відбиткового матеріалу Consiflex-1 границя пружності становить всього (0,657±0,050) МПа, тоді як у Consiflex-0 цей показник більше більш ніж у 2 рази і становить (1,585±0,900) МПа.

При визначенні умовної границі текучості при дослідженні силіконового відбиткового матеріалу найбільший показник – (1,187±0,020) МПа – спостерігали у зразків Speedex. У зразків силіконового відбиткового матеріалу Lasticomp були найменші показники і становили (0,435±0,04) МПа. У вітчизняних відбиткових матеріалів Consiflex-1 і Consiflex-0 показники умовної границі текучості

Таблиця 1. Результати фізико-механічних досліджень С-силіконових відбиткових матеріалів на розтяг ( $n=6$ ), МПа

Відбиткові матеріали	Границя пружності, МПа	Умовна границя текучості, МПа	Границя міцності, МПа	Відносна залишкова деформація до руйнування, %
SwissTEC	0,951±0,020	1,008±0,030	1,439±0,010	10,193±0,190
Zetaplus	0,665±0,030	0,696±0,040	1,147±0,060	7,596±1,851
Speedex	1,148±0,030	1,187±0,020	1,468±0,070	6,827±1,352
Lasticomp	0,381±0,040	0,435±0,040	0,649±0,070	9,808±1,760
Consiflex-1	0,657±0,050	0,748±0,050	0,879±0,050	12,692±1,580
Consiflex-0	1,585±0,900	0,831±0,090	1,142±0,120	10,962±2,240

Примітка.  $n$  – кількість дослідних зразків кожного відбиткового матеріалу. Тут і в табл. 2.

були приблизно однаковими і становили  $(0,748 \pm 0,050)$  і  $(0,831 \pm 0,090)$  МПа відповідно.

У силіконових відбиткових матеріалів SwissTEC і Speedex границя міцності дослідних зразків була однаковою і становила  $(1,439 \pm 0,010)$  і  $(1,468 \pm 0,070)$  МПа відповідно. Границя міцності у зразків вітчизняних силіконових відбиткових матеріалів Consiflex-1  $[(0,879 \pm 0,050)$  МПа] і Consiflex-0  $[(1,142 \pm 0,120)$  МПа] мала відмінності, а різниця між ними становила 0,263 МПа.

Найбільший показник відносної залишкової деформації до руйнування спостерігали у вітчизняних силіконових відбиткових матеріалів Consiflex-1  $[(12,692 \pm 1,580)$  %] і Consiflex-0  $[(10,962 \pm 2,240)$  %], тоді як найменші показники відносної залишкової деформації були у Speedex  $[(6,827 \pm 1,352)$  %] і Zetaplus  $[(7,596 \pm 1,851)$  %].

Результати досліджень С-силіконових відбиткових матеріалів на стиск подано у табл. 2.

няних відбиткових матеріалів Consiflex-1 і Consiflex-0 різниця в показниках границі пружності становить 0,583 МПа.

Силіконовий відбитковий матеріал Lasticomp має найнижчий показник умовної границі текучості, який дорівнює  $(5,546 \pm 0,071)$  МПа. Цей показник майже однаковий з показником границі пружності цього ж матеріалу, який становить  $(5,343 \pm 0,054)$  МПа.

Умовна границя текучості вітчизняних відбиткових матеріалів мало розрізняється між собою і наближена до показників границі пружності.

Різниця між показниками границі міцності силіконових відбиткових матеріалів Zetaplus, Speedex, Lasticomp, Consiflex-1 і Consiflex-0 становить 2,847 МПа. Найбільший показник має Speedex –  $(9,923 \pm 0,133)$  МПа, а найменший – Consiflex-1 –  $(7,076 \pm 0,581)$  МПа.

Таким чином, за результатами фізико-механічних досліджень на стиск зразків си-

Таблиця 2. Результати фізико-механічних досліджень силіконових відбиткових матеріалів на стиск ( $n=6$ )

Відбиткові матеріали	Границя пружності	Умовна границя текучості	Границя міцності
SwissTEC	$10,001 \pm 0,296$	$10,001 \pm 0,296$	$10,001 \pm 0,296$
Zetaplus	$8,823 \pm 0,089$	$9,022 \pm 0,099$	$9,574 \pm 0,219$
Speedex	$8,238 \pm 0,051$	$8,839 \pm 0,046$	$9,923 \pm 0,133$
Lasticomp	$5,343 \pm 0,054$	$5,546 \pm 0,071$	$7,587 \pm 0,365$
Consiflex-1	$6,724 \pm 0,169$	$6,952 \pm 0,161$	$7,076 \pm 0,581$
Consiflex-0	$6,141 \pm 0,049$	$6,336 \pm 0,081$	$8,639 \pm 0,553$

Встановлено, що показники, отримані у різних матеріалів, різняться між собою. Треба відмітити, що у відбиткового матеріалу SwissTEC однакові показники границі пружності, умовної границі текучості, границі міцності і дорівнюють  $(10,001 \pm 0,296)$  МПа, тоді як інші відбиткові матеріали мають різні показники між собою.

Серед інших досліджуваних силіконових відбиткових матеріалів найменший показник границі пружності має матеріал Lasticomp і становить  $(5,343 \pm 0,054)$  МПа, тоді як Zetaplus має показник  $(8,823 \pm 0,089)$  МПа. У вітчиз-

ліконових відбиткових матеріалів закордонного і вітчизняного виробництва можна дійти висновку, що відбиткові матеріали Consiflex-1 і Consiflex-0 виробництва фірми «Latus» (м. Харків) за більшістю показників мало відрізняються від закордонних аналогів і можуть застосовуватись у клініці ортопедичної стоматології.

Перспективність подальших досліджень. Вивчення інших фізико-механічних показників вітчизняних силіконових відбиткових матеріалів у порівнянні з іноземними аналогами потребує подальших досліджень.

### Список літератури

1. Профилотрические исследования силиконовых слепочных материалов / Н. А. Нечаенко, Н. В. Урусов, В. А. Казаков [и др.] // Стоматология. – 1986. – № 8. – С. 28–29.

2. A clinical study on the effects of cordless and conventional retraction techniques on the gingival and periodontal health / K. Q. Al Hamad, W. Z. Azar, H. A. Alwaeli [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2008. – V. 35, № 12. – P. 1053–1058.

3. Моторкина Т. В. Состояние тканей протезного ложа как условие выбора оптимального оттискового материала / Т. В. Моторкина // Сб. науч. трудов ВМА. – Волгоград : Перемена, 1999. – С. 160–166.

4. Effects of different retraction medicaments on gingival tissue / E. A. Akca, E. Yildirim, M. Dalkiz [et al.] // Quintess. Int. – 2006. – V. 37, № 1. – P. 53–59.

5. Мурадов М. А. Сравнительный анализ различных видов прецизионных оттисков : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / М. А. Мурадов. – М., 2004. – 24 с.

6. Dose-related effects of epinephrine on human gingival blood flow and crevicular fluid production used as a soaking solution for chemo-mechanical tissue retraction / M. Csillag, G. Nyiri, J. Vag [et al.] // J. Prosthet. Dent. – 2007. – V. 97, № 1. – P. 6–11.

**П.Л. Ющенко**

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕФОРМАЦИИ ОБРАЗЦОВ С-СИЛИКОНОВЫХ ОТТИСНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА РАСТЯЖЕНИЕ И СЖИМАНИЕ**

Проведены физико-механические исследования образцов С-силиконовых оттисковых материалов иностранных и отечественного производителей: SwissTEC, Zetaplus, Speedex, Lasticomp, Consiflex-1 и Consiflex-0 – на растяжение и сжатие. Исследовали предел упругости, условный предел текучести и границу прочности. Условный предел текучести отечественных оттисковых материалов мало различается между собой и приближен к показателям предела упругости. Разница между показателями границы прочности С-силиконовых оттисковых материалов Zetaplus, Speedex, Lasticomp, Consiflex-1 и Consiflex-0 составляет 2,847 МПа. Наибольший показатель имеет Speedex – (9,923±0,133) МПа, а наименьший – Consiflex-1 – (7,076±0,581) МПа. Установлено, что отечественные С-силиконовые оттисковые материалы Consiflex-1 и Consiflex-0 производства фирмы «Latus» (г. Харьков) по показателям предела упругости имеют преимущество, а по большинству других показателей мало отличаются от иностранных аналогов и могут применяться в клинике ортопедической стоматологии наравне с ними.

**Ключевые слова:** С-силиконовые оттисковые материалы, физико-механические исследования, исследования на растяжение и сжатие.

**P.L. Yushchenko**

#### **DETERMINATION OF DEFORMATION SAMPLES C-SILICONE IMPRESSION MATERIALS IN TENSION AND COMPRESSION**

The author performed physical and mechanical examinations of samples C-silicone impression materials of foreign and domestic manufacturers: SwissTEC, Zetaplus, Speedex, Lasticomp, Consiflex-1 and Consiflex-0 in tension and compression. We investigated the elastic limit, yield strength and the strength of the border. Yield strength of domestic impression materials is not very different to each other and approached to indicators of the elastic limit. The difference between the strength of the border C-silicone impression materials Zetaplus, Speedex, Lasticomp, Consiflex-1 and Consiflex-0 is 2,847 MPa. The highest rate is Speedex – (9,923±0,133) MPa, and the smallest Consiflex-1 – (7,076±0,581) MPa. It was established, that the domestic C-silicone impression materials Consiflex-1 and Consiflex-0, manufactured by «Latus» (Kharkov) on indicators of the limit of elasticity (MPa) have the advantage, and the majority of other indicators do not differ from foreign analogues, and can be used in the clinic Orthopedic Dentistry at the level with them.

**Keywords:** C-silicone impression materials, the physical and mechanical investigations, research in tension and compression.

Поступила 07.10.15

## ГІГІЄНА

УДК 613.164/.165:616.8-053.31/32:614.1

*І.В. Завгородній, Н.В. Семенова, І.Ю. Кондратова\*,  
О.В. Піонтковська\*\*, Н.І. Завгородня*

*Харківський національний медичний університет*

*\*КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД та МК» Регіональний перинатальний центр, м. Харків*

*\*\*КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1», м. Харків*

### **ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ ЧИННИКІВ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА НА НЕВРОЛОГІЧНИЙ РОЗВИТОК НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ**

У статті розглянуто питання впливу комплексу чинників навколишнього середовища неонатальних відділень (підвищених рівнів шуму, природного та штучного освітлення, електричної та магнітної складових електромагнітних випромінювань, несприятливих метеорологічних чинників) на виникнення порушень неврологічного розвитку недоношених новонароджених дітей. Під час дослідження було використано моделі логістичної регресії. Встановлено, що найбільш значущими фізичними чинниками в неонатальних відділеннях, які чинять несприятливий вплив на передчасно народжених дітей, є підвищені рівні шуму та штучної освітленості.

**Ключові слова:** недоношений новонароджений, неврологічний розвиток, чинники навколишнього середовища, регресійний аналіз.

Протягом досить значного проміжку часу науковці вважали, що фізичне середовище відділень інтенсивної терапії новонароджених не впливає на розвиток недоношених дітей. Однак працівники, на яких впливали несприятливі чинники навколишнього середовища (підвищені рівні шуму та освітлення), і результати досліджень на тваринах свідчать про порушення циркадних ритмів, сну та розвитку головного мозку [1–5].

У комплексних дослідженнях показано, що гучні та раптові звуки, характерні для відділень інтенсивної терапії новонароджених, викликають фізіологічні та поведінкові порушення недоношених немовлят [5–9]. Між тим неправильна організація світлового середовища неонатальних відділень може чинити шкоду всьому організму передчасно народженої дитини [10].

Науковці звикли вважати, що недоношені діти не відчувають болю. Тільки досліджен-

ня, які були виконані за останні декілька років, сприяли усвідомленню, що діти, народжені раніше 37-го тижня гестації, реагують на більші та шкідливі подразники неонатальних відділень [11].

Внаслідок того, що чутливі до подразників недоношені діти проводять свої перші дні, тижні та місяці в неонатальних відділеннях, а не в утробі матері, захист головного мозку від несприятливих чинників навколишнього середовища є надзвичайно важливим [11]. Разом з тим результати останніх численних досліджень переконливо свідчать, що питання неврологічного розвитку недоношених дітей під час впливу комплексу чинників навколишнього середовища неонатальних відділень залишається недостатньо вивченим.

Мета дослідження – встановити можливий вплив комплексу чинників навколишнього середовища неонатальних відділень на стан неврологічного розвитку недоношених дітей.

© І.В. Завгородній, Н.В. Семенова, І.Ю. Кондратова та ін., 2015



**Матеріал і методи.** Було проведено поглиблене дослідження недоношених дітей, яких продовжили виходжувати в неонатальних відділеннях до 30-ї доби спостереження. Відповідно до основної мети та завдань наукового дослідження всіх недоношених дітей, що знаходились у двох медичних установах м. Харкова було розподілено на 8 груп. Під наглядом у динаміці спостережень знаходилися 162 недоношені дитини: 92 передчасно народжені дитини, яких виходжували в неонатальних відділеннях з вищими рівнями чинників навколишнього середовища, та 70 недоношених дітей, що перебували в умовах нижчих рівнів чинників навколишнього середовища. Загальна кількість досліджень дорівнювала 7695.

Дослідження та гігієнічне оцінювання шумового навантаження проводили вимірювачем шуму та вібрації тип ВШВ-003 за СН № 3077-84 «Санитарные нормы допустимого шума в помещениях жилых и общественных зданий и на территории жилой застройки» [12], ГОСТом 12.1.050-86 «ССБТ. Методы измерения шума на рабочих местах» [13], «Державними санітарними нормами виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку» ДСН 3.3.6.037-99 [14], ГОСТом 12.1.003-83 «Шум. Общие требования безопасности» [15]. Гігієнічне оцінювання природного та штучного освітлення здійснювали люксметром Ю-116 № 014459 за ДБН В.2.5-28-2006 «Природне та штучне освітлення» [16] та ДСПіН від 20.02.12 № 248/20561 «Гігієнічні вимоги до розміщення, облаштування, обладнання та експлуатації перинатальних центрів» [17]. Дослідження та гігієнічне оцінювання параметрів мікроклімату проводили з використанням термометра-гігрометра та вимірювача швидкості руху повітря testo-452 за ДержСанПіН від 20.02.12 № 248/20561 «Гігієнічні вимоги до розміщення, облаштування, обладнання та експлуатації перинатальних центрів» [17], ГОСТом 12.1.005-88 «Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны» [18], ДСН 3.3.6.042-99 «Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень» [19]. Дослідження параметрів електромагнітних випромінювань проводили вимірювачем ВЕ-МЕТР-АТ-002 за ДСанПіН 3.3.2.007-98 «Державні санітарні правила і

норми роботи з візуальними дисплейними терміналами електронно-обчислювальних машин» [20]. Клінічні дані неврологічного розвитку недоношених новонароджених було вкопійовано з «Історій хвороб» недоношених новонароджених (ф. № 003/0). Дані було проаналізовано за допомогою пакета SPSS для Windows (версія 17.0; SPSS, Чикаго, Іллінойс) та частково в MS Excel. Для того, щоб виявити вплив чинників навколишнього середовища на неврологічний розвиток недоношених дітей, було використано кластерний аналіз. Серед гігієнічних показників вивчали середні значення чинників навколишнього середовища. Серед показників неврологічного розвитку основна увага була приділена середнім значенням крику (гучний, слабкий, наявність стону), м'язового тону (вище норми, нижче норми, нормальний тонус м'язів), даним аускультативної легень, наявності нерегулярних дихальних рухів, екстензорному та флексорному контролю та відставанню голови, вентральній підтримці, рефлексу Моро, рефлексу Галанта, нижньому та верхньому хапальному й кроковому рефлексу.

**Результати досліджень.** Діти, що народились раніше 37-го тижня вагітності, є групою ризику для виникнення порушень розвитку. За досліджуваний період (2011–2015) кількість обстежених становила 162 недоношені дитини. Ці діти народились у віці від 25 до 37 тижнів гестації, з них 74 (45,7 %) хлопчики та 88 (54,3 %) дівчаток. Середній гестаційний вік передчасно народжених дітей становив  $(32,59 \pm 2,86)$  тижня.

Розподіл дітей за постконцептуальним віком наведено в табл. 1.

Середня маса дітей загальної когорти обстежених недоношених новонароджених становила  $(1976,52 \pm 629,53)$  г (min – 740,00 г; max – 4400,00 г), ріст –  $(43,54 \pm 4,52)$  см (min – 31,00 см; max – 55,00 см). Середні показники маси тіла обстежених дітей у всіх групах становили від  $(1510,00 \pm 664,65)$  до  $(2405,00 \pm 345,97)$  г, що свідчить про низьку масу тіла у 100 % дітей.

Для вивчення впливу несприятливих чинників навколишнього середовища на стан здоров'я та розвиток недоношених дітей у динаміці спостереження були використані моделі логістичної регресії, в якій залеж-

Таблиця 1. Розподіл дітей за постконцептуальним віком ( $n=162$ )

Установа, відділення	Група дітей	Мінімум	Максимум	Середнє	Стандартне відхилення
№ 1, інтенсивної терапії новонароджених	I	28	35	32,30	2,06
	II	30	35	32	2
	III	25	34	29,39	2,95
№ 1, сумісного перебування матері та дитини	IV	30	37	33,93	1,32
№ 2, анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених	V	27	37	33,25	3,51
№ 2, інтенсивної терапії новонароджених	VI	30	37	33,20	2,25
	VII	26	36	31,22	3,12
№ 2, сумісного перебування матері та дитини	VIII	33	36	34,73	1,11

на змінна приймає значення одиниці у разі наявності ознаки й нуля в разі його відсутності, що пов'язано зі специфікою даних. Усі моделі статистично значущі за критерієм Хі-квадрат. Значення показників R-квадрат Кокса і Снелла та Нейджелкерка близькі до 0,2, що свідчить про достатній пояснювальний зв'язок отриманих моделей.

За результатами моделювання можна дійти висновку, що одночасний вплив підвищених рівнів шуму та яскравої освітленості

підвищить ймовірність того, що у недоношених дітей буде відмічено порушення стану центральної нервової системи на 7-й день, м'язового тонусу за типом гіпотонії на 7-й день перебування в неонатальному відділенні. Зокрема, результати оцінювання цих моделей подано у табл. 2, 3.

Одночасний вплив підвищених рівнів шуму та яскравої освітленості знизить ймовірність того, що у недоношених новонароджених буде спостерігатись нормальний м'я-

Таблиця 2. Модель логістичної регресії з залежною змінною «Порушення стану центральної нервової системи, 7-й день»

Змінні	Шум, дБА	Освітлення, Люкс	Константа
Коефіцієнт	0,085	0,005	-5,544
Стандартна похибка	0,059	0,002	2,567
Критерій Вальда	2,072	3,478	4,663
Значущість	0,15	0,062	0,031
Коефіцієнт відношення шансів Exp (B)	1,089	1,005	0,004
Хі-квадрат		7,849	
Значущість		0,02	
R-квадрат Кокса та Снелла		0,174	
R-квадрат Нейджелкерка		0,236	

Таблиця 3. Модель логістичної регресії з залежною змінною «М'язова гіпотонія, 7-й день»

Змінні	Шум, дБА	Освітлення, Люкс	Константа
Коефіцієнт	0,115	0,001	-4,553
Стандартна похибка	0,053	0,003	2,034
Критерій Вальда	4,768	0,248	5,008
Значущість	0,029	0,619	0,025
Коефіцієнт відношення шансів Exp (B)	1,122	1,001	0,011
Хі-квадрат		6,997	
Значущість		0,030	
R-квадрат Кокса та Снелла		0,157	
R-квадрат Нейджелкерка		0,215	

зовий тонус рук на 7-й день, нормальний м'язовий тонус ніг на 7-й день, нормальний підколінний кут на 7-й день, наявність смоктального рефлексу на 7-й день, потягування на 7-й день, відкриття рота на 7-й день, відставання голови на 7-й день, задовільний стан центральної нервової системи на 14-й день виходжування в неонатальному відділенні. Результати оцінювання цих моделей подано в табл. 4–7.

**Обговорення результатів.** Науковці тільки зараз починають розуміти, як саме фізична

складова навколишнього середовища може впливати на недоношену дитину, що продовжує розвиватись. Зокрема, рівні звукового тиску та штучного освітлення впливають на недоношену дитину. Той факт, що недоношена дитина вже здатна сприймати звуки та світло, впливає не тільки на структуру слухового та зорового аналізаторів, а і на організацію поведінки, здорового сну та зв'язку з батьками [10, 11].

Результати наших досліджень означають, що вперше були отримані дані щодо комп-

Таблиця 4. Модель логістичної регресії з залежними змінними «Потягування, відкриття рота, м'язовий тонус рук та ніг, підколінний кут близько 150°, 7-й день»

Змінні	Шум, дБА	Освітлення, Люкс	Константа
Коефіцієнт	-0,103	-0,006	7,178
Стандартна похибка	0,076	0,003	3,408
Критерій Вальда	1,849	4,76	4,435
Значущість	0,174	0,029	0,035
Коефіцієнт відношення шансів Exp (B)	0,902	0,994	1310,331
Хі-квадрат		9,751	
Значущість		0,008	
R-квадрат Кокса та Снелла		0,212	
R-квадрат Нейджелкерка		0,297	

Таблиця 5. Модель логістичної регресії з залежною змінною «Наявність смоктального рефлексу, 7-й день»

Змінні	Шум, дБА	Освітлення, Люкс	Константа
Коефіцієнт	-0,018	-0,008	4,236
Стандартна похибка	0,07	0,003	2,674
Критерій Вальда	0,067	6,519	2,51
Значущість	0,796	0,011	0,113
Коефіцієнт відношення шансів Exp (B)	0,982	0,992	69,118
Хі-квадрат		10,825	
Значущість		0,004	
R-квадрат Кокса та Снелла		0,232	
R-квадрат Нейджелкерка		0,321	

Таблиця 6. Модель логістичної регресії з залежною змінною «Відставання голови, 7 день»

Змінні	Шум, дБА	Освітлення, Люкс	Константа
Коефіцієнт	-0,138	-0,005	6,7
Стандартна похибка	0,054	0,003	2,292
Критерій Вальда	6,528	2,623	8,548
Значущість	0,011	0,105	0,003
Коефіцієнт відношення шансів Exp (B)	0,871	0,995	812,799
Хі-квадрат		13,411	
Значущість		0,001	
R-квадрат Кокса та Снелла		0,279	
R-квадрат Нейджелкерка		0,376	

Таблиця 7. Модель логістичної регресії з залежною змінною «Задовільний стан центральної нервової системи, 14-й день»

Змінні	Шум, дБА	Освітлення, Люкс	Константа
Коефіцієнт	-0,114	-0,007	6,035
Стандартна похибка	0,066	0,004	3,078
Критерій Вальда	3,038	3,641	3,843
Значущість	0,081	0,056	0,05
Коефіцієнт відношення шансів Ехр (В)	0,892	0,993	417,685
Хі-квадрат		8,352	
Значущість		0,015	
R-квадрат Кокса та Снелла		0,243	
R-квадрат Нейджелкерка		0,354	

лексного впливу несприятливих чинників навколишнього середовища на неврологічний розвиток недоношених дітей. Уперше було проаналізовано розвиток центральної нервової системи на 7-му та 14-ту доби спостереження. Однак у подальших дослідженнях варто звернути увагу на більш довгострокові наслідки впливу чинників навколишнього середовища в неонатальних відділеннях. Також треба приділити увагу дослідженню впливу електричної та магнітної складових електромагнітних випромінювань як складових комплексу чинників.

Наше дослідження включало вивчення саме фізичних чинників на розвиток недоношених дітей, однак слід звернути увагу на наявність хімічних, біологічних та психофізіологічних чинників у неонатальних відділеннях.

### Список літератури

1. Bendersky M. Environmental risk, biological risk and developmental outcome / M. Bendersky, M. Lewis // *Developmental Psychology*. – 1994. – V. 30. – P. 484–494.
2. Philbin M. K. Some implications of early auditory development for the environment of hospitalized preterm infants. Neonatal Network / M. K. Philbin // *Journal of Neonatal Nursing*. – 1996. – V. 15 (8). – P. 71–73.
3. Philbin M. K. The influence of auditory experience on the behavior of preterm newborns / M. K. Philbin // *Journal of Perinatology*. – 2000. – V. 20 (8, pt 2). – P. S77–87.
4. Philbin M. K. Changing levels of quiet in an intensive care nursery / M. K. Philbin, L. Gray // *Journal of Perinatology*. – 2002. – V. 22 (6). – P. 455–460.
5. Morris B. H. Physiological effects of sound on the newborn / B. H. Morris, M. K. Philbin, C. Bose // *Journal of Perinatology*. – 2000. – V. 20 (8, pt 2). – P. S55–60.
6. Philbin M. K. Hearing and behavioral responses to sound in full-term newborns / M. K. Philbin, P. Klaas // *Journal of Perinatology*. – 2000. – V. 20 (8, pt 2). – P. S68–76.
7. Philbin M. K. Sensory experience and the developing organism: a history of ideas and view to the future / M. K. Philbin, R. Lickliter, S. N. Graven // *Journal of Perinatology*. – 2000. – V. 20 (8, pt. 2). – P. S2–5.

### Висновки

З усіх досліджених гігієнічних показників статистично значущий вплив на розвиток недоношених дітей мали підвищені рівні шуму та освітлення. Отримані дані свідчать про порушення неврологічного розвитку недоношених дітей на 7-му та 14-ту доби виходження в неонатальних відділеннях з підвищеними рівнями чинників навколишнього середовища. При цьому статистично значущі моделі були отримані для таких змінних: стан центральної нервової системи, 7-й день; м'язова гіпотонія, 7-ма доба; потягування, 7-ма доба; відкриття рота, 7-ма доба; м'язовий тонус рук, 7-ма доба; м'язовий тонус ніг, 7-ма доба; підколінний кут близько 150°, 7-ма доба; відставання голови, 7-ма доба; смоктання, 7-ма доба; стан центральної нервової системи, 14-та доба.

8. Monk C. S. Prenatal neurobiological development: molecular mechanisms and anatomical change / C. S. Monk, S. J. Webb, C. A. Nelson // *Developmental Neuropsychology*. – 2001. – V. 19 (2). – P. 211–236.
9. Webb S. J. Mechanisms of postnatal neurobiological development: Implications for human development / S. J. Webb, C. S. Monk, C. A. Nelson // *Developmental Neuropsychology*. – 2001. – V. 19 (2). – P. 147–171.
10. Weisel T. N. The post natal development of the visual cortex and the influence of environment (Nobel Lecture) / T. N. Weisel // *Bioscience Reports*. – 1982. – V. 2. – P. 351–377.
11. Browne Joy V. New perspectives on premature infants and their parents / Joy V. Browne // *Zero to Three*. – 2003. – Nov. –  
<http://www.zerotothree.org/child-development/health-nutrition/vol24-2a.pdf>.
12. Санитарные нормы МЗ СССР от 03.08.84 № 3077-84 «Санитарные нормы допустимого шума в помещениях жилых и общественных зданий и на территории жилой застройки». – Режим доступа :  
[zakon5.rada.gov.ua/law/show/v7\\_84400-84](http://zakon5.rada.gov.ua/law/show/v7_84400-84).
13. ГОСТ 12.1.050-86 від 28.03.86 № 790 «ССБТ. Методы измерения шума на рабочих местах». – Режим доступа :  
[http://ohranatruda.ru/ot\\_biblio/normativ/data\\_normativ/6/6337/](http://ohranatruda.ru/ot_biblio/normativ/data_normativ/6/6337/).
14. ДСН 3.3.6.037-99 від 01.12.99 № 37 «Державні санітарні норми виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку». – Режим доступу :  
<http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=1789>.
15. ГОСТ 12.1.003-83 від 06.06.83 № 2473 «Шум. Общие требования безопасности». – Режим доступа :  
<http://document.ua/ssbt.-shum.-obshie-trebovaniya-bezopasnosti-nor3204.html>.
16. ДБН В.2.5-28-2006 «Природне і штучне освітлення». – Режим доступу :  
<http://document.ua/prirodne-i-shtuchne-osvitlennja-nor8425.html>.
17. ДСанПіН № 248/20561 від 20.02.12 «Гігієнічні вимоги до розміщення, облаштування, обладнання та експлуатації перинатальних центрів». – Режим доступу :  
<http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0248-12>.
18. ГОСТ 12.1.005-88 «Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны». – Режим доступа :  
<http://document.ua/ssbt.-obshie-sanitarno-gigienicheskie-trebovaniya-k-vozduhu—nor3205.html>.
19. ДСН 3.3.6.042-99 «Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень». – Режим доступу :  
<http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=1972>.
20. ДСанПіН 3.3.2.007-98 «Державні санітарні правила і норми роботи з візуальними дисплейними терміналами електронно-обчислювальних машин». – Режим доступу :  
<http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=2445>.

**И.В. Завгородний, Н.В. Семёнова, И.Ю. Кондратова, О.В. Пионтовская, Н.И. Завгородняя**  
**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ**  
**РАЗВИТИЕ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

В статье рассмотрены вопросы влияния комплекса факторов окружающей среды неонатальных отделений (повышенных уровней шума, естественного и искусственного освещения, электрической и магнитной составляющих электромагнитных излучений, неблагоприятных метеорологических факторов) на возникновение нарушений неврологического развития недоношенных новорожденных детей. В ходе исследования были использованы модели логистической регрессии. Установлено, что наиболее значимыми физическими факторами в неонатальных отделениях, оказывающих неблагоприятное воздействие на недоношенных детей, являются повышенные уровни шума и искусственной освещенности.

**Ключевые слова:** недоношенный новорожденный, неврологическое развитие, факторы окружающей среды, регрессионный анализ.

*I.V. Zavgorodnii, N.V. Semenova, I.Yu. Kondratova, O.V. Piontkovska, N.I. Zavgorodnia*

**THE INFLUENCE OF THE COMPLEX OF ENVIRONMENTAL FACTORS  
ON THE NEURODEVELOPMENTAL STATUS OF PREMATURE NEONATES**

The influence of the complex of environmental factors (increase sound-levels, natural and artificial illumination, electric and magnetic constituent of electromagnetic radiations, unfavorable meteorological factors) on the neurodevelopmental status of premature infants have discussed in the article. The study have been used a logistic regression model. Increased levels of noise and artificial light are the most important physical factors in neonatal wards, having adverse effects on premature babies.

**Keywords:** *preterm infant, neurological development, environmental factors, regression analysis.*

*Поступила 11.09.15*

## РЕЦЕНЗІЇ

## РЕЦЕНЗІЯ

на підручник «Імунологія» / Л.В. Кузнецова, В.Д. Бабаджан, Н.В. Харченко та ін. –  
Вінниця: ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2013. – 565 с.

Видання підручника є досягненням вітчизняної клінічної імунології.

У підручнику дан глибокий аналіз ролі імунної системи в розвитку патологічних процесів в організмі людини, методів імунодіагностики, імунопрофілактики, лікування та імуно-реабілітації, заснованих на регуляції різних ланок імунітету. Особливістю підручника є те, що автори приділили велику увагу аналізу імунологічних лабораторних даних хворого, зокрема методам проточної цитометрії, що дозволяють виконати глибокий аналіз імунограм, точно встановити діагноз імунодефіциту, провести контроль призначеної імунотропної терапії та визначити заходи імунопрофілактики. Автори підручника детально охарактеризували особливості імунітету при гострих і хронічних бактеріальних, вірусних, грибкових та протозойних інфекціях, при первинній і вторинній імунній недостатності, дали приклади імунограм, показали принципи застосування імуномодуляторів.

Підручник за змістом і структурою розділів відповідає учбовим програмам підготовки студентів навчальним дисциплінам «Клінічна імунологія та алергологія» і «Лабораторна імунологія», учбовим програмам для студентів освітньо-кваліфікаційного рівня «Бакалавр» та «Магістр» за спеціальністю «Лабораторна діагностика», програмам викладання циклів спеціалізації та передатестаційних циклів з «Клінічної імунології» та «Лабораторної імунології» для курсантів післядипломної освіти медичних ВНЗ IV рівня акредитації.

Професор кафедри внутрішньої медицини № 2  
і клінічної імунології та алергології ХНМУ  
доктор медичних наук, професор

О.М. Шелест

**РЕЦЕНЗІЯ**

**на підручник «Імунологія» / Л.В. Кузнецова, В.Д. Бабаджан, Н.В. Харченко та ін. –  
Вінниця: ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2013. – 565 с.**

При багатьох видах захворювань внутрішніх органів спостерігаються суттєві зміни активності імунної системи, що робить актуальним дослідження причин їх розвитку, методів імунодіагностики та імунокорекції.

Особливістю підручника є детальний опис методів імунодіагностики, профілактики, лікування та імунореабілітації первинних і вторинних імунодефіцитів, в імунопатогенезі яких важливу роль відіграють хронічні інфекційні процеси бактеріальної, вірусної та грибкової етіології. Автори відвели важливу роль механізмам імунологічного запалення, що сприяють хронізації патологічного процесу, симптомології та синдромології імунологічних порушень, клінічній інтерпретації імунограм при різних видах імунної недостатності, встановленню діагнозу, призначенню лікування та визначенню заходів імунопрофілактики. Книга торкається питань імунопатогенезу, лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції та СНІДу, принципів антиретровірусної терапії.

З урахуванням тематики розділів, новизни викладеного матеріалу підручник може бути використаний при викладанні предмету «Клінічна імунологія та алергологія» студентам, лікарям-інтернам та при викладанні курсів спеціалізації та передатестаційних циклів для лікарів у медичних вищих навчальних закладах IV рівня акредитації.

Завідувач кафедри  
загальної практики – сімейної медицини  
Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна  
докт. мед. наук., професор

Є.Я. Ніколенко