



Scientific Medical Journal
Established in September 1999

Издается с сентября 1999 года.
Периодичность выхода – 1 раз в два месяца

2014, №5 (86)
(сентябрь – октябрь)

Editorial Board

Editor-in-Chief – **Yu.M. Kolesnik**
Deputy Editor-in-Chief – **V.A. Vizir**
Executive secretary – **V.V. Syvolap**
N.A. Voloshin, E.G. Knysh, Yu.Ya. Krut,
I.A. Mazur, S.N. Nedelskaya,
A.S. Nikonenko, A.I. Panasenko,
S.I. Kovalenko, V.A. Tumanskiy, V.I. Filimonov

Scientific Editorial Board

M.N. Alekhin (Moscow, Russia)
Ryszard Andrzejak (Wroclaw, Poland)
M.A. Andreychin (Ternopol, Ukraine)
O.Ya. Babak (Kharkov, Ukraine)
V.I. Bachurin (Zaporozhye, Ukraine)
L.N. Boyarskaya (Zaporozhye, Ukraine)
Yu.I. Feshchenko (Kiev, Ukraine)
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)
V.V. Gladyshev (Zaporozhye, Ukraine)
M.L. Golovakha (Zaporozhye, Ukraine)
A.V. Gubka (Zaporozhye, Ukraine)
N.G. Zavgorodnyaja (Zaporozhye, Ukraine)
V.N. Zaporozhan (Odessa, Ukraine)
Lucjusz Zaprutko (Poznan, Poland)
A.G. Kaplaushenko (Zaporozhye, Ukraine)
V.N. Klimentko (Zaporozhye, Ukraine)
V.N. Kovalenko (Kiev, Ukraine)
L.A. Kovalchuk (Ternopol, Ukraine)
A.A. Kozelkin (Zaporozhye, Ukraine)
N.A. Korzh (Kharkov, Ukraine)
O.V. Korkushko (Kiev, Ukraine)
O.V. Kraydashenko (Zaporozhye, Ukraine)
G.A. Lezhenko (Zaporozhye, Ukraine)
V.N. Lisovoy (Kharkov, Ukraine)
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)
V.Z. Netyazhenko (Kiev, Ukraine)
Peter M. Nilsson (Malmo, Sweden)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
O.P. Pakholchuk (Zaporozhye, Ukraine)
T.A. Pertseva (Dnepropetrovsk, Ukraine)
A.S. Svintsytsky (Kiev, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporozhye, Ukraine)
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)
A.S. Shalmin (Zaporozhye, Ukraine)
A.V. Voznyj (Zaporozhye, Ukraine)
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)
A.V. Yagenskyj (Lutsk, Ukraine)
Mariusz Zimmer (Wroclaw, Poland)
Marek Ziętek (Wroclaw, Poland)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор – проф. **Ю.М. КОЛЕСНИК**,
Зам. гл. редактора – проф. **В.А. ВИЗИР**
Ответственный секретарь – проф. **В.В. СЫВОЛАП**
проф. **Н.А. ВОЛОШИН**, проф. **Е.Г. КНЫШ**, проф. **Ю.Я. КРУТЬ**,
проф. **И.А. МАЗУР**, проф. **С.Н. НЕДЕЛЬСКАЯ**,
акад. НАМН, чл.-корр. НАН Украины, проф. **А.С. НИКОНЕНКО**,
проф. **А.И. ПАНАСЕНКО**, проф. **С.И. КОВАЛЕНКО**,
проф. **В.А. ТУМАНСКИЙ**, проф. **В.И. ФИЛИМОНОВ**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

проф. **М.Н. АЛЕХИН** (Москва, Россия), проф. **Рышард АНДЖЕЯК** (Вроцлав, Польша),
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **М.А. АНДРЕЙЧИН** (Тернополь),
проф. **О.Я. БАБАК** (Харьков), проф. **В.И. БАЧУРИН** (Запорожье),
проф. **Л.Н. БОЯРСКАЯ** (Запорожье), проф. **Маргус ВИИГИМАА** (Таллинн, Эстония),
д-р мед. н. **А.В. ВОЗНЫЙ** (Запорожье), проф. **В.В. ГЛАДЫШЕВ** (Запорожье),
проф. **М.Л. ГОЛОВАХА** (Запорожье), проф. **А.В. ГУБКА** (Запорожье),
проф. **Н.Г. ЗАВГОРОДНЯЯ** (Запорожье),
акад. НАМН Украины, проф. **В.Н. ЗАПОРОЖАН** (Одесса),
проф. **Луциуш ЗАПРУТКО** (Познань, Польша), проф. **Марек ЗЕНТЕК** (Вроцлав, Польша),
д-р фарм. н. **А.Г. КАПЛАУШЕНКО** (Запорожье), проф. **В.Н. КЛИМЕНКО** (Запорожье),
акад. НАМН Украины, проф. **В.Н. КОВАЛЕНКО** (Киев),
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **Л.А. КОВАЛЬЧУК** (Тернополь),
проф. **А.А. КОЗЕЛКИН** (Запорожье), проф. **Н.А. КОРЖ** (Харьков)
чл.-корр. НАН, акад. НАМН Украины **О.В. КОРКУШКО** (Киев),
проф. **О.В. КРАЙДАШЕНКО** (Запорожье), проф. **Г.А. ЛЕЖЕНКО** (Запорожье),
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **В.Н. ЛИСОВОЙ** (Харьков),
проф. **Кшиштоф НАРКЕВИЧ** (Гданск, Польша),
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **В.З. НЕТЯЖЕНКО** (Киев),
проф. **Петер НИЛЬССОН** (Мальме, Швеция),
проф. **Дженнаро ПАГАНО** (Неаполь, Италия), доц. **О.П. ПАХОЛЬЧУК** (Запорожье),
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **Т.А. ПЕРЦЕВА** (Днепропетровск),
проф. **А.С. СВИНЦИЦКИЙ** (Киев), проф. **В.Д. СЫВОЛАП** (Запорожье),
акад. НАМН Украины, проф. **Ю.И. ФЕЩЕНКО** (Киев),
проф. **Генриетта ФАРКАШ** (Будапешт, Венгрия),
проф. **Свапандип Сингх Чимни**, (Амритсар, Индия),
проф. **Мариуш ЦИММЕР** (Вроцлав, Польша),
проф. **А.С. ШАЛЬМИН** (Запорожье), проф. **А.В. ЯГЕНСКИЙ** (Луцк)

РЕДАКЦИЯ:

Начальник редакционно-издательского отдела **В.Н. Миклашевский**
Литературный редактор **О.С. Савеленко** Технический редактор **О.И. Чумакова**

Свидетельство о регистрации **КВ №20603-10403ПП от 27.02.2014 г.**
Подписной индекс – **90253**

АТТЕСТОВАН ВАК Украины в области медицинских и фармацевтических наук –
постановление Президиума ВАК №1-05/4 от 14.10.2009 г.
Адрес редакции и издателя: Украина, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, ЗГМУ,
тел./факс: (061) 233-02-34, e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
Веб-сайт журнала: <http://zmj.zsmu.edu.ua>

Направляемые в журнал статьи рецензируются по процедуре Double-blind.
Электронные копии опубликованных статей передаются
в **Национальную библиотеку им. В. Вернадского**
для открытого доступа в режиме on-line. Рефераты статей публикуются
в «**Українському реферативному журналі**», серия «Медицина».
Редакция может публиковать материалы, не разделяя мнение автора.

Submit papers are reviewed. Electronic copies of
published articles are transferred to
Vernadsky National Library for open access
on-line. Abstracts of articles are published in
«**Ukrainian Review Journal**», series «Medicine»

Journal of «Запорожский медицинский журнал»
<http://zmj.zsmu.edu.ua>
Mayakovsky Avenue, 26, Zaporizhzhya,
69035, UKRAINE
Tel./fax: +38 (061) 233-02-34
med.jur@zsmu.zp.ua

Рекомендован к печати Ученым советом ЗГМУ протокол №2 от 16.09.2014 г.
Подписан в печать 18.09.2014 г. Отпечатано в типографии ООО «Х-ПРЕСС»
Формат 60x84/8. 69068, г. Запорожье, ул. Круговая, д. 165/18
Бумага мелованная. тел. (061) 220-42-29
Усл. печат. л. 6. Свидетельство о госрегистрации
Тираж 200 экз. Зак. №9/14 АОО №198468 от 01.07.1999г.
© Запорожский государственный медицинский университет, 2014

Оригинальные исследования

Original researches

- Визир В. А., Садовов А. С., Гончаров А. В.**
Динамика параметров провоспалительной активации у больных гипертонической болезнью под влиянием терапии кандесартаном
- Дудченко І. О.**
Залежність показників гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію від поліморфізмів Arg389Gly гена β 1-адренорецепторів та T393C гена α -субодиниці G-білка
- Сиволап В. Д., Лащук Д. А.**
Взаємозв'язки між рівнем маркерів фіброзу ST2, галектину-3, структурно-функціональними параметрами лівого шлуночка та функцією нирок при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу
- Жаринова В. Ю., Табакович-Вацеба В. А.**
Диагностическое значение аутоантител к β 1-адренорецепторам у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью
- Кравчун П. Г., Наріжна А. В., Риндіна Н. Г.**
Моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 і матриксна металопротеїназа-9 у хворих із кардіоренальним синдромом 2 типу на тлі хронічної серцевої недостатності та цукрового діабету 2 типу залежно від швидкості клубочкової фільтрації
- Сиволап В. Д., Кисельов С. М.**
Порівняльне оцінювання впливу антикоагулянтної терапії на коагуляційний та агрегаційний гемостаз у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболізу
- Баранова Е. В.**
Сравнительный анализ содержания матриксной металлопротеиназы-9 у больных в остром периоде различных типов мозговых инсультов
- Моргунцова С. А.**
Нейропротективное действие нейротрофического церебропротектора Цереброкурин в условиях моделирования острого нарушения мозгового кровообращения
- Годован В. В., Матюшкіна М. В., Вастьянов Р. С.**
Ноотропні ефекти різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станатів)
- Самура Б. Б.**
Качество жизни у пациентов после регрессии хронической лимфоцитарной лейкемии
- Туманский В. А., Зубко М. Д.**
Характеристика уровня экспрессии HepPar-1, альфа-фетопротеина, цитокератинов 7 и 20 клетками холангиоцеллюлярного рака в трепанобиоптатах печени
- Спакі О. В., Пахолчук О. П.**
Ефективність використання змінного магнітного поля і ліпосомальних розчинів антибіотиків у комплексному хірургічному лікуванні гнійних ран у дітей
- 4 Vizir V. A., Sadomov A. S., Goncharov O. V.**
Dynamics of parameters of proinflammatory activation in patients with hypertension under influence of candesartan therap
- 8 Dudchenko I. O.**
Dependence of the index of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients on Arg389Gly polymorphism of β 1-adrenoceptor gene and T393C of α -subunit of G-protein gene
- 13 Syvolap V. D., Lashkul D. A.**
The relationship between the level of markers of fibrosis ST2, galectin-3, structural, functional parameters of the left ventricle and renal function in patients with ischemic chronic heart failure
- 18 Zharynova V. Yu., Tabakovych-Vatseba V. A.**
Diagnostic value of AATs to β 1-AR in elderly patients with chronic heart failure
- 24 Kravchun P. G., Narizhnaya A. V., Rindina N. G.**
Monocyte chemoattractant protein-1 and matrix metalloproteinase-9 in patients with type 2 cardiorenal syndrome with chronic heart failure and diabetes type 2 depending on the rate of glomerular filtration
- 28 Syvolap V. D., Kyselov S. M.**
Comparative evaluation of anticoagulation therapy effect on coagulation and aggregation hemostasis of patients with Q-wave myocardial infarction after thrombolysis
- 32 Baranova E. V.**
Comparative analysis of content of the matrix metalloproteinase-9 in patients with acute cerebral strokes of different types
- 36 Morguntsova S. A.**
Neuroprotection neurotrophic cerebroprotector Cerebrocurin in terms of modeling acute stroke
- 41 Godovan V. V., Matyushkina M. V., Vastyanov R. S.**
Nootropic effects of bis(citrate)germanates (stannates) with different metals (Mg, Co) in their structure
- 47 Samura B. B.**
Long-term chronic lymphocytic leukemia survivors' quality of life
- 55 Tumanskiy V. A., Zubko M. D.**
Characteristic of expression levels of HepPar-1, alpha-fetoprotein, cytokeratin 7 and 20 by the cells of cholangiocellular cancer in trephine biopsy of the liver
- 59 Spakhi O. V., Paholchuk A. P.**
Efficiency of the use of an alternating magnetic field and liposomal antibiotic solutions in complex surgical treatment of purulent wounds in children

- Боярська Л. М., Герасімчук Т. С., Котлова Ю. В., Давидова А. Г.**
Особливості імунної відповіді у дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій
- Завгородня Н. Г., Дєдов А. В., Івахненко О. М.**
Гемодинамічний фон у пацієнтів із регматогенним відшаруванням сітківки
- Цыбульская Т. Е.**
Сравнительная характеристика морфометрических, биометрических и биомеханических параметров миопических глаз у детей с разными видами прогрессирующей близорукости
- Лоскутова Т. О.**
Вплив спадкових і набутих форм гіпергомоцистеїнемії на розвиток ускладнень при преєклампсії
- Куприянова Л. С.**
Патоморфологические особенности строения яичников плодов от матерей, беременность у которых протекала на фоне плацентарной дисфункции
- Банахевич Р. М., Акімова К. Б., Парієнко К. О., Вдовіченко О. А.**
Аналіз екстрагенітальних чинників розвитку рецидиву генітального пролапсу
- Нікіфоров О. А.**
Ефективність застосування препаратів біологічно активних пептидів, що отримані з тканини простати великої рогатої худоби, під час лікування екскреторно-токсичного безпліддя, ускладненого хронічним абактеріальним простатитом
- Обзоры*
- Авраменко Н. В.**
Современные методы диагностики в репродуктологии
- Вопросы фармации*
- Нагорная Н. А., Гладышев В. В., Бурлака Б. С.**
Изучение консистентных свойств интраназальной лекарственной формы винпoцетина
- 62 **Boyarskaya L. N., Herasimchuk T. S., Kotlova Yu. V. Davydova A. H.**
Features of the immune response in children of early age with recurrent respiratory infections
- 66 **Zavgorodnya N. H., Dedov A. V., Ivakhnenko Ye. M.**
Ocular hemodynamics in patients with rhegmatogenous retinal detachment
- 70 **Tsybul'skaya T. E.**
Comparative characteristics of morphometric, biometric and biomechanical parameters of myopic eyes in children with different types of progressive myopia
- 74 **Loskutova T. O.**
Impact of genetic and acquired forms of hyperhomocysteinemia on development of complications in preeclampsia
- 78 **Kupriyanova L. S.**
Pathomorphological peculiarities of the structure of the fetus ovaries from the mothers with placental dysfunction
- 82 **Banakhevych R. M., Akimova K. B., Parienko K. A., Vdovichenko O. A.**
Analysis of extragenital factors in the development of recurrence of genital prolapse
- 85 **Nikiforov O. A.**
The efficacy of biologically active peptides derived from prostate tissue of bulls, in the treatment of excretory-toxic infertility, complication of chronic abacterial prostatitis
- Review*
- 89 **Avramenko N. V.**
Modern methods of diagnostics in the reproduction
- Problems of pharmacy*
- 97 **Nagornaya N. A., Gladyshev V. V., Burlaka B. S.**
Study of vinpocetine intranasal dosage form consistence properties



UDC 616.12-008.331.1-085.224/.225:616-002

V. A. Vizir, A. S. Sodomov, O. V. Goncharov

Dynamics of parameters of proinflammatory activation in patients with hypertension under influence of candesartan therapy

Zaporozhye State Medical University

Key words: Hypertension, Proinflammatory Activation, C-Reactive Protein, Soluble Form Of Intercellular Adhesion Molecule-1, Tumor Necrosis Factor- α , Candesartan.

Aim. Proinflammatory activation is one of the possible pathogenetic mechanisms of formation and progression of hypertension. 107 patients with essential hypertension (EH) II stage was included into the study of the pro-inflammatory activation.

Methods and results. Levels of C-reactive protein (CRP), α -tumor necrosis factor (α -TNF) and soluble form of intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in the serum were studied by ELISA before and after 12 weeks of treatment with candesartan. 31 healthy subjects were included in the control group. It is found that C-reactive protein in 5,18 times ($p < 0,05$), α -tumor necrosis factor on the 39,04% ($p < 0,05$) and sICAM-1 to 41, 87% ($p < 0,05$) higher in hypertensive patients with stage II than those of the control group. Significant reductions of CRP in the blood serum by 70,33%, α -TNF – by 19,94% and sICAM-1 in serum by 18,46% compared to baseline ($p < 0,05$) were found under the influence of candesartan therapy.

Conclusion. These data indicate the presence of activation of proinflammatory processes in hypertensive patients with significant progression according to the degree of blood pressure and additional anti-inflammatory properties of candesartan.

Динаміка параметрів прозапальної активації у хворих на гіпертонічну хворобу під впливом терапії кандесартаном

V. A. Vizir, A. S. Sodomov, O. V. Goncharov

Прозапальна активація є одним із можливих патогенетичних механізмів становлення і прогресування артеріальної гіпертензії. З метою дослідження прозапальної активації у 107 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії імуноферментним методом вивчили рівень С-реактивного протеїну, α -фактора некрозу пухлини та розчинної форми міжклітинної молекули адгезії-1 у сироватці крові до і після 12 тижнів терапії кандесартаном. Виявили, що у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії рівень С-реактивного протеїну в 5,18 разів ($p < 0,05$), α -фактору некрозу пухлини на 39,04% ($p < 0,05$) та розчинної форми міжклітинної молекули адгезії-1 на 41,87% ($p < 0,05$) вище у порівнянні з особами групи контролю. Після терапії кандесартаном виявили достовірне зменшення вмісту С-реактивного протеїну в сироватці крові на 70,33%, α -фактора некрозу пухлини – на 19,94%, розчинної форми міжклітинної молекули адгезії-1 у сироватці крові на 18,46% у порівнянні з вихідними показниками ($p < 0,05$). Результати свідчать про активацію прозапальних процесів у хворих на гіпертонічну хворобу із суттєвим прогресуванням відповідно до зростання рівня артеріального тиску, а також про додаткові проти-запальні властивості кандесартану.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, прозапальна активація, С-реактивний протеїн, розчинна форма міжклітинної молекули адгезії-1, α -фактор некрозу пухлини, кандесартан.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 4–7

Динамика параметров провоспалительной активации у больных гипертонической болезнью под влиянием терапии кандесартаном

V. A. Vizir, A. S. Sodomov, A. V. Goncharov

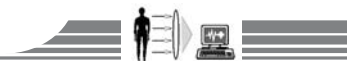
Провоспалительная активация – один из возможных патогенетических механизмов становления и прогрессирования артериальной гипертонии. С целью исследования провоспалительной активации у 107 больных гипертонической болезнью II стадии иммуноферментным методом изучен уровень С-реактивного протеина, α -фактора некроза опухоли и растворимой формы межклеточной молекулы адгезии-1 в сыворотке крови до и после 12 недель терапии кандесартаном. Установлено, что у больных гипертонической болезнью II стадии уровень С-реактивного протеина в 5,18 раза ($p < 0,05$), α -фактора некроза опухоли на 39,04% ($p < 0,05$) и растворимой формы межклеточной молекулы адгезии-1 на 41,87% ($p < 0,05$) выше по сравнению с лицами группы контроля. После терапии кандесартаном отмечено достоверное уменьшение содержания С-реактивного протеина в сыворотке крови на 70,33%, α -фактора некроза опухоли – на 19,94%, растворимой формы межклеточной молекулы адгезии-1 в сыворотке крови на 18,46% по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). Результаты свидетельствуют об активации провоспалительных процессов у больных гипертонической болезнью с существенным прогрессированием по мере роста степени артериального давления, а также о дополнительных противовоспалительных свойствах кандесартана.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, провоспалительная активация, С-реактивный протеин, растворимая форма межклеточной молекулы адгезии-1, α -фактор некроза опухоли, кандесартан.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 4–7

Arterial hypertension (AH) takes one of the leading places in the structure of cardiac pathology. It is complex medical and social problem because of its prevalence, early development of complications. Pathogenetic mechanisms of hypertension are characterized by heterogeneity. Recent studies suggest possible role of proinflammatory activation in the

development of this disease [2,4,15]. First of all, it caused by biomechanical stress due to increased blood pressure, as the experimental and clinical studies have shown. This way is one of the incentives to increased production of CRP and pro-inflammatory cytokines, including α -TNF [11]. On the other hand, today's medical science has enough data about the ability of



inflammatory markers to modulate the structure and function of cardiovascular system through a number of mechanisms [8–10]. Many studies have shown that increased activity of plasma CRP, TNF- α promotes hypertrophy, fibrosis, apoptosis, and as a result – the occurrence of cardiac dysfunction [13], whereas sICAM-1 is one of the most informative laboratory markers of endothelial dysfunction [12]. In recent years large number of messages about the regression of pro-inflammatory activation in patients with essential hypertension (EH) that leads to a significant reduction of risk of cardiovascular events and to the more favorable course of the disease appeared in medical literature [6]. Unfortunately, many studies do not assess the effectiveness of different groups of antihypertensive drugs on the impact of chronic inflammation and endothelial dysfunction [5,16].

The aim of this study was to determine the main features of pro-inflammatory activation in patients with hypertension and to investigate the effect of therapy with angiotensin II receptor antagonist candesartan on the studied processes.

Objects and methods

The study included 107 patients with stage II essential hypertension without clinically significant comorbidity. 66 women and 41 men, aged 31 to 75 years were recruited into this study (mean age 54,3 \pm 0,98 years). The diagnosis of essential hypertension was established according to the recommendations of the Ukrainian Society of Cardiology (2012) [17].

The inclusion criteria in the study were: diagnosed arterial hypertension stage II, age of participants from 18 to 75 years and informed consent of patient for participation in the study.

The exclusion criteria were the following: symptomatic arterial hypertension; presence of any form of coronary heart disease; chronic heart failure III-IV functional class (NYHA); clinically significant arrhythmias and conduction disturbances; chronic renal failure; diabetes; chronic inflammatory diseases; systemic connective tissue disease; other somatic pathology, that is accompanied by changes in the studied parameters and can thus affect findings.

Depending on the degree of hypertension patients in the observation group were divided into 3 groups: the 1st included 55 patients with mild hypertension, 2nd – 42 patients with moderate hypertension, 3rd – 10 patients with severe hypertension. All patients with AH were prescribed angiotensin II receptor antagonist candesartan in a daily dose of 8–16 mg. 12-week treatment period was completed by 105 patients.

Control group consisted of 31 almost healthy persons. This group was comparable to the observation group by sex and age. Each patient gave voluntary written informed consent for the participation in the study.

Study of the C-reactive protein, α -tumor necrosis factor and sICAM-1 levels in serum was performed by ELISA OD «Diagnostics Microplate Reader». Level of CRP was measured with kit «Microwell ELISA» produced by «Diagnostic Automation, Inc.» according to the applied instructions. Serum level of α -tumor necrosis factor was measured with kit «Human TNF α ELISA» produced by «Diaclone» (France) according to the applied instructions. Level of sICAM-1 was measured with kit «sICAM-1 ELISA KIT» produced by «Diaclone» (France) according to applied to the kit instructions. Studied values were given like sample mean \pm standard error of the sample mean. A probability difference of quantitative data was established by checking the «null» hypothesis using the P criterion. Student's t-test was used to estimate the probability of difference in case of parameter's paired changes. Criterion Mann-Whitney was used to verify the statistical significance of differences in case of deviation from the Gaussian distribution. All statistical procedures were performed in software packages «STATISTICA® 6.0 for Windows» (StatSoft Inc.) and «Microsoft® Excel 2007» (Microsoft®).

Results and discussion

The main features of the parameters characterizing the pro-inflammatory activation in patients with essential hypertension with different degrees of AH severity and in patients of the control group are presented in *table 1*.

Generally, significant increase in serum level of C-reactive protein in 5,18 times ($p < 0,05$) and increased level of α -tumor necrosis factor up to 39,04% ($p < 0,05$) was observed in patients with EH in compare with those in the control group. It is worth noting also that significant increase of the level of s-ICAM-1 in serum in patients with EH was seen compared to subjects up to almost 41,87% ($p < 0,05$).

By studying the activation parameters of immune-inflammatory processes in patients with EH depending on the degree of hypertension was found that with increasing the degree of hypertension was observed a progressive increasing of serum levels of CRP and TNF- α . Dynamics of changes in these parameters was quite distinct. Thus, in patients with 2 degree hypertension C-reactive protein and α -TNF levels were in 2.24 times ($p < 0,05$) and at 21,14% ($p < 0,05$) higher compared to the patients with mild hypertension. Subjects with severe hypertension were characterized by serum CRP and TNF- α levels respectively 24,19% ($p < 0,05$) and 15,14% ($p < 0,05$) higher than patients with 2 degree AH. The most significant differences were found between the studied parameters in patients with 1st and 3rd degrees of AH – 2,78 times ($p < 0,05$) for CRP level and 39,48% ($p < 0,05$) for α -tumor necrosis factor (*table 1*).

Table 1

Performance of immune-inflammatory activation in hypertensive patients with different degrees of hypertension

Indicator	Patients with EH				Control group (n=31)
	1 st degree AH (n=55)	2 nd degree AH (n=42)	3 rd degree AH (n=10)	Generally in group (n=107)	
CRP, mg/l	1,79 \pm 0,12	4,01 \pm 0,39 [#]	4,98 \pm 0,77 ^{#§}	3,63 \pm 0,35 [*]	0,70 \pm 0,16
TNF α , pg/ml	129,37 \pm 3,61 [*]	156,72 \pm 6,29 [#]	180,44 \pm 16,8 ^{#§}	150,05 \pm 5,90 [*]	107,92 \pm 2,41
s-ICAM-1, pg/ml	800,90 \pm 16,26 [*]	875,77 \pm 19,53 [#]	946,26 \pm 29,94 ^{#§}	838,06 \pm 13,63 [*]	590,72 \pm 41,21

NB: * – $p < 0,05$ compared to the control group; # – $p < 0,05$ compared to the patients with 1st degree hypertension; § – $p < 0,05$ compared to the patients with 2nd degree hypertension.

Dynamics of the immune-inflammatory activation in hypertensive patients with different degrees of hypertension after 12 weeks of the candesartan treatment

Indicator	Before treatment			After 12 weeks of treatment		
	1 st degree AH (n=22)	2 nd degree AH (n=9)	3 rd degree AH (n=2)	1 st degree AH (n=22)	2 nd degree AH (n=9)	3 rd degree AH (n=2)
CRP, mg/l	1,83±0,14	3,85±0,41	4,78±0,34	0,96±0,14*	1,22±0,23*	3,15±0,20*
TNFα, pg/ml	136,8±4,55	154,5±5,45	184,2±12,8	109,9±2,73*	113,7±5,16*	151,6±13,3*
s-ICAM-1, pg/ml	786,4±16,0	881,9±27,3	952,6±33,4	693,8±7,55*	693,7±9,14*	747,3±11,3*

NB: * – p<0,05 compared to those before treatment.

Severity of hypertension increase was characterized by increase of the concentration of the intercellular adhesion molecule-1 soluble form. Thus, in patients with 1st degree hypertension s-ICAM-1 serum level was higher at 35,58% (p<0,05), in patients with moderate hypertension – at 48,25% (p<0,05) and in patients with 3rd degree hypertension - at 60,19% (p<0,05) compared to healthy subjects. Reliable differences were reported between subgroups of patients with EH with different degrees of hypertension. Particularly, level of s-ICAM-1 was significantly higher in patients with EH with 3rd degree hypertension compared to the patients with 2nd degree hypertension up to 8,05% (p<0,05), and to the patients with mild hypertension – to 18,15% (p<0,05).

As the Figure 1 shows, there was a significant reduction of serum CRP at 70,33% compared to the baseline values through 12 weeks of candesartan therapy. Level of TNF-α under the influence of 12-week candesartan therapy was significantly decreased at 19,94% compared to the original data. The positive effect of antihypertensive treatment with angiotensin II receptor antagonist candesartan therapy that is characterized by decreased levels of CRP and α-TNF in serum in the end of the 12-week treatment demonstrates significant decrease in immune-inflammatory activity in patients with EH.

After 12 weeks of candesartan therapy there was observed the significant reduction of sICAM-1 in serum at 18,46% compared to the baseline values. Reduced activity of sICAM-1 in serum at the end of 12 weeks of candesartan treatment reflects a significant decrease in production of proinflammatory markers of endothelial dysfunction. At the same time, it should be noted that, despite the significant reduction in the above parameters, the complete normalization parameters of immune-inflammatory activation was not observed, that, however, may be caused by insufficient duration of observation (fig. 1).

Dynamics of inflammatory activation indicators under the influence of candesartan treatment in hypertensive patients with different degrees of hypertension is presented in table 2. All patients had significant positive changes in serum levels of C-reactive protein, TNF-α and sICAM-1 on the background of ongoing drug therapy.

Thus, in patients with 1 degree hypertension CRP levels after 12 weeks of therapy was significantly decreased at 47,54% (p<0,05), α-TNF – at 19,66% (p<0,05), a soluble form of intercellular adhesion molecule-1 – at 11,78% (p<0,05) respectively. In patients with moderate hypertension above

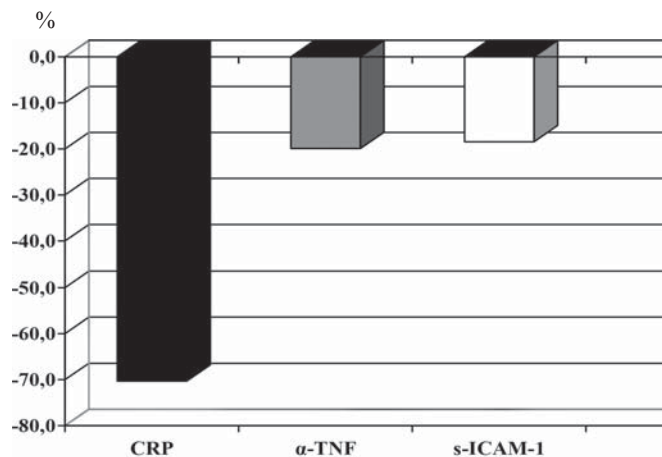


Fig. 1. Dynamics of decreasing the level of proinflammatory activation after 12 weeks of candesartan treatment.

parameters was significantly decreased at 68,31% (p<0,05), 26,41% (p<0,05) and 21,34% respectively. Similar changes were observed in patients with 3rd degree hypertension – the level of CRP in serum under the influence of candesartan therapy was significantly decreased at 34,10% (p<0,05), α-tumor necrosis factor level was decreased at 17,70% (p<0,05) and the level of s-ICAM-1 in serum was decreased at 21,55% (p<0,05).

Thus, the data indicate that use of angiotensin II receptor antagonist candesartan allows avert violations of immune-inflammatory activation observed in patients with essential hypertension.

Conclusions

1. In patients with hypertension stage II was observed the activation of inflammatory processes, and as the result are the increasing of serum level of C-reactive protein (5,2 times), α-tumor necrosis factor (at 39,04%) and soluble form intercellular adhesion molecule-1 (to 41,87%) compared to the control group.

2. The proinflammatory activation in patients progresses significantly by decreasing blood pressure.

3. Candesartan has additional anti-inflammatory properties. This is confirmed by significantly reduction in levels of C-reactive protein (at 70,33%), α-tumor necrosis factor (at 19,94%) and the soluble form of intercellular adhesion molecule-1 (at 18,46%) in serum after 12 weeks of treatment.

References

- Bautista, I. L. E., Veram, L. M., Gamarra, G. & Arenas, I. A. (2005) Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-a) and essential hypertension. *J. Hum. Hypertens*, 19, 149–154.
- Chae, C. U., Lee, R. T., Rifai, N. & Ridker, P. M. (2001) Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*, 38, 399–403. doi: 10.1161/01.HYP.38.3.399.



3. Blake, G. J., Rifai, N., Burning, J. E. & Ridker, P. M. (2003) Blood pressure, C-reactive protein, and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*, 108, 2993–2999. doi: 10.1161/01.CIR.0000104566.10178.AF.
4. Savoia, C. & Schiffrin, E. L. (2006) Inflammation in hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 15(2), 152–158.
5. Savoia, C. & Schiffrin, E. L. (2007) Reduction of C-reactive protein and the use of anti-hypertensives. *Vascular Health and Risk Management*, 3(6), 975–983.
6. Derosa, G., Maffioli, P., Salvadeo, S. A., Ferrari, I., Gravina, A., Mereu, R., et al. (2010) Candesartan effect on inflammation in hypertension. *Hypertens. Res*, 33, 209–213. doi:10.1038/hr.2009.212.
7. Cearing, A. J. H. & Newman, W. (2003) Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol. Today*, 14, 506–512.
8. Mendall, M. A., Patel, P., Ballam, L., Strachan, D., & Northfield, T. C. (1996) C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ*, 312, 1061–1065. doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.312.7038.1061.
9. Sesso, H. D., Buring, J. E., Rifai, N., Blake, G. J. et al. (2003). C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *Journal of the American Medical Association*, 290(22), 2945–2951. doi:10.1001/jama.290.22.2945.
10. Yudkin, J. S., Stehouwer, C. D. A., Emeis, J. J. & Coppack, S. W. (1999) C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 19, 972–978. doi: 10.1161/01.ATV.19.4.972.
11. Dinarello, C. A. (2000) Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118, 503–508. doi:10.1378/chest.118.2.503.
12. Blann, A. D., Tse, W., Maxwell, S. J. R. et al. (2004) Increased level of the soluble adhesive molecules in essential hypertension. *Hypertens*, 12, 925–928.
13. Bautista, L. E., Vera, L. M., Arenas, I. A. et al. (2005) Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin 6 and TNF-alpha) and essential hypertension. *J. Hum. Hypertens*, 19(2), 149–154.
14. Mehra, V. C., Ramgolam, V. S., Bender, J. R. (2005) Cytokines and cardiovascular disease. *J. Leukoc. Biol*, 78, 805–818. doi:10.1189/jlb.0405182.
15. Niskanen, L. (2004) Is hypertension an inflammatory condition? *Hypertension*, 44, 859–865.
16. Kuleshov, S. K., Vorobev, E. A., Solomatina, L. V. et al. (2008) Provospalitelnye faktory u bol'nykh arterial'noj gipertenziei kak ob'ekt medikamentoznogo vmeshatel'stva [Pro-inflammatory factors in patients with arterial hypertension as an object of medical intervention]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 2, 30–34. [in Ukrainian].
17. (2012) Rekomendatsii Ukrainskoi asotsiatsii kardiologiv z profilaktyky ta likuvannya arterialnoi hipertenzii [Ukrainian Heart Association Guidelines for the prevention and treatment of hypertension]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 1, 102–110; 2, 73–102. [in Ukrainian].

Information about authors:

Vizir V. A., Professor, Head of department of internal diseases 2, Zaporozhye State Medical University.

Sadomov A.S., PhD, Assistant of department of internal diseases 2, Zaporozhye State Medical University, E-mail: dr_sadomov@mail.ru.

Goncharov O.V., PhD, Assistant of department of internal diseases 2, Zaporozhye State Medical University.

Поступила в редакцию 09.09.2014 г.



УДК 616.124-007.61:616.12-008.331.1:575.22

І. О. Дудченко

Залежність показників гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію від поліморфізмів Arg389Gly гена β_1 -адренорецепторів та T393C гена α -субодиниці G-білка

Сумський державний університет

Ключові слова: гіпертрофія лівого шлуночка, поліморфізм генів, β_1 -адренорецептори, G-білок.

Гіпертрофія лівого шлуночка є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. З кожним роком з'являється все більше публікацій щодо генетичної детермінованості її розвитку. З метою визначення залежності показників гіпертрофії лівого шлуночка від поліморфізмів Arg389Gly гена β_1 -адренорецепторів (ADR β_1) та T393C гена α -субодиниці G-білка (GNAS1) у 166 хворих на артеріальну гіпертензію здійснили ехокардіографічне дослідження та полімеразну ланцюгову реакцію. Виявили, що у чоловіків, які є носіями генотипу T393T, відзначають вищі показники маси міокарда лівого шлуночка та індексу маси міокарда лівого шлуночка у порівнянні з носіями генотипу T393C і C393C гена GNAS1. Однак немає залежності цих показників від поліморфізму Arg389Gly гена ADR β_1 .

Зависимость показателей гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией от полиморфизмов Arg389Gly гена β_1 -адренорецепторов и T393C гена α -субъединицы G-белка

И. А. Дудченко

Гипертрофия левого желудочка – независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. С каждым годом появляется все больше публикаций о генетической детерминированности ее развития. С целью определения зависимости показателей гипертрофии левого желудочка от полиморфизмов Arg389Gly гена β_1 -адренорецепторов (ADR β_1) и T393C гена α -субъединицы G-белка (GNAS1) у 166 больных артериальной гипертензией проведены эхокардиографическое исследование и полимеразная цепная реакция. Установлено, что у мужчин-носителей генотипа T393T отмечают более высокие показатели массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка по сравнению с носителями генотипа T393C и C393C гена GNAS1. В то же время не отмечена зависимость данных показателей от полиморфизма Arg389Gly гена ADR β_1 .

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, полиморфизм генов, β_1 -адренорецепторы, G-белок.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 8–12

Dependence of the index of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients on Arg389Gly polymorphism of β_1 -adrenoceptor gene and T393C of α -subunit of G-protein gene

I. O. Dudchenko

Aim. Left ventricular hypertrophy (LVH) is an independent risk factor for cardiovascular complications. Every year the number of publications written concerning the genetic determinism of its progression is increasing. To determine the dependence of LVH on Arg389Gly polymorphisms of β_1 -adrenoceptor gene (ADR β_1) and T393C of α -subunit of G-protein gene (GNAS1) the echocardiography and polymerase chain reaction were performed in 166 patients with hypertension.

Methods and results. It was found that in men, who had T393T genotype, higher levels of left ventricular myocardium mass and index of left ventricular myocardium mass were observed comparing to patients with T393C and C393C genotype of GNAS1 gene.

Conclusion. The dependence of these parameters on Arg389Gly polymorphism of ADR β_1 gene was not found.

Key words: Left Ventricular Hypertrophy, Genetic Polymorphism, Beta Adrenergic Receptors, G-protein.

Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 8–12

У наукових дослідженнях із терапії гіпертрофію міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) розглядають як одне з ускладнень артеріальної гіпертензії (АГ), що є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та одним з основних чинників призначення антигіпертензивної терапії [1]. ГЛШ є також незалежним фактором підвищення серцево-судинної смертності [2]. Деякі науковці стверджують, що ГЛШ також може бути наслідком генетичних змін (у 60% випадків ГЛШ є спадковою). Цей факт підтверджує наявність ГЛШ у нормотензивних пацієнтів з обтяженою спадковістю, а також у дослідженнях за участю близнюків [3,4].

ГЛШ може розвиватись не тільки внаслідок адаптації стінок лівого шлуночка для зменшення навантаження при АГ, але й під дією нейрогенних і гуморальних фак-

торів як ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), так і симпатоадреналової системи (САС) (ефекти норадреналіну та ангіотензину II, що стимулюють ріст кардіоміоцитів) [5]. Щодо САС, то в її функціонуванні беруть участь G-білокзв'язані β_1 -адренорецептори через активацію G-білків. Відомо також, що від поліморфізмів Arg389Gly гена β_1 -адренорецепторів (ADR β_1) і T393C гена α -субодиниці G-білка (GNAS1) залежить активність аденілатциклази й, відповідно, функція β_1 -адренорецепторів. Отже, питання щодо впливу цих поліморфізмів на ступінь ГЛШ є актуальним і надалі потребує вивчення, що сприятиме вдосконаленню тактики лікування.

Мета роботи

Визначення залежності показників ГЛШ у хворих на АГ від поліморфізмів Arg389Gly гена ADR β_1 та T393C гена GNAS1.



Пацієнти і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 166 хворих на АГ: 62 жінки (37,7%) і 104 чоловіки (62,7%) віком 38–89 років, медіана (інтерквартильний розмах) – 61 (54–70) рік.

За допомогою ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження визначення кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР), ТМШП, ТЗСЛШ здійснювали в М-режимі з парастернального доступу на рівні хорд мітрального клапана вздовж довгої осі серця. Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за формулою Penn Convention: $ММЛШ = 1,06 \times \{[КДР + ТЗСЛШд + ТМШПд]^3 - КДР^3\} - 13,6$ (г). Для визначення ІММЛШ використовували формулу, що рекомендована Американським ехокардіографічним товариством (2005): $ІММЛШ = ММЛШ/зріст^{2,7}$. Для підтвердження наявності ГЛШ використовували такі показники ЕхоКГ: ММЛШ у жінок >162 г, а у чоловіків >224 г; ІММЛШ у жінок >44 г/м^{2,7}, у чоловіків >48 г/м^{2,7} [13].

Поліморфізми Arg389Gly гена ADRβ₁ та Т393С гена GNAS1 визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом рестрикційних фрагментів.

Статистично дані опрацьовували за допомогою непараметричних методів статистики, оскільки розподіл показників ММЛШ і ІММЛШ за Гаусом не відповідав нормальному. Для опису ММЛШ і ІММЛШ використовували показники медіани й інтерквартильного розмаху (25-й і 75-й проценти). Для порівняння величин ММЛШ і ІММЛШ використовували ранговий аналіз варіації ANOVA за критерієм Крускала – Уолліса. За допомогою цього методу перевіряли нульову гіпотезу про відсутність відмінностей між групами. Якщо p>0,05, то нульова гіпотеза про відсутність різниці значення медіан у групах підтверджувалась, тобто групи не відрізнялись. Якщо ж p<0,05, то нульова гіпотеза не підтверджувалась і, відповідно, приймали альтернативну гіпотезу, яка свідчила про наявність відмінностей показників медіани у групах. У цьому випадку здійснювали попарне порівняння груп із використанням непараметричного тесту Манна – Уїтні із застосуванням поправки Бонфероні для оцінювання р-значення.

Результати та їх обговорення

На першому етапі проаналізували залежність показників ЕхоКГ від поліморфізму Т393С гена GNAS1 (табл. 1).

Таблиця 1

Медіана (інтерквартильний розмах) ехокардіографічних показників гіпертрофії міокарда лівого шлуночка в пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму Т393С гена α-субодиниці G-білка

Показники Генотипи	Маса міокарда лівого шлуночка, г	Індекс маси міокарда лівого шлуночка, г/м ^{2,7}
Т393Т (n=63)	353 (279–452) p=0,075 p*=0,555	80 (65–104) p=0,182 p*=0,907
Т393С (n=80)	307 (263–383) p*=0,406	74 (61–88) p*=0,253
С393С (n=23)	310 (288–400)	76 (68–99)

Примітки: p – вірогідність різниці показників щодо носіїв генотипу Т393С; p* – вірогідність різниці показників щодо носіїв генотипу С393С.

Результати дослідження показали, що статистично значущої різниці між показниками ММЛШ та ІММЛШ залежно від генотипів Т393Т, Т393С, С393С не виявили (p=0,188, p=0,314 відповідно, за критерієм Крускала – Уолліса).

Крім аналізу загальних показників ЕхоКГ залежно від поліморфізму Т393С гена GNAS1 вивчили залежність названих показників від цього поліморфізму в пацієнтів різної статі.

У жінок статистично значущої різниці ММЛШ та ІММЛШ від генотипів Т393Т, Т393С, С393С гена GNAS1 не виявили (p=0,517, p=0,795 відповідно, за критерієм Крускала – Уолліса) (рис. 1).

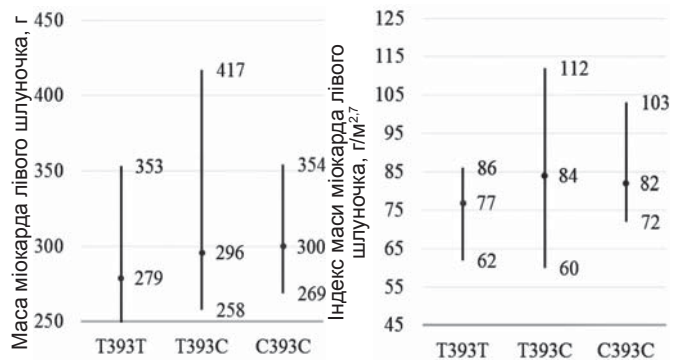


Рис. 1. Медіана (інтерквартильний розмах) ехокардіографічних показників у жінок залежно від поліморфізму Т393С гена α-субодиниці G-білка.

Статистично значущу різницю ММЛШ та ІММЛШ виявили у чоловіків-носіїв генотипів Т393Т, Т393С, С393С гена GNAS1 (p=0,013 та p=0,047 відповідно, за критерієм Крускала – Уолліса) (рис. 2).

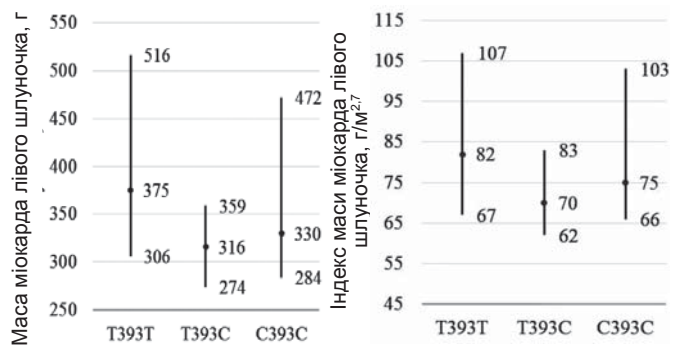


Рис. 2. Медіана (інтерквартильний розмах) ехокардіографічних показників у чоловіків залежно від поліморфізму Т393С гена α-субодиниці G-білка.

Так, у чоловіків, які хворі на АГ, із генотипом Т393Т відзначили вищі показники ММЛШ, ніж у чоловіків-носіїв генотипу Т393С (p=0,004, за критерієм Манна – Уїтні). Однак між показниками ММЛШ серед чоловіків-носіїв генотипу С393С щодо носіїв генотипів Т393Т і Т393С суттєвої різниці не виявили (p=0,368 та p=0,221 відповідно, за критерієм Манна – Уїтні). У чоловіків-носіїв генотипу Т393Т спостерігали вищі показники ІММЛШ, ніж у чоловіків-носіїв генотипу Т393С (p=0,018, за критерієм Манна – Уїтні), але між показниками ІММЛШ серед



чоловіків-носіїв генотипу С393С у порівнянні з носіями генотипів Т393Т і Т393С суттєвої різниці також не виявили ($p=0,525$ та $p=0,181$ відповідно, за критерієм Манна – Уїтні).

Крім аналізу показників ЕхоКГ залежно від поліморфізму Т393С гена GNAS1 вивчили ці показники залежно від поліморфізму Arg389Gly гена ADR β_1 (табл. 2).

Таблиця 2

Медіана (інтерквартильний розмах) ехокардіографічних показників гіпертрофії міокарда лівого шлуночка в пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму Arg389Gly гена β_1 -адренорецепторів

Показники Генотипи	Маса міокарда лівого шлуночка, г	Індекс маси міокарда лівого шлуночка, г/м ^{2,7}
Arg389Arg (n=68)	334 (285–415) $p=0,331$ $p^*=0,082$	80 (66–98) $p=0,347$ $p^*=0,284$
Arg389Gly (n=69)	314 (268–405) $p^*=0,403$	75 (62–93) $p^*=0,747$
Gly389Gly (n=29)	297 (256–352)	75 (62–89)

Примітки: p – вірогідність різниці показників щодо носіїв генотипу Arg389Gly; p* – вірогідність різниці показників щодо носіїв генотипу Gly389Gly.

Доведено, що серед пацієнтів з АГ відзначають тенденцію до вищого рівня показників ММЛШ та ІММЛШ у носіїв генотипів Arg389Arg щодо носіїв генотипів Arg389Gly та Gly389Gly, але вона не набула статистичної вірогідності ($p=0,224$ та $p=0,480$ відповідно, за критерієм Крускала – Уолліса).

Протягом подальшого аналізу залежності показників ММЛШ та ІММЛШ від поліморфізму Arg389Gly гена ADR β_1 у хворих на АГ різної статі визначили, що у жінок також відсутня ця різниця ($p=0,580$ та $p=0,665$ відповідно, за критерієм Крускала – Уолліса) (рис. 3).

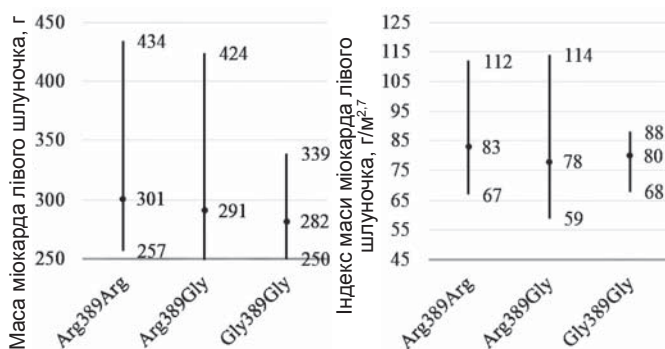


Рис. 3. Медіана (інтерквартильний розмах) ехокардіографічних показників у жінок залежно від поліморфізму Arg389Gly гена β_1 -адренорецепторів.

У чоловіків, які хворі на АГ, показники ММЛШ та ІММЛШ залежно від поліморфізму Arg389Gly гена ADR β_1 також не відрізнялись ($p=0,508$ та $p=0,603$ відповідно, за критерієм Крускала – Уолліса) (рис. 4).

Тобто не виявили різниці показників ЕхоКГ залежно від поліморфізму Arg389Gly гена ADR β_1 .

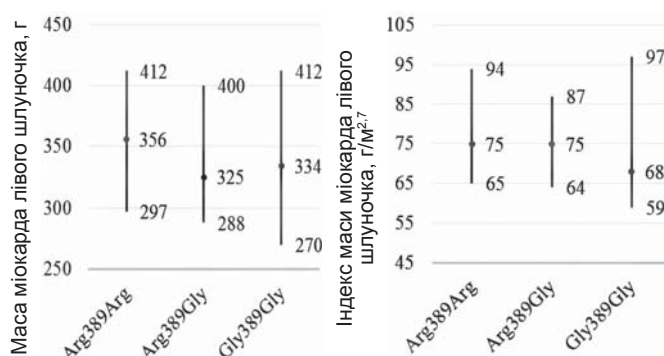


Рис. 4. Медіана (інтерквартильний розмах) ехокардіографічних показників у чоловіків залежно від поліморфізму Arg389Gly гена β_1 -адренорецепторів.

Дослідження ролі поліморфізму Arg389Gly гена ADR β_1 у розвитку ГЛШ має суперечливий характер [6–8]. Так, С. Fu et al. (2008) описали суттєвий взаємозв'язок між цим поліморфізмом і ГЛШ у пацієнтів з АГ при дослідженні двох незалежних груп населення ($n=2417$ і $n=327$). У пацієнтів із генотипом Arg389Arg відзначили більші показники товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП) ($10,4\pm 1,5$ мм проти $9,6\pm 1,5$ мм, $p<0,01$ або $9,4\pm 1,4$ мм, $p<0,01$), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) ($10,4\pm 2,4$ мм проти $9,6\pm 2,4$ мм або $9,7\pm 2,9$ мм, $P<0,01$), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) ($51,6\pm 13,3$ г/м^{2,7} у порівнянні з $44,6\pm 12,9$ г/м^{2,7}, $p<0,01$ або $43,2\pm 14,4$ г/м^{2,7}, $p<0,01$) у порівнянні з пацієнтами-носіями генотипів Arg389Gly і Gly389Gly [6].

У дослідженні А.Е. Hakalahti et al. (2010), у якому взяли участь особи-носії гомозиготного варіанта Arg389, встановили значно більший ІММЛШ у порівнянні з носіями алеля Gly389. Він становив $60,6$ г/м^{2,7} проти $56,3$ г/м^{2,7} відповідно, $p=0,028$. Зокрема, гомозиготи Arg389 мають більший розмір МШП у порівнянні з носіями алеля Gly389: $13,1$ проти $12,0$ мм відповідно ($p=0,001$) [7].

У дослідженнях інших науковців зв'язок між ГЛШ і поліморфізмом Arg389Gly гена ADR β_1 не встановлено, що збігається з результатами нашого дослідження. Зокрема, у дослідженнях К.Я. Meyers et al. (2007), респондентами якого були афроамериканські брати і сестри, які страждали на АГ, значущого зв'язку між поліморфізмом Arg389Gly гена ADR β_1 і ІММЛШ не виявили [8].

У доступній нам фаховій літературі не виявили досліджень залежності показників ГЛШ від поліморфізму Т393С гена GNAS1, хоча існують свідчення, що цей поліморфізм впливає на активність САС, рівень систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ), які є предикторами розвитку ГЛШ. Так, К. Yasuda et al. (2004) протягом дослідження за участю 401 молодого жителя Китаю визначили: частота серцевих скорочень (ЧСС) і відповідь САС при зміні положення тіла з горизонтального на вертикальне у носіїв генотипів Т393Т, Т393С нижча, ніж у носіїв генотипу С393С [9]. Y. Lu et al. (2006) у дослідженні 912 молодих осіб також визначили, що у носіїв алелю С393 спостерігають вищі показники рівня САТ при стрес-індукованих тестах



(співбесіда щодо соціальної компетентності і віртуальне керування автомобілем), ніж у носіїв алелю T393 ($p=0,024$ та $p=0,016$ відповідно). Залежності ДАТ не виявили [10].

У дослідженні T. Nieminen et al. (2006) встановлено, що у пацієнтів з алелем C393 виявляють вищі показники ЧСС щодо носіїв алелю T393 [11]. У дослідженнях L.S. Pescatello et al. (2009) серед 48 чоловіків, які хворі на АГ, також доведено, що носії генотипу C393C мають вищі показники рівня САТ щодо носіїв генотипів T393T+T393C ($132,7\pm 3,4$ мм рт.ст. у порівнянні з $122,9\pm 1,7$ мм рт.ст., $p>0,05$) та вищий рівень ДАТ ($90,5\pm 2,3$ мм рт.ст. у порівнянні з $85,6\pm 1,3$ мм рт.ст., $p>0,01$) [12].

Отже, у носіїв алелю C393 відзначено більшу активацію САС та, відповідно, вищі показники ЧСС, вищий рівень САТ і ДАТ у порівнянні з носіями алелю T393. Оскільки ці фак-

тори спричинюють збільшення ступеня ГЛШ, дослідження цього поліморфізму є перспективним під час визначення показників ГЛШ, що підтверджується нашим дослідженням.

Висновки

Аналіз залежності показників ЕхоКГ від поліморфізму T393C гена GNAS1 дав змогу встановити, що у чоловіків, які є носіями генотипу T393T, відзначають вищі показники ММЛШ та ІММЛШ щодо носіїв генотипу T393C і C393C, у жінок таку залежність не виявили. Результат аналізу залежності показників ММЛШ та ІММЛШ від поліморфізму Arg389Gly гена ADR β_1 засвідчив, що ця взаємозалежність відсутня у хворих на АГ.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні впливу цих поліморфізмів на ефективність антигіпертензивної терапії та, зокрема, зниження ступеня ГЛШ.

Список літератури

- Agabiti-Rosei E. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues / E. Agabiti-Rosei, M.L. Muiesan // *Blood Pressure*. – 2001. – Vol. 10. – № 5–6. – P. 288–298.
- Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: the Dallas Heart Study / M.H. Drazner, D.L. Dries, R.M. Peshock et al. // *Hypertension*. – 2005. – № 46. – P. 124–129.
- Heritability of left ventricular dimensions and mass in American Indians: The Strong Heart Study / J.N. Bella, J.W. MacCluer, M.J. Roman et al. // *J. Hypertens.* – 2004. – № 22. – P. 281–286.
- The genetic determination of left ventricular mass in healthy adults / [L. Swan, D.H. Birnie, S. Padmanabhan et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – № 24. – P. 577–582.
- Hunter J.J. Signaling Pathways for Cardiac Hypertrophy and Failure / J.J. Hunter, K.R. Chien // *New. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – № 17. – P. 1276–1283.
- Association of beta1-adrenergic receptor gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension / C. Fu, H. Wang, S. Wang et al. // *Clin. Biochem.* – 2008. – № 41. – P. 773–778.
- Association of the beta-1 adrenergic receptor carboxyl terminal variants with left ventricular hypertrophy among diabetic and non-diabetic survivors of acute myocardial infarction / A.E. Hakalahti, J.M. Tapanainen, J.M. Junttila et al. // *Cardiovascular Diabetology*. – 2010. – № 9. – С. 42–49.
- Genetic variations associated with echocardiographic left ventricular traits in hypertensive blacks / K.J. Meyers, T.H. Mosley, E. Fox et al. // *Hypertension*. – 2007. – № 49. – P. 992–999.
- Yasuda K. T393C polymorphism of GNAS1 associated with the autonomic nervous system in young, healthy Japanese subjects / K. Yasuda, T. Matsunaga, T. Moritani et al. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2004. – № 31(9). – P. 597–601.
- Lu Y. Effects of dopamine receptor type 1 and Gs protein alpha subunit gene polymorphisms on blood pressure at rest and in response to stress / Y. Lu, H. Zhu, X. Wang // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – № 19(8). – P. 832–836.
- Effects of polymorphisms in beta $_1$ -adrenoceptor and α -subunit of G-protein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study / T. Nieminen, T. Lehtimäki, J. Laiho et al. // *J. Applied. Physiology*. – 2006. – Vol. 100. – № 2. – P. 507–511.
- The GNAS 393 T>C Polymorphism and the Blood Pressure Response Immediately Following Aerobic Exercise Among Men with Elevated Blood Pressure / L.S. Pescatello, B.E. Blancharda, G.J. Tsongalis et al. // *Vascular Disease Prevention*. – 2009. – № 6. – P. 56–64.
- Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // *J. Amer. S. EchoCG*. – 2005. – Vol. 18. – № 12. – P. 1447–1448.

References

- Agabiti-Rosei, E., Muiesan, M. L. (2001). Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. *Blood Press.*, 10(5-6), 288-298.
- Drazner, M. H., Dries, D. L., Peshock, R. M., Cooper, R. S., Klassen, C., Kazi, F., et al. (2005). Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: the Dallas Heart Study. *Hypertension*, 46(1), 124–129.
- Bella, J. N., MacCluer, J. W., Roman, M. J., Almasy, L., North, K. E., Best, L. G., et al. (2004). Heritability of left ventricular dimensions and mass in American Indians: The Strong Heart Study. *J. Hypertens.*, 22(2), 281–286.
- Swan, L., Birnie, D. H., Padmanabhan, S., Inglis, G., Connell, J. M., Hillis, W. S. (2003). The genetic determination of left ventricular mass in healthy adults. *Eur. Heart J.*, 24(6), 577–582. doi: 10.1016/S0195-668X(02)00524-9.
- Hunter, J. J., Chien, K. R. (1999). Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N. Engl. J. Med.*, 341(17), 1276–1283.
- Fu, C., Wang, H., Wang, S., Shi, Y., Zhou, X., Sun, K., et al. (2008). Association of beta1-adrenergic receptor gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clin. Biochem.*, 41(10-11), 773–778. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.02.002.
- Hakalahti, A. E., Tapanainen, J. M., Junttila, J. M., Kaikkonen, K. S., Huikuri, H. V., Petäjä-Repo, U. E. (2010). Association of the beta-1 adrenergic receptor carboxyl terminal variants with left ventricular hypertrophy among diabetic and non-diabetic survivors of acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Diabetol.*, (9), 42. doi: 10.1186/1475-2840-9-42.
- Meyers, K. J., Mosley, T. H., Fox, E., Boerwinkle, E., Arnett, D. K., Devereux, R. B., Kardia, S. L. (2007). Genetic variations associated with echocardiographic left ventricular traits in hypertensive blacks. *Hypertension*, 49(5), 992–999.
- Yasuda, K., Matsunaga, T., Moritani, T., Nishikino, M., Gu, N., Yoshinaga, M., et al. (2004). T393C polymorphism of GNAS1 associated with the autonomic nervous system in young, healthy

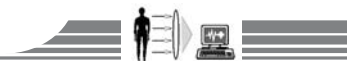


- Japanese subjects. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 31(9), 597–601.
10. Lu, Y., Zhu, H., Wang, X., Snieder, H., Huang, Y., Harshfield, G. A., et al. (2006). Effects of dopamine receptor type 1 and Gs protein alpha subunit gene polymorphisms on blood pressure at rest and in response to stress. *Am. J. Hypertens.*, 19(8), 832–836.
 11. Nieminen, T., Lehtimäki, T., Laiho, J., Rontu, R., Niemelä, K., Kööbi, T., et al. (2006). Effects of polymorphisms in beta1-adrenoceptor and alpha-subunit of G protein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study. *J Appl Physiol.*, 100(2), 507–511. doi: 10.1152/jappphysiol.00899.2005.
 12. Pescatello, L. S., Blanchard, B. E., Tsongalis, G. J., Maresh, C. M., Griffiths, B., Thompson, P. D. (2009). The GNAS 393 T > C polymorphism and the blood pressure response immediately following aerobic exercise among men with elevated blood pressure. *Vascular Disease Prevention*, 6(1), 56–64. doi: 10.2174/1567270000906010056.
 13. (2005) Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J. Amer. S. EchoCG*, 18(12), 1447–1448. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005>.

Відомості про автора:

Дудченко І.О., аспірант каф. внутрішньої медицини післядипломної освіти, Медичний інститут, Сумський державний університет, E-mail: dudchenko_irina@mail.ua.

Поступила в редакцію 20.06.2014 г.



УДК 616.12-07:577.112]:616.61:[616.12-008.46-036.1-02:616-005.4

В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул

Взаємозв'язки між рівнем маркерів фіброзу ST2, галектину-3, структурно-функціональними параметрами лівого шлуночка та функцією нирок при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: серцева недостатність, біомаркери, ниркова функція.

З метою вивчення взаємозв'язків між новими маркерами фіброзу, запалення, параметрами структурно-функціонального стану лівого шлуночка та нирковою функцією обстежили 110 хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у порівнянні з групою зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка виявили вищий рівень NT-proBNP, галектину-3, ST2, цистатину С. Визначили прямий взаємозв'язок між рівнем цистатину С і новими маркерами фіброзу (галектину-3, ST2). У хворих зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка цистатин С мав прямий кореляційний зв'язок із показниками структурно-функціонального ремоделювання лівого шлуночка (ІОЛП, КДО, ТЛАСист.) і зворотний із функціональним станом нирок.

Взаимосвязи между уровнем маркеров фиброза ST2, галектина-3, структурно-функциональными параметрами левого желудочка и функцией почек при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза

В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул

С целью изучения взаимосвязей между новыми маркерами фиброза, воспаления, параметрами структурно-функционального состояния левого желудочка и почечной функцией обследовали 110 больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и систолической дисфункцией левого желудочка по сравнению с группой с сохраненной фракцией выброса левого желудочка установили более высокий уровень NT-proBNP, галектина-3, ST2, цистатина С. Отметим прямую взаимосвязь между уровнем цистатина С и новыми маркерами фиброза (галектин-3, ST2). У больных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка цистатин С имел прямую корреляционную связь с показателями структурно-функционального ремоделирования левого желудочка (ИОЛП, КДО, ДЛАСист.) и обратную с функциональным состоянием почек.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, биомаркеры, почечная функция.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 13–17

The relationship between the level of markers of fibrosis ST2, galectin-3, structural, functional parameters of the left ventricle and renal function in patients with ischemic chronic heart failure

V. D. Syvolap, D. A. Lashkul

Aim. The aim of the study was to investigate the interrelationships between the new markers of fibrosis, inflammation, parameters of structural and functional state of the left ventricle and renal function in 110 patients with chronic ischemic heart failure.

Methods and results. It was found that in patients with chronic ischemic heart failure with reduced ejection fraction compared with the group with preserved ejection fraction higher levels of NT-proBNP, galectin-3, ST2, cystatin C were revealed.

Conclusion. Direct correlation between level of the cystatin C and new fibrosis markers (galectin-3, ST2) was detected. In patients with preserved ejection fraction cystatin C had direct correlation with indicators of structural and functional remodeling of the left ventricle (LAVI, LVEDV, RVPs) and reverse with renal function.

Key words: Heart Failure, Biomarkers, Renal Function.

Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 13–17

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є головною причиною смерті в усьому світі, і їхня частота зростає навіть у країнах, що розвиваються [1]. ССЗ значно знижують якість і тривалість життя хворих. Погіршення функції нирок може бути одночасно як фактором ризику, так і наслідком прогресування ССЗ [2].

Використання традиційних біомаркерів (BNP, NT-proBNP) допомагає підтвердити діагноз, оптимізувати терапію й оцінити прогноз при хронічній серцевій недостатності (ХСН), але вміст мозкового натрійуретичного пептиду, який сьогодні широко використовується у клінічній практиці, залежить від низки факторів: вік, стать, гіпертрофія лівого шлуночка, тахікардія, перевантаження правого шлуночка, ішемія міокарда, гіпоксемія, порушення функції нирок, метаболічні фактори ризику, цироз печінки, сепсис та

інфекція [3]. Незважаючи на значну кількість доказів, що підтверджують роль нових біомаркерів ХСН у прогнозі серцево-судинних захворювань, недостатньо відомостей про їхній можливий зв'язок із захворюваннями нирок.

Останніми роками в дослідженнях [4], що присвячені серцевій недостатності (СН), суттєву увагу приділяють галектину-3 (Гал-3) – новому біологічному маркеру СН, який тісно пов'язаний із процесами запалення і фіброзу, котрі лежать в основі ремоделювання міокарда. Галектини належать до сімейства β-галактозид лектинів і відіграють важливу роль у регуляції запалення, імунітету, онкогенезу. Дані низки експериментальних і клінічних досліджень підтверджують факт, що галектин-3 – це незалежний предиктор погіршення прогнозу при ХСН. Водночас залишається нез'ясованим питання щодо зв'язку галектину-3 і функції нирок при ХСН.



ST2 – новітній маркер, що використовується передусім для прогнозування і стратифікації ризику розвитку гострої серцевої недостатності [5]. ST2 – член сімейства рецепторів інтерлейкіну-1. Білок ST2 має 2 ізоформи, що безпосередньо пов'язані з розвитком ССЗ: розчинна форма (sST2) і мембран-зв'язана форма рецептора (ST2L). Лігандом ST2 є IL-33. ST2 блокує кардіопротективний ефект IL-33. Роль ST2 полягає у 2 важливих механізмах: кардіопротективному (зворотний процес ремоделювання (фіброзу) і гіпертрофії) та імунній відповіді на запалення. ST2 – білок, відомий як незалежний прогностичний фактор гострої СН, але майже немає відомостей щодо його вмісту і взаємозв'язку зі структурно-функціональними параметрами лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів із ХСН ішемічного генезу та наявністю ниркової дисфункції.

Інтенсивно вивчають можливості практичного застосування цистатину С (Цис С), який вважають важливим предиктором серцево-судинних подій, частоти виникнення серцевої недостатності та смертності від будь-яких причин. Цистатин С перевершує креатинін у діагностиці ниркової дисфункції, корелює з тривалістю та важкістю гострої ниркової недостатності, при цьому підвищення рівня цистатину С у сироватці крові є маркером зниження швидкості клубочкової фільтрації, а в сечі вказує на каналцеву дисфункцію [6].

Отже, наявні відомості не відповідають потребам світової кардіологічної спільноти у вирішенні проблеми ранньої діагностики кардіоренальних розладів у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з різною фракцією викиду.

Мета роботи

Виявити взаємозв'язки між вмістом маркерів фіброзу ST2, галектином-3, структурно-функціональними параметрами серця та функцією нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу.

Пацієнти і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі відділення аритмій та серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» ЗОР відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету. До включення в дослідження усі хворі підписали інформовану згоду на участь.

Обстежили 110 пацієнтів (92 чоловіків і 18 жінок) із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу, середній вік – $60,1 \pm 9,6$ року. ХСН діагностували й оцінювали згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності [7]. Залежно від фракції викиду лівого шлуночка пацієнтів поділили на 2 групи: 57 хворих на ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ ($\leq 45\%$) і 53 особи із ХСН зі збереженою фракцією викиду ЛШ ($> 45\%$).

Етіологією ХСН у 93 (84,5%) хворих було поєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) і гіпертонічної хвороби (ГХ), у 17 (15,5%) – ІХС. Хронічну серцеву недостатність 2 функціонального класу (ФК) діагностували у 30 (27,3%) осіб, 3 ФК – у 70 (63,6%), 4 ФК – у 10 (9,1%) пацієнтів. Інфаркт міокарда в анамнезі був у 82 (74,5%), цукровий діабет – у 23 (20,9 %) хворих. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Згідно з NFK K/DOQI (2002), ниркову дисфункцію визначали як легке зниження ШКФ (від 60 до 89 мл/хв/1,73 м²). Помірне зниження ШКФ (від 30 до 59 мл/хв/1,73 м²) та тяжке зниження (від 15 до 29 мл/хв/1,73 м²) протягом 3 місяців і більше з наявністю або без ознак пошкодження нирок відповідають визначенню «хронічна хвороба нирок» [8].

Допплер-ехокардіографічне дослідження проводили на апараті «VIVID 3 Expert» («General Electric», США) за стандартною методикою. Визначали передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛПП) індекс об'єму лівого передсердя (ЮЛПП), передньо-задній розмір лівого шлуночка у систолу (КСР) і діастолу (КДР), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки (ТЗС) ЛШ у діастолу, розраховували фракцію викиду (ФВ) ЛШ, масу міокарда (ММ) ЛШ, індекс ММ (ІММ) ЛШ як співвідношення ММ ЛШ до площі поверхні тіла. Обчислювали відносну товщину стінок (ВТС) міокарда ЛШ за формулою: $VTC = (TMSP + TZS) / KDR$. В імпульсному доплерівському режимі вивчали показники трансмітрального потоку: максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (Е) і максимальну швидкість (А) наповнення лівого шлуночка під час систоли лівого передсердя (см/с), їх відношення (Е/А). Співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана (E/E_{ann}) визначали за даними тканинної доплерографії.

Зразки крові для визначення рівнів N-кінцевого фрагмента натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), ST2, галектину-3, цистатину С відбирали безпосередньо після верифікації діагнозу, центрифугували, а потім заморожували при $-70^{\circ}C$, доки не були виконані аналізи. Вміст NT-proBNP, ST2, Гал-3, Цис С вимірювали за допомогою техніки ELISA (імуноферментний аналіз) із використанням наборів фірми «Bender MedSystems» (Відень, Австрія), «R&D Systems» (Міннеаполіс, США), «Biomedica Slovakia s.r.o.» (Братислава, Словаччина), «BioVendor» (Брно, Чеська Республіка) в навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (керівник – професор А.В. Абрамов). Калібрування виконали відповідно до заводських рекомендацій і нормалізували за стандартною кривою. Рівень загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначали ферментним методом, а рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) розраховували за формулою Фрідевальд (1972): $XC\ ЛПНЩ = 3 - (XC\ ЛПВЩ + ТГ/2,2)$.



Статистично результати опрацьовували за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 6.0» (пакет StatSoft Inc, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Усі дані наведені у вигляді середнього значення (M), стандартного відхилення (\pm SD), медіани (Me), міжквартильного інтервалу (МКІ). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро – Уїлка. Залежно від типу розподілу показників використано непарний t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна – Уїтні. Для аналізу таблиць спряженості 2×2 при порівнянні категоризованих змінних застосовували двосторонній точний критерій Фішера або χ^2 тест. Для аналізу спрямованості і сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів Спірмена. Відмінності вважали вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Протягом аналізу демографічних та анамнестичних даних (табл. 1) у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу не виявили суттєвих відмінностей між показниками. Переважну більшість становили пацієнти з II та III функціональним класом (NYHA). З метою верифікації діагнозу ХСН застосовували визначення рівня NT-proBNP, який на 66,9% ($p=0,0001$) був більшим у хворих із СДЛШ.

Таблиця 1

Загальна характеристика хворих

Показники, одиниці вимірювання	ХСН СДЛШ (n=57)	ХСН ЗФВЛШ (n=53)	p
Демографічні й анамнестичні дані			
Вік, роки	61,8 \pm 9,3	58,3 \pm 9,7	0,59
Чоловіки, n (%)	45 (78,9)	47 (88,7)	0,17
АГ, (%)	47 (82,5)	46 (86,8)	0,53
ІМ в анамнезі, n (%)	42 (73,7)	40 (75,5)	0,83
Клініко-лабораторні дані			
СН II ФК, n (%)	9 (15,8)	21 (39,6)	0,005
СН III ФК, n (%)	38 (66,7)	32 (60,4)	0,49
СН IV ФК, n (%)	10 (17,5)	0	
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	74,6 \pm 14,5	79,8 \pm 18,3	0,09
Креатинін, ммоль/л	97,6 \pm 16,8	93,7 \pm 17,1	0,23
Цистатин С, нг/мл	1435,9 \pm 623,1	1248,6 \pm 512,1	0,15
NT-proBNP, нг/мл	629,9 \pm 574,3	208,5 \pm 271,6	0,0001
Галектин-3, нг/мл	24,2 \pm 28,7	13,7 \pm 12,5	0,03
ST2, пг/мл	1581,1 \pm 649,1	1334,4 \pm 465,1	0,05
Гемодинамічні показники			
ЮЛП, см ³ /м ²	18,9 \pm 6,4	13,6 \pm 5,8	0,003
ФВ, %	34,5 \pm 6,8	56,2 \pm 8	0,0001
E/E _{ann}	9,4 \pm 3,6	6,9 \pm 2,8	0,02
ТЛасист., мм рт.ст.	41,8 \pm 15	29,8 \pm 10,2	0,0007

З метою визначення функціонального стану нирок проаналізували біомаркери і показники фільтраційної здатності. Так, у хворих на ХСН ішемічного генезу із СДЛШ виявили тенденцію до збільшення вмісту креатиніну (на 4%, $p=0,23$), цистатину С (на 13,1%, $p=0,15$) і нижчий рівень ШКФ (на 6,5%, $p=0,09$).

Порівнюючи рівень нових маркерів фіброзу та запалення виявили, що зниження фракції викиду ЛШ асоціювалось зі збільшенням вмісту галектину-3 (на 43,4%, $p=0,03$) і ST2 (на 15,6%, $p=0,0002$). Визначили поступове збільшення рівня ST2 із підвищенням функціонального класу ХСН ішемічного генезу (рис. 1).

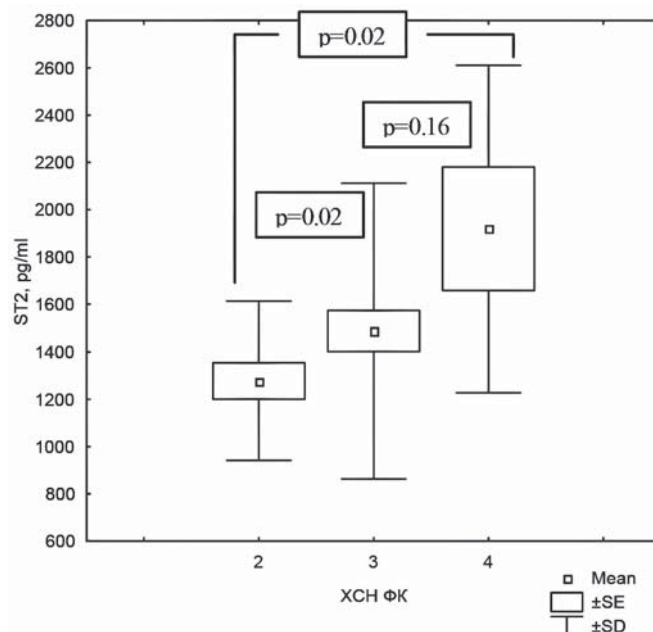


Рис. 1. Рівень ST2 залежно від функціонального класу ХСН.

Зниження скоротливої здатності лівого шлуночка у хворих на ХСН ішемічного генезу супроводжується збільшенням індексу об'єму лівого передсердя (на 28,1%, $p=0,003$), систолічного тиску в легеневій артерії (на 28,7%, $p=0,0007$) та E/E_{ann} (на 26,6%, $p=0,02$) – інтегрального показника кінцево-діастолічного тиску в лівому шлуночку.

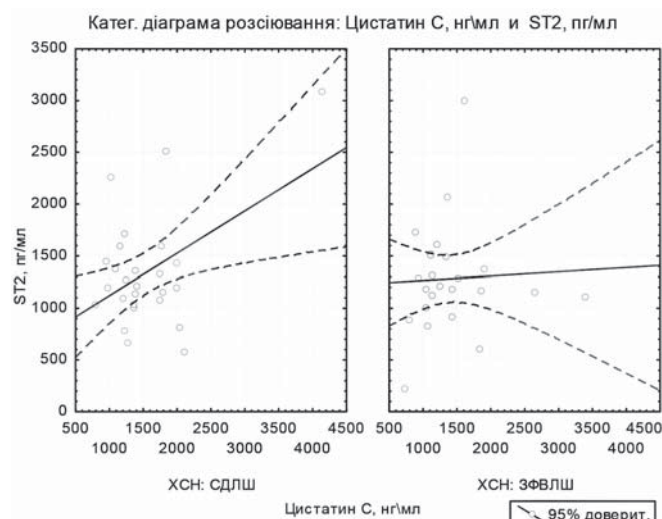


Рис. 2. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями цистатину С і ST2.

Кореляційний аналіз у групах хворих виявив (рис. 2), що за наявності систолічної дисфункції ЛШ існує тісний взаємозв'язок між ST2 і віком ($r=0,31$; $p=0,03$), цистатином С ($r=0,47$; $p=0,01$), середнім тиском у легеневій артерії ($r=0,36$;



$p=0,03$), ліпопротеїдами високої щільності ($r=-0,32$; $p=0,04$). Цистатин С корелював із NT-proBNP ($r=0,52$; $p=0,004$), віком ($r=0,31$; $p=0,03$), галектином-3 ($r=0,37$; $p=0,02$).

У групі хворих зі збереженою фракцією викиду ЛШ виявили зв'язок між цистатином С і ФК ХСН ($r=0,33$; $p=0,03$), ІОЛП ($r=0,58$; $p=0,02$), ІММЛШ ($r=0,39$; $p=0,01$), КДО ($r=0,55$; $p=0,0001$), ТЛАСист. ($r=0,63$; $p=0,003$), NT-proBNP ($r=0,6$; $p=0,001$), ШКФ ($r=-0,37$; $p=0,02$), а також рівня галектину-3 з NT-proBNP ($r=0,64$; $p=0,0004$).

У хворих із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу із СДЛШ у порівнянні з групою зі збереженою ФВ ЛШ виявили вищий рівень NT-proBNP, галектину-3, ST2, цистатину С. Прямий взаємозв'язок визначили між рівнем цистатину С і новими маркерами фіброзу (Гал-3, ST2). У хворих зі збереженою фракцією викиду ЛШ цистатин С мав прямий кореляційний зв'язок із показниками структурно-функціонального ремоделювання ЛШ (ІОЛП, КДО, ТЛАСист.) і зворотний зі швидкістю клубочкової фільтрації.

Протягом дослідження [9] встановлено: NT-proBNP є незалежним фактором, що впливає на концентрацію ST2. Однак інші автори [10] не виявили кореляції між ST2 і NT-proBNP у пацієнтів після інфаркту міокарда та у хворих на ХСН [11]. У нашому дослідженні не отримали статистично вірогідної залежності між рівнем NT-proBNP та ST2. Механізми продукції біомаркерів різні, а клінічні умови, що індукують їх, схожі. Існує необхідність у подальших дослідженнях на великій групі пацієнтів, аби визначити чи виключити існування цих зв'язків.

Результати дають можливість припустити, що у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ цистатин С можна вважати високоінформативним біомаркером, який корелює з параметрами структурного ремоделювання серця та функціональним станом нирок. Підвищення вмісту ST2 і кореляційні зв'язки з віком, цистатином С, систолічним тиском у легеневій артерії у хворих на ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ пов'язані з експресією ST2 у відповідь на ремоделювання серця й активацію процесів фіброзу.

Висновки

У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу із систолічною дисфункцією ЛШ встановили суттєве підвищення маркерів фіброзу та запалення (Гал-3, ST2), котрі корелювали із вмістом цистатину С.

У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду ЛШ (на тлі нижчих показників маркерів фіброзу і запалення) виявили кореляційний зв'язок між цистатином С і параметрами структурно-функціонального ремоделювання серця та функціональним станом нирок.

У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу, незалежно від фракції викиду лівого шлуночка, не отримали статистично вірогідних взаємозв'язків між NT-proBNP та ST2.

Перспективи подальшого дослідження пов'язані із вивченням прогностичного значення відзначених змін у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу залежно від скоротливої здатності ЛШ.

Список літератури

1. Nichols M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough et al. // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 299.
2. Дзяк Г.В. Кардиоренальний синдром: патофізіологія, верифікація, підходи к лечению / Г.В. Дзяк, П.А. Каплан // *Почки*. – 2012. – № 1. – С. 9–18.
3. Біомаркери при серцевій недостатності — нові орієнтири лікувальної тактики? / В.А. Візір, В.В. Попов, Н.П. Копіца та ін. // *Серце і судини*. – 2011. – № 2. – С. 108–113.
4. Березин А.Е. Галектин-3 как фенотипический индикатор кардиоваскулярного риска у пациентов с сердечной недостаточностью / А.Е. Березин, Т.А. Самура // *Запорожский медицинский журнал*. – 2013. – № 6. – С. 58–62.
5. Soluble ST2 as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Heart Failure Syndromes / Q. Henry-Okafor, S.P. Collins, C.A. Jenkins et al. // *Open Biomark J*. – 2012. – Vol. 5. – P. 1–8.
6. Рівень цистатину С та NT-pro-BNP у хворих на хронічну серцеву недостатність залежно від внутрішньоміокардального напруження лівого шлуночка / В.В. Сиволап, Н.В. Туманська, А.О. Попович та ін. // *Патологія*. – 2012. – № 3(26). – С. 68–70.
7. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрій та ін. // *Серцева недостатність*. – 2012. – № 3. – С. 60–96.
8. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis*. – 2002. – Vol. 39 (Suppl 1). – S1-S266.
9. Ky B. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure / B. Ky, B. French, K. McCloskey et al. // *Circ. Heart Fail*. – 2011. – № 4. – P. 180–187.
10. Weir R.A. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in

left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction / R.A. Weir, A.M. Miller, G.E. Murphy et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2010. – Vol. 55. – P. 243–250.

11. Pascual-Figal D.A. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction / D.A. Pascual-Figal, J. Ordoñez-Llanos, P.L. Tornel et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2009. – Vol. 54. – P. 2174–2179.

References

1. Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., & Rayner, M. (2014). Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European Heart Journal*, 299. doi:10.1093/eurheartj/ehu299.
2. Dzyak, G. V., Kaplan, P. A. (2012). Kardiorenal'nyj sindrom: patofiziologiya, verifikaciya, podkhody k lecheniiu [Cardiorenal syndrome: pathophysiology, verification, treatment approaches]. *Pochki*, 1, 9–18. [in Ukrainian].
3. Vizir, V. A., Popov, V. V., Kopitsa, N. P., & Voloshina, I. N. (2011). Biomarkery pry sertsevoi nedostatnosti – novi oriientyry likuvalnoi taktyky? [Biomarkers in heart failure – new treatment strategy guidelines?]. *Sertse i sudyny*, 2, 108–113. [in Ukrainian].
4. Berezin, A. E., & Samura, T. A. (2013). Galektin-3 kak fenotipicheskij indikator kardiovaskulyarnogo riska u patsiyentov s serdechnoy nedostatochnostyu [Galectin-3 as a phenotypic indicator of cardiovascular risk in patients with heart failure]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 6, 58–62. [in Ukrainian].
5. Henry-Okafor, Q., Collins, S., Jenkins, C., Miller, K., Maron, D., & Naftilan, A., et al. (2012). Soluble ST2 as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Heart Failure Syndromes. *The Open Biomarkers Journal*, 5, 1–8. doi: 10.2174/1875318301205010001.
6. Syvolap, V. V., Tumanska, N. V., Popovych, A. O., & Polischuk, L. M. (2012). Riven tsystatynu C ta NT-pro-BNP



- u khvorykh na khronichnu sertsevu nedostatnist zalezno vid vnutrishnomiokardialnoho napruzhenia livooho shlunochka [Dependence of Cystatin C and NT-pro-BNP levels on intramyocardial tension of the left ventricle in patients with chronic heart failure]. *Patologiya*, 3(26), 68–70 [in Ukrainian].
7. Voronkov, L. G., Amosova, K. M., Bagrii, A. E., Dziak, G. V., Diadyk, O. I., Zharinov, O. Y., et al. (2012) Rekomendatsii z diahnozyky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Sertseva nedostatnist*, 3, 60–96 [in Ukrainian].
 8. Eknayan, G., Levin, N., et al. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 39(1), 1–266.
 9. Ky, B., French, B., McCloskey, K., Rame, J., McIntosh, E., & Shahi, P. et al. (2011). High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 4(2), 180–187. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223.
 10. Weir, R. P., Miller, A. M., Murphy, G. J., et al. (2010). Serum Soluble ST2: A Potential Novel Mediator in Left Ventricular and Infarct Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 55(3), 243–250. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.047.
 11. Pascual-Figal, D., Ordonez-Llanos, J., Tornel, P., Vazquez, R., Puig, T., & Valdes, M., et al. (2009). Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 54(23), 2174–2179. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.041.

Відомості про авторів:

Сиволап В.Д., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет.

Лашкул Д.А., к. мед. н, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: lashkul79@mail.ru.

Поступила в редакцію 10.09.2014 г.



УДК 616.12 - 008.46 - 053.9 - 078.73

В. Ю. Жаринова, В. А. Табакович-Вацеба

Диагностическое значение аутоантител к β 1-адренорецепторам у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Ключевые слова: аутоантитела, хроническая сердечная недостаточность, рецепторы адренергические, ишемическая болезнь сердца.

С целью изучения диагностического значения аутоантител к β 1-адренорецепторам в сравнении с аутоантителами к другим структурам миокарда у больных ишемической болезнью сердца с различной систолической функцией левого желудочка обследовали 98 пациентов (65 человек с диагнозом ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, сердечная недостаточность IIА–IIБ ст. и 33 пациента без хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ>45%)). Регистрировали поздние потенциалы желудочков, ЭхоКГ, а также изучали уровень кардиотропных аутоантител иммуноферментным методом. Определяли уровни аутоантител к β 1-адренорецепторам, Com-02, Cos-05, L-myosin. Результаты показали, что в группе с систолической дисфункцией миокарда повышенный титр аутоантител к β 1-адренорецепторам имел место у 68,5% пациентов, а в группе с нормальной фракцией выброса левого желудочка – только у 34,2%. Представленные данные свидетельствуют, что ухудшение сократительной способности миокарда при ишемической болезни сердца сопровождается повышением титра аутоантител к различным структурам миокарда, в первую очередь, к β 1-адренорецепторам.

Діагностичне значення ААт до β 1-адренорецепторів у пацієнтів похилого віку із хронічною серцевою недостатністю

В. Ю. Жаринова, В. А. Табакович-Вацеба

З метою вивчення діагностичного значення аутоантитіл до β 1-адренорецепторів у порівнянні з аутоантитілами до інших структур міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця з різною систолічною функцією лівого шлуночка обстежили 98 пацієнтів (65 осіб із діагнозом ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруження II–III ФК, серцева недостатність IIА–IIБ ст. і 33 пацієнти без хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ>45%)). Реєстрували пізні потенціали шлуночків, ЕхоКГ, а також вивчали рівень кардіотропних аутоантитіл імуноферментним методом. Визначали рівні аутоантитіл до β 1-адренорецепторів, Com-02, Cos-05, L-myosin. Результати показали, що в групі з систолічною дисфункцією міокарда підвищений титр аутоантитіл до β 1-адренорецепторів виявляли у 68,5% пацієнтів, а в групі з нормальною фракцією викиду лівого шлуночка – тільки у 34,2%. Наведені дані засвідчують, що погіршення скорочувальної здатності міокарда при ішемічній хворобі серця супроводжується підвищенням титру аутоантитіл до різних структур міокарда, в першу чергу, до β 1-адренорецепторів.

Ключові слова: аутоантитіла, хронічна серцева недостатність, рецептори адренергічні, ішемічна хвороба серця.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 18–23

Diagnostic value of AATs to β 1-AR in elderly patients with chronic heart failure

V. Yu. Zharynova, V. A. Tabakovych-Vatseba

Aim. To study the deterioration of myocardial contractility in ischemic heart diseases.

Methods and results. We have examined 98 patients aged 69.5±7.9 years, including 65 people with coronary heart disease: stable tension angina EFII-III, CH IIA-IIB degree and 33 patients without heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (EF> 45%). At the initial stage all patients underwent VLP registration, echocardiography, and also testing the level of cardiotropic AABs using ELISA immunoassay. The levels of AABs to β 1-AR, Com-02, Cos-05, L-myosin. Thus, in the group with elevated systolic myocardial dysfunction a high AAB titer to β 1-AR was detected in 68.5% of patients, while in the group with normal left ventricular ejection fraction, only in 34.2%. Conclusions. Thus, the obtained data suggest that the deterioration of myocardial contractility in ischemic heart diseases is associated with an increased titer of β 1-AR.

Key words: Autoantibodies, Chronic Heart Failure, Adrenergic Receptor, Chronic Heart Disease.

Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 18–23

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одно из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений, возникающих вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. ХСН – прогрессирующий синдром, и пациенты, имеющие бессимптомную ХСН, в течение 1–5 лет могут перейти в группу самых тяжелых больных, плохо поддающихся лечению. Поэтому ранняя диагностика ХСН и дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и, следовательно, раннее начало лечения таких больных, – залог успеха в профилактике смертности от сердечной недостаточности.

К наиболее актуальным вопросам диагностики ХСН

относят установление ранних маркеров деструктивных изменений в миокарде. Один из путей поиска в этом направлении – изучение диагностической значимости аутоантител, тропных к различным структурам сердечной мышцы [8,6].

Отметим, что в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности в крови пациентов отмечен повышенный титр аутоантител, направленных к различным аутоантигенам организма, в том числе и к повреждающимся структурам сердечной мышцы. Характер их повышения, частота встречаемости, способы воздействия на организм активно изучают. Хотя основными иницирующими моментами в развитии поврежденной миокарда считают генетическую



Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных пожилого возраста

Клинические характеристики	Основная группа (n=88)		Группа контроля (n=10)	
	Абс. значения	%	Абс. значения	%
Возраст (M±m)	66,4±4,2		64±3,6	
Женщины	25	28,40	4	40
Мужчины	63	71,59	6	60
Курение	17	19,31	-	
ФВ>45%	33	37,5	10	100
ФВ<45%	55	62,5	-	
Систолическое АД, мм рт.ст.	142,4±4,6		121,7±5,3	
Диастолическое АД, мм рт.ст.	71,4±5,7		64,3±4,8	
ЧСС, в 1 мин	71,5±7,2		62,8±5,0	
Сахарный диабет 2 типа (легкое течение)	9	10,22	0	0
Лечение:				
ингибиторы АПФ	85	96,59	0	0
β-блокаторы	86	97,72	0	0
диуретики	16	18,18	0	0
антитромбоцитарные препараты	84	95,45	0	0
статины	85	96,59	0	0

предрасположенность, экологические и эпигенетические модуляторы и целый ряд других не до конца изученных механизмов, аутоантитела, которые образуются к изменяющимся структурам сердечной мышцы, являются маркерами и дальнейшими участниками процесса развития сердечной недостаточности [10].

Наибольшее количество исследований по данному вопросу посвящено аутоантителам к β1-адреноблокаторам (β1-АР). Одним из первых наличие повышенного титра аутоантител к β1-АР показал Лимас и соавт., Magnusson и др. при сравнении сывороток пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) или ишемической болезнью сердца (ИБС) с контрольными сыворотками на содержание аутоантител к антигенным детерминантам β1- и β2-АР показали наличие повышенного титра аутоантител у 31% пациентов с заболеваниями миокарда и только 12% здоровых людей. В дальнейших исследованиях показана связь повышенного титра аутоантител к β1-АР с частотой сердечных сокращений новорожденных мышцей и количество β1-АР в миокарде [13]. Повышение титра аутоантител β1-АР приводило к уменьшению плотности соответствующих адренорецепторов и повышению экспрессии ингибиторного G-белка, в результате чего снижался уровень внутриклеточного цАМФ. Через 6 месяцев у мышцей отмечали признаки систолической дисфункции миокарда.

Установлен высокий титр аутоантител (ААт) к β1-адренорецепторам у 35% больных с ДКМП [7]. Также отмечено, что содержание ААт, взаимодействующих с функциональными эпитропами β-адренорецепторов у больных с ДКМП, осложненной желудочковыми аритмиями и нарушением проводимости, устанавливаются значительно чаще, чем с ДКМП без этих осложнений.

Доказано, что повышенный титр β1-АР аутоантител связан с высоким риском прогрессирования и распространенности сердечной недостаточности, однако последовательная информация об их распространенности, частоте появления, становления и кинетики в крови человека по-прежнему отсутствует.

Цель работы

Изучение диагностического значения ААт к β1-АР в сравнении с аутоантителами к другим структурам миокарда у больных ИБС с различной систолической функцией левого желудочка.

Пациенты и методы исследования

Обследовали 98 больных в возрасте 69,5±7,9 года, из них 65 человек с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, сердечная недостаточность ПА–ПБ ст., 33 пациента без ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ, ФВ>45%). В качестве контроля обследовали 10 здоровых людей в возрасте 67,8±6,7 года (табл. 1). Клиническое обследование пациентов проводили в соответствии со стандартами ИБС и СН (рекомендации Украинской ассоциации кардиологов диагностики и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, Киев, 2012 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

На начальном этапе у всех пациентов регистрировали поздние потенциалы желудочков (ППЖ), ЭхоКГ, а также изучали уровень кардиотропных ААт иммуноферментным методом. Параметры центральной гемодинамики, систолической и диастолической функции, структурно-функциональных особенностей левого желудочка оценивали с использованием двухмерной эхокардиографии, проводили доплерографические исследования на аппарате «XarioSSA-660A» (Toshiba, Япония) по стандартной методике с использованием датчика PST-30 ВТ 3,0 МГц. ППЖ регистрировали при проведении ЭКГ высокого разрешения на аппарате «Мегакарт» (Siemens, ФРГ) по методике М.В. Simson; положение пациента – лежа на спине, в трех ортогональных отведениях по Франку X, Y, Z. Также у всех обследованных изучили уровень кардиотропных ААт иммуноферментным методом на ИФА-анализаторе StatFax 2100 (США). Определяли уровни ААт к β1-АР, Com-02 (анионный компонент мембран клеток миокарда), Cos-05 (анионный компонент цитоплазмы клеток миокарда), L-myosin (органоспецифическая изоформа миозина, кардиомиозин) [2,14,18].

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 8.0 (StatSoft, США). Для сравнительного анализа выборок с нормальным распределением применяли дисперсионный анализ ANOVA, парный t-тест Стьюдента для независимых и зависимых совокупностей.



При анализе выборок, не отвечающих законам нормального распределения, использовали непараметрические методы: для связанных совокупностей – парный критерий Вилкоксона, для независимых – U-критерий Манна – Уитни. Достоверными отличия считали при $p < 0,05$. При оценке связей качественных признаков, признаков с распределением, отличающимся от нормального, или признаков с непостоянным распределением применяли корреляционный анализ Спирмена. Проверку на независимость выполняли с использованием критерия χ^2 с поправками Йейтса на непрерывность и точного критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали наличие существенных различий частоты встречаемости повышенного титра ААт к $\beta 1$ -АР в группах пациентов с наличием систолической дисфункции миокарда и без нее. Так, в группе с систолической дисфункцией миокарда повышенный титр ААт к $\beta 1$ -АР имел место у 68,5% пациентов, а в группе с нормальной фракцией выброса левого желудочка – только у 34,2 % (рис. 3)

Средние значения титра аутоантител к $\beta 1$ -АР в группе со сниженной фракцией выброса левого желудочка в 2 раза превышали аналогичный показатель по сравнению с пациентами с сохраненной систолической функцией (табл. 2).

Таблица 2

Медиана и перцентили кардиотропных аутоантител у лиц пожилого возраста с ИБС в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Показатель, ед. измерения	Основная группа, n=88						Достоверность
	ФВ>45%, n=33			ФВ<45%, n=55			
	медиана	перцентиль		медиана	перцентиль		
		25	75		25	75	
$\beta 1$ -АР, усл. ед.	9	3	19	18	8	39	$p < 0,05$
Com-02, усл. ед.	12	4	27	19,5	9,15	34,5	$p < 0,05$
Cos-05, усл. ед.	8	3	15	16,5	4,5	16,5	$p < 0,05$
L-myosin, усл. ед.	9	6	17	20	6	29	$p < 0,05$
Coll, усл. ед.	14	4	20	16	6,5	30,25	$p < 0,05$

Примечания: Coll – коллаген, Com-02 – анионный компонент мембран клеток миокарда, Cos-05 – анионный компонент цитоплазмы клеток миокарда, L-myosin – органоспецифическая изоформа миозина, кардиомиозин.

Результаты корреляционного анализа показали наличие достоверной корреляционной связи титра ААт к $\beta 1$ -АР с фракцией выброса левого желудочка: коэффициент корреляции $-r = -0,63$, $p < 0,005$ (рис. 1).

Установлены также различия вероятности распределения пациентов в группы с различной систолической функцией в зависимости от уровня ААт к $\beta 1$ -АР (рис. 2). Согласно представленным данным, вероятность попадания пациента в группу с систолической дисфункцией левого желудочка при повышении титра ААт к $\beta 1$ -АР превышает вероятность попадания в группу с сохраненной систолической функцией более чем в 2 раза.

Представленные данные согласуются с результатами клинических исследований, согласно которым наличие повышенного титра ААт к $\beta 1$ -АР ассоциируется с наличием патологии миокарда (в первую очередь, ДКМП и ИБС) и доказано связано с развитием и прогрессированием сердечной недостаточности [5,7,10].

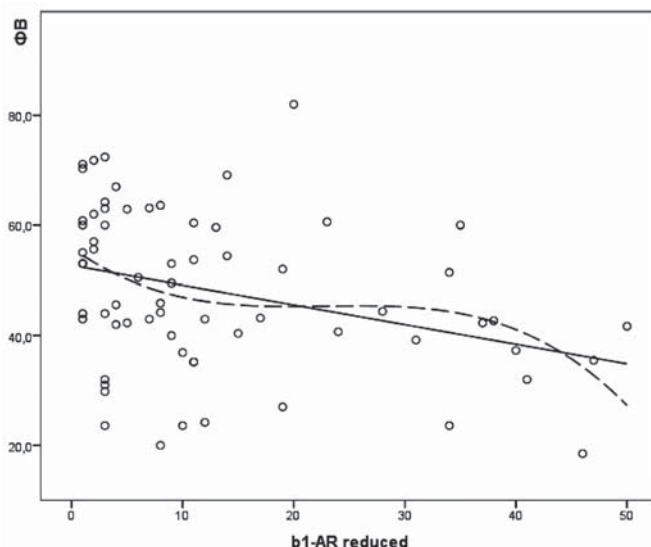


Рис. 1. Корреляционная зависимость фракции выброса левого желудочка и уровня ААт к $\beta 1$ -АР у лиц пожилого возраста с ХСН ишемического генеза.

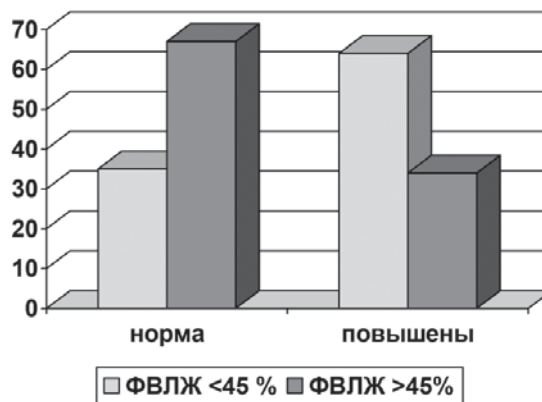


Рис. 2. Вероятность распределения в группы с различной ФВЛЖ в зависимости от титра ААт к $\beta 1$ -АР.

Следует отметить, что механизм повышения титра ААт к $\beta 1$ -АР при сердечно-сосудистой патологии достаточно сложен [13]. В зависимости от этиологии и патогенеза основного заболевания он может быть проявлением воспалительного, аутоиммунного процесса, генетической предрасположенности, возрастных изменений [9,14,15,20]. Одним из признанных и универсальных механизмов повреждающего воздействия на $\beta 1$ -АР, приводящего к их деструктуризации и образованию ААт к их структурам, является длительное избыточное воздействие катехоламинов как проявление системной активации симпатoadренальной системы – основного патогенетического механизма прогрессирования ИБС, гипертонической болезни и других состояний, приводящих к развитию сердечной недостаточности [6,10,11].

Одновременно с увеличением частоты встречаемости повышенного уровня ААт к $\beta 1$ -АР нарушение сократительной способности миокарда ассоциировалось с повышением титра кардиотропных ААт, характеризующих состояние других миокардиальных структур: Com-02 (мембран кардиомиоцитов), Cos-05 (цитоплазмы кардиомиоцитов),



L-myosin (кардиомиозина); повышение характерно как каждого показателя в отдельности, так и для их комбинаций (рис. 3, 4). Это может быть расценено как подтверждение нарушения морфофункционального состояния указанных структур, в результате чего они приобретали антигенные свойства [3,4,16].

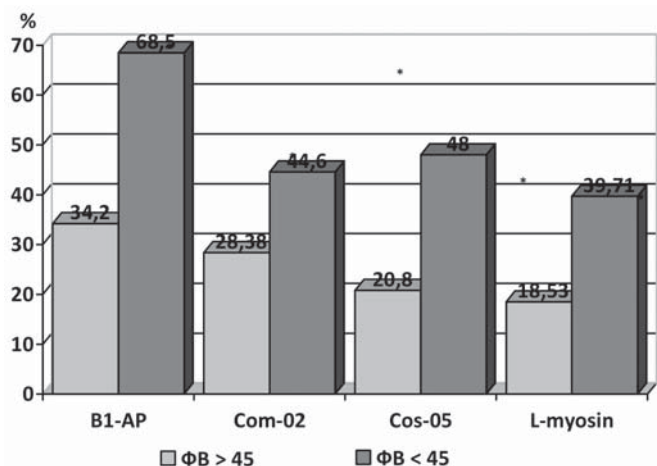


Рис. 3. Частота встречаемости повышенного титра кардиотропных ААт к β1-АР, Com-02, Cos-05, L-myosin у больных ИБС пожилого возраста с различной сократительной способностью миокарда.

Примечание: * $p < 0,05$ в группах сравнения.

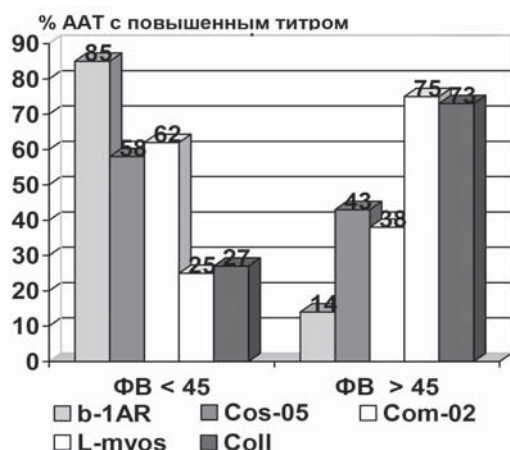


Рис. 4. Частота встречаемости сочетанного повышения титра ААт к различным структурным компонентам миокарда в зависимости от фракции выброса левого желудочка у пациентов пожилого возраста с ИБС.

Однако диагностическое значение динамики титра аутоантител к структурам кардиомиоцитов и кардиомиозину еще предстоит изучить, поскольку данные современной специализированной литературы крайне немногочисленны и касаются преимущественно L-кардиомиозина [12,17]. Показано, что повышение титра аутоантител к L-кардиомиозину также ассоциируется с развитием сердечной недостаточности, однако в многие авторы подчеркивают не самостоятельную диагностическую ценность данного показателя, а его способность к взаимной «мимикрии» с аутоантителами к β1-АР [19]. Отсутствуют данные относительно прогностической значимости аутоантител к кардиомиоцитам.

Согласно нашим результатам, клиническая значимость повышения титра отдельных ААт различна, несмотря на однонаправленные изменения. В частности, показано самостоятельное значение титра ААт к β1-АР как маркера распределения пациента в группы с нормальной и сниженной ФВЛЖ: отношение шансов развития ХСН у пациентов с повышенным уровнем ААт к β1-АР составляет $OR = 4,20$ по сравнению с группой с нормальным показателем [10,16].

Увеличение титра других ААт при наличии повышенных ААт к β1-АР дополнительной информационной нагрузки не несет и может считаться незначимым. Этот вывод следует из данных, представленных на рис. 5, согласно которым распределение комбинаций ААт с повышенным титром у пациентов, имеющих патологический уровень ААт к β1-АР, с различной сократительной способностью миокарда (ФВЛЖ < и >45%) статистических различий не имеет.

При нормальном уровне ААт к β1-АР прогрессирование сердечной недостаточности статистически значимо ассоциируется с повышенным титром аутоантител к Com-02, Cos-05, L-myosin – чем больше видов указанных антител имеют повышенный титр, тем выше вероятность прогресса заболевания (рис. 6).

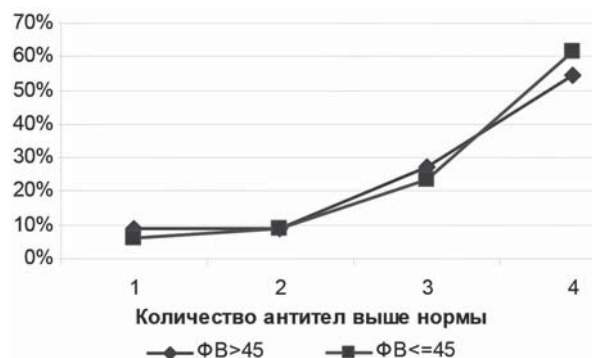


Рис. 5. Распределение количества повышенных антител в группах сравнения.

Примечания: количество ААт с одновременным повышенным титром к 1 – β1-АР; 2 – к β1-АР и Cos-05; 3 – β1-АР, Cos-05, Com-02; 4 – β1-АР, Cos-05, Com-02, L-myosin.

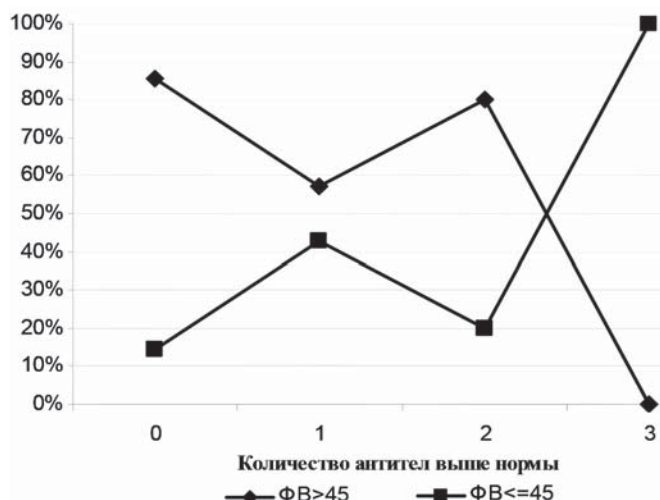


Рис. 6. Вероятность распределения в группы сравнения в зависимости от титра ААт (ААт к β1-АР в норме).

Примечания: 0 – ААт к β1-АР в норме; 1 – повышение титра ААт к Cos-05; 2 – повышенное количество титра ААт к Cos-05, Com-02; 3 – повышение титра к Com-02, Cos-05, L-myosin.



Представленные данные свидетельствуют, что ухудшение сократительной способности миокарда при ИБС сопровождается повышением титра ААт к различным структурам миокарда, в первую очередь к β 1-АР.

Несмотря на однонаправленные изменения, повышение уровня отдельных ААт имеет различное диагностическое значение и зависит от титра ААт к β 1-АР: при патологическом повышении последних относительный риск развития систолической дисфункции миокарда увеличивается в 4,2 (ДИ= 2,6–6,4; $p < 0,005$), состояние других исследуемых маркеров значения не имеет. При нормальном уровне ААт к β 1-АР одновременное повышение уровня ААт к Com-02, Cos-05, L-myosin ассоциируется с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Выводы

1. Установлено наличие существенных различий частоты встречаемости повышенного титра ААт к β 1-АР в группах пациентов с наличием систолической дисфункции миокарда и без нее. Так, в группе с систолической дисфункцией миокарда повышенный титр ААт к β 1-АР имел место у 68,5% пациентов, тогда как в группе с нормальной фракцией выброса левого желудочка – только у 34,2 %.

2. Результаты корреляционного анализа показали наличие

достоверной корреляционной связи титра ААт к β 1-АР с фракцией выброса левого желудочка: коэффициент корреляции $-r = -0,53$, $p < 0,005$.

3. Вероятность попадания пациента в группу с систолической дисфункцией левого желудочка при повышении титра ААт к β 1-АР превышает вероятность попадания в группу с сохраненной систолической функцией более чем в 2 раза.

4. Несмотря на однонаправленные изменения, повышение уровня отдельных ААт имеет различное диагностическое значение и зависит от титра ААт к β 1-АР: при патологическом повышении последних относительный риск развития систолической дисфункции миокарда увеличивается в 4,2 (ДИ=2,6–6,4; $p < 0,005$), состояние других исследуемых маркеров значения не имеет. При нормальном уровне ААт к β 1-АР одновременное повышение уровня ААт к Com-02, Cos-05, L-myosin ассоциируется с низкой фракцией выброса левого желудочка.

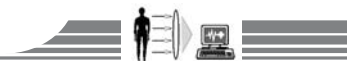
Ограничения исследования. Представлены данные по ограниченной выборке пациентов ($n=98$). Описаны результаты единовременного обследования. Требуется дальнейший набор материала для уточнения полученных результатов и долговременное наблюдение за пациентами с целью оценки прогностической значимости изучаемых показателей.

Список литературы

1. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев и др. // Русский медицинский журнал. – 1999. – № 2. – С. 51–56.
2. Полетаев Ф.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины) / Ф.Б. Полетаев. – М.: МИКЛОШ, 2010. – С. 218.
3. Полетаев А.Б. Иммунофизиология, иммунопатология (избранные главы) / А.Б. Полетаев. – М.: Мед. инф. агенство 2008. – С. 207.
4. Содержание естественных аутоантител различной специфичности у детей, больных сахарным диабетом / В.В. Смирнов, Е.Е. Петрайкина, В.Г. Макушева, А.Б. Полетаев // Педиатрия. – 2006. – №4. – С. 15–17.
5. Разработка аналитического метода на основании иммуноферментного анализа для определения аутоантител к β 1-адренорецепторам в сыворотке крови больных с дилатационной кардиомиопатией / В.И. Шумаков, Н.Ю. Рулева, Н.В. Коробов, Э.Н. Казаков и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 1999. – № 4. – С. 34–41.
6. Bristow M.R. What type of beta-blocker should be used to treat chronic heart failure? / M.R. Bristow // Circulation. – 2000. – № 102(5). – P. 484–486.
7. Caforio A.L.P. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy / A.L.P. Caforio, F. Tona, S. Bottaro // Autoimmunity. – 2008. – № 41(1). – P. 35–45.
8. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: Cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives / A.L.P. Caforio, N.G. Manton, M.K. Baig, et al. // Circulation. – 2007. – № 115. – P. 76–83.
9. Ceconi C. Catecholamines: the cardiovascular and neuroendocrine system / C. Ceconi, S. Curello, R. Ferrari // Eur.Heart. J. – 1998. – №19. – P. 26.
10. Fredman N.J. Anti- β 1-adrenergic receptors antibodies and heart failure: causation, not just correlation / N.J. Fredman, R.J. Lefkowitz // J. Clin. Invest. – 2004. – № 113. – P. 1379–1382.
11. Direct evidence for a β 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic cardiomyopathy / R. Jahns, V. Boivin, L. Hein, et al. // J. Clin. Invest. – 2004. – № 113. – P. 1419–1429.
12. Autoimmunological features in inflammatory cardiomyopathy / A. Kallwellis-Opara, A. Dorner, W.C. Poller et al. // Clin Res Cardiol. – 2007. – № 96(7). – P. 469–480.
13. Lohse M.J. What is the role of β -adrenergic signaling in heart failure? / M.J. Lohse, S. Engelhardt, T. Eschenhagen // Circ Res. – 2003. – № 93. – P. 896–906.
14. Meroni P.L. Future trends / P.L. Meroni, V. De Angeles, F. Tedesco // Autoantibodies / Y. Shoenfeld, M.E. Gershwin, P.L. Meroni. – Amsterdam: Elsevier, 2007. – P. 823–826.
15. Moss A. Noninvasive electrocardiology / A. Moss, S. Stern // Clinical aspects of Holter monitoring. – Cambridge: University Press, 1997. – P. 529.
16. Notkins A.L. New predictors of disease / A.L. Notkins // J. Scientific American. – 2007. – Vol. 296. – P. 54–62.
17. HLA-DQB1* polymorphism and associations with dilated cardiomyopathy inflammatory dilated cardiomyopathy and myocarditis / I. Portig, A. Sandomoeller, S. Kreilinger, B. Maisch // Autoimmunity. – 2009. – № 42(1). – P. 33–40.
18. Cluster analysis of human autoantibody reactivities in health and type I diabetes mellitus: a bio-informatics approach to immune complexity / F.J. Quintana, G. Getz, G. Hed, et al. // J Autoimmun. – 2003. – № 21(1). – P. 65–75.
19. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy / A. Staudt, M. Bohm, F. Knebel et al. // Circulation. – 2002. – № 106(19). – P. 2448–2453.
20. Essential hypertension and β 2-adrenergic receptors gene / M. Tomaszewski, N. Brain, F.J. Charchar, W.Y. Wang, et al. // Hypertension. – 2002. – № 40. – P. 286–291.

References

1. Belenkov, Yu. N., Ageev, F. T., et al. (1999). Epidemiology and prognosis of chronic heart failure [Epidemiology and prognosis of chronic heart failure]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 2, 51–56. [in Russian].
2. Poletaev, F. B. (2010). *Fiziologicheskaya immunologiya (estestvennye autoantitela i problemy nanomeditsiny)* [Physiological



- immunology (natural autoantibodies and problems of nanomedicine)*. Moscow: Miklosh. [in Russian].
3. Poletaev, F. B. (2008). *Immunofiziologiya, immunopatologiya (izbrannye glavy) [Immunopathology (select heads)]*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agenstvo. [in Russian].
 4. Smyrnov, V. V., Petryaikina, E. E., Makusheva, V. G., & Poletaev, A. B. (2006) Soderzhanie estestvennykh autoantitel razlichnoj specifichnosti u detej, bol'nykh sakharnym diabetom [Table of contents of natural autoantibodies of different specificity for children patient with a diabetes mellitus]. *Pediatrija*, 4, 15–17. [in Russian].
 5. Shumakov, V. I., Rulevaya, N. Yu., Korobov, N. V., Kazakov, E. N., Kormer, A. Ya., Nazarenko, P. V., et al. (1999). Razrabotka analiticheskogo metoda na osnovanii immunofermentnogo analiza dlya opredeleniya autoantitel k β 1-adrenoreceptoram v syrovatke krovi bol'nykh s dilyatsionnoy kardiomiopatiej [Developing an analytical method based on enzyme immunoassay for determining autoantibodies against β 1-adrenoreceptors in blood serum of patients with dilation cardiomyopathy]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*, 4, 34–44. [in Russian].
 6. Bristow, M. R. (2000). What type of beta-blocker should be used to treat chronic heart failure? *Circulation*, 102(5), 484–486. doi: 10.1161/01.CIR.102.5.484.
 7. Caforio, A. L. P., Tona, F., & Bottaro, S. (2008). Clinical implications of anti – heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity*, 41(1), 35–45. doi: 10.1080/08916930701619235.
 8. Caforio, A. L. P., Manton, N. G., Baig, M. K., et al. (2007). Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: Cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives. *Circulation*, 115, 76–83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641472.
 9. Ceconi, C., Curello, S., & Ferrari, R. (1998). Catecholamines: the cardiovascular and neuroendocrine system. *Eur.Heart. J.*, 19, 26.
 10. Fredman, N. J., & Lefkowitz, R. J. (2004). Anti- β 1-adrenergic receptors antibodies and heart failure: causation, not just correlation. *J. Clin. Invest.*, 113, 1379–1382. doi: 10.1172/JCI200421748.
 11. Jahns, R., Boivin, V., Hein, L., Triebel, S., Angermann, C. E., Ertl, G., et al. (2004). Direct evidence for a β 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of Clinical Investigation*, 113(10), 1419–1429. doi: 10.1172/JCI200420149.
 12. Kallwellis-Opara, A., Dorner, A., Poller, W. C., et al. (2007). Autoimmunological features in inflammatory cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*, 96(7), 469–480.
 13. Lohse, M. J., Engelhardt, S., & Eschenhagen, T. (2003). What is the role of β -adrenergic signaling in heart failure? *Circ Res*, 93, 896–906. doi: 10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA.
 14. Meroni, P. L., De Angeles, V., & Tedesco, F. (2007) Future trends. *Autoantibodies* Y. Shoenfeld, M.E. Gershwin, P.L. Meroni (Eds). Amsterdam: Elsevier, (p. 823–826).
 15. Moss, A., & Stern, S. (1997) Noninvasive electrocardiology. *Clinical aspects of Holter monitoring*. Cambridge: University Press.
 16. Notkins, A. L. (2007). New predictors of disease. *J. Scientific American*, 296, 54–62.
 17. Portig, I., Sandomoeller, A., Kreiling, S., & Maisch, B. (2009). HLA-DQB1* polymorphism and associations with dilated cardiomyopathy inflammatory dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Autoimmunity*, 42(1), 33–40. doi: 10.1080/08916930802258651.
 18. Quintana, F. J., Getz, G., Hed, G., et al. (2003) Cluster analysis of human autoantibody reactivities in health and type I diabetes mellitus: a bio-informatics approach to immune complexity. *J Autoimmun*, 21(1), 65–75. doi: 10.1016/S0896-8411(03)00064-7.
 19. Staudt, A., Bohm, M., Knebel, F. et al. (2009). Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 106(19), 2448–2453.
 20. Tomaszewski, M., Brain, N., Charchar, F. J., Wang, W. Y., Laska, B., Padmanabhan, S., et al. (2002). Essential hypertension and β 2-adrenergic receptors gene. *Hypertension*, 40, 286–291. doi: 10.1161/01.HYP.0000029105.21202.FE.

Сведения об авторах:

Жаринова В.Ю., д. мед. н., профессор, отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины».

Табакович-Вацеба В.А., аспирант, отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», E-mail: kivi_83_83@mail.ru.

Поступила в редакцию 28.05.2014 г.



УДК 616.1+616.61]-008.6-092:612.017.1:[616.12-008.64-036.12+616.379-008.64]

П. Г. Кравчун, А. В. Наріжна, Н. Г. Риндіна

Моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 і матриксна металопротеїназа-9 у хворих із кардіоренальним синдромом 2 типу на тлі хронічної серцевої недостатності та цукрового діабету 2 типу залежно від швидкості клубочкової фільтрації

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, цукровий діабет, кардіоренальний синдром, фібротичні маркери, антифібротичні маркери.

Хронічна серцева недостатність є одним із найпоширеніших ускладнень серцево-судинних захворювань. З метою аналізу змін моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 та матриксної металопротеїнази-9 залежно від швидкості клубочкової фільтрації обстежили 80 хворих на ХСН II–III ФК внаслідок ішемічної хвороби серця (46 пацієнтів із ХСН+ЦД 2 типу та 34 особи із ХСН без ЦД). Моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 та матриксну металопротеїназу-9 визначали імуноферментним методом. Прогресування у хворих із кардіоренальним синдромом 2 типу на тлі ХСН та ЦД 2 типу асоціюється з пропорційним підвищенням фібротичного маркера моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1, що свідчить про його участь у тубулоінтерстиціальному ураженні нирок. Високі рівні матриксної металопротеїнази-9 у хворих із кардіоренальним синдромом 2 типу на тлі ХСН та ЦД 2 типу при ШКФ >60 мл/хв підтверджують залучення адаптаційних компенсаторних механізмів, що спрямовані на нівелювання фібротичної агресії. Зниження ШКФ <60 мл/хв не супроводжується підвищенням активності антифібротичного фактора, що за умов гіперактивності моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 свідчить про виснаження адаптаційних механізмів, результатом чого є запуск каскаду реакцій щодо прогресування склерозу інтерстицію.

Моноцитарный хемоатрактантный протеин-1 и матриксная протеиназа-9 у больных с кардиоренальным синдромом 2 типа на фоне хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

П. Г. Кравчун, А. В. Наріжна, Н. Г. Риндіна

Хроническая сердечная недостаточность – одно из самых распространенных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. С целью анализа изменений моноцитарного хемоатрактантного протеина-1 и матриксной протеиназы-9 в зависимости от скорости клубочковой фильтрации обследовали 80 больных ХСН II–III ФК вследствие ишемической болезни сердца (46 пациентов с ХСН+СД 2 типа и 34 больных ХСН без ЦД). Моноцитарный хемоатрактантный протеин 1 и матриксную протеиназу-9 определяли иммуноферментным методом. Прогрессирование у больных с кардиоренальным синдромом 2 типа на фоне ХСН и ЦД 2 типа ассоциируется с пропорциональным повышением фибротического маркера моноцитарного хемоатрактантного протеина-1, что свидетельствует о его участии в тубулоинтерстициальном поражении почек. Высокие уровни матриксной протеиназы-9 у больных с кардиоренальным синдромом 2 типа на фоне ХСН и ЦД 2 типа при СКФ > 60 мл/мин свидетельствует о вовлечении адаптационных компенсаторных механизмов, направленных на нивелирование фибротической агрессии. Снижение СКФ <60 мл/мин не сопровождается повышением активности антифибротического фактора, что в условиях гиперактивности моноцитарного хемоатрактантного протеина-1 свидетельствует об истощении адаптационных механизмов, в результате происходит запуск каскада реакций относительно прогрессирования склероза интерстиция.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, кардиоренальный синдром, фибротические маркеры, антифибротические маркеры.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 24–27

Monocyte chemoattractant protein-1 and matrix metalloproteinase-9 in patients with type 2 cardiorenal syndrome with chronic heart failure and diabetes type 2 depending on the rate of glomerular filtration

P. G. Kravchun, A. V. Narizhnaya, N. G. Rindina

Aim. The purpose of this study was to analyze changes in MCP-1 as a marker of fibrosis and MMP-9 as an indicator of fibrolysis in patients with CRS and with a background of CHF and type 2 diabetes, depending on the level of glomerular filtration rate.

Methods and results. 80 patients with CHF FC II-III with coronary heart disease (CHD) and who were treated in the cardiology department of the Kharkiv City Clinical Hospital № 27 were examined (mean age 65, 13±8,66 years). The first group included 46 patients with CHF diagnosed with type 2 diabetes, the second - 34 CHF patients without diabetes. The study excluded patients with acute coronary syndrome and acute myocardial infarction. MCP-1 was determined by ELISA using a reagent kit «HUMAN MCP-1» (eBiocience, Austria). MMP-9 was determined by ELISA using a reagent kit «HUMAN MMP-9» (eBiocience, Austria).

Conclusion. Progression in patients with type 2 CRS on a background of heart failure and type 2 diabetes associated with a proportional increase fibrosis marker MCP-1, indicating its involvement in tubulointerstitial renal disease. High levels of MMP-9 in patients with type 2 CRS on a background of heart failure and type 2 diabetes in the presence of GFR > 60 mL/min were detected. Reduced GFR <60 mL/min. was not accompanied by a further increase in the activity of an antifibrotic factor. MCP-1 hyperactivity resulted in a cascade of reactions of the progression of interstitial sclerosis.

Key words: Chronic Heart Failure, Diabetes Mellitus, Cardiorenal Syndrome, Matrix Metalloproteinase-9, Chemokine CCL2.

Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 24–27



Хронічна серцева недостатність (ХСН) є одним із найпоширеніших ускладнень серцево-судинних захворювань [4,6,8]. При ХСН уражаються різні органи і тканини, призводячи до порушення їхніх функцій, часом настільки значного, що стає безпосередньою причиною смерті хворих [3,5]. Одними з таких органів-мішеней є нирки. Двосторонні зв'язки серця та нирок, коли патофізіологічне порушення в одному з органів може призвести до дисфункції іншого, визначені поняттям «кардіоренальний синдром» (КРС) [1,2,8].

Ще одним несприятливим фактором розвитку та прогресування ХСН є цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Важливе значення належить змінам функціонування системи профібротичних та антифібротичних маркерів у хворих на ЦД [9].

Вагому роль відіграє підвищення синтезу молекули адгезії та хемокінів, до яких належать моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (MCP-1). У процесі деградації позаклітинного матриксу залучені матриксні протеїнази, зокрема матриксна металопротеїназа-9 (MMP-9). MMP-9 бере участь у процесах запалення, ремодельовання тканини й репарації, мобілізації матрикс-зв'язаних чинників зростання і процесингу цитокінів. Дискутабельним залишається питання змін фібротичних і профібротичних факторів у прогресуванні КРС у хворих на ХСН і ЦД.

Мета роботи

Проаналізувати зміни MCP-1 як маркера фіброзу та MMP-9 як індикатора фібролізу у хворих із КРС 2 типу на тлі ХСН і ЦД 2 типу залежно від швидкості клубочкової фільтрації.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 80 хворих на ХСН II–III ФК внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні №27 (середній вік – 65,13±8,66 року). До першої групи увійшли 46 хворих на ХСН із діагностованим ЦД 2 типу, до другої – 34 хворих на ХСН без ЦД. Із дослідження виключили хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда.

ФК ХСН встановлювали згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА). ЦД встановлювали згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоці-

ації (American Diabetes Association – ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes – EASD).

Серед обстежених ХСН II ФК мали 56 хворих, III ФК – 24 пацієнтів. Серед пацієнтів I групи ХСН II ФК діагностовано у 34 осіб, III ФК – у 12 хворих. У хворих 2 групи ХСН II ФК виявили у 22 хворих, III ФК – у 21 пацієнта.

Усім хворим виконали клінічний і біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), котру розраховували за допомогою формули Cockcroft – Gault. Здійснили інструментальні дослідження: ЕКГ, ехокардіографію у доплер-режимі. MCP-1 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «HUMAN MCP-1» (eBioscience, Austria). MMP-9 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «HUMAN MMP-9» (eBioscience, Austria).

Статистично результати опрацьовували з використанням «Microsoft Excel».

Дані наведені у вигляді середніх величин і похибки середнього. Статистичну значущість різних середніх визначали за критерієм F Фішера. Аналіз взаємозв'язків здійснили за допомогою кореляції Спірмена (r).

Роботу виконали відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету, вона є фрагментом теми НДР «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (№ держреєстрації 0111U001395).

Результати та їх обговорення

У хворих із КРС 2 типу на тлі ХСН і ЦД 2 типу виявили вірогідне підвищення концентрації MCP-1 при ШКФ>60 мл/хв і ШКФ<60 мл/хв при зіставленні з пацієнтами без ЦД 2 типу (табл. 1). Порівняльний аналіз рівнів цього фактора у хворих на ХСН та ЦД 2 типу згідно з ШКФ показав, що при ШКФ <60 мл/хв MCP-1 вірогідно підвищувався у порівнянні з таким при ШКФ>60 мл/хв. Результати свідчать, що підвищення ознак ниркової дисфункції супроводжується надмірною активністю фібротичного фактора MCP-1, що виразніше проявляється при ШКФ<60 мл/хв.

Таблиця 1

Показники MCP-1, MMP-9 у хворих на ХСН за наявності чи відсутності ЦД 2 типу

Показник	ХСН і ЦД 2 типу		ХСН без ЦД 2 типу	p
	ШКФ>60 мл/хв	ШКФ<60 мл/хв		
MCP-1, пг/мл	102,1±2,1*	134,1±3,2*	4,56±2,9*	p ₁₋₂ <0,05* p ₁₋₃ <0,05* p ₂₋₃ <0,05*
MMP-9, пг/мл	116,3±3,2*	144,2±3,7*	7,47±5,1*	p ₁₋₂ <0,05* p ₁₋₃ <0,05* p ₂₋₃ <0,05*

Примітка: * – p < 0,05 при зіставленні хворих на ХСН з ЦД 2 типу та без нього; p₁ – ШКФ >60 мл/хв та ШКФ < 60 мл/хв; p₂ – ШКФ >60 мл/хв та ХСН без ЦД 2 типу; p₃ – ШКФ < 60 мл/хв та ХСН без ЦД 2 типу.



У хворих із КРС 2 типу на тлі ХСН та ЦД 2 типу із ШКФ >60 мл/хв і при ШКФ <60 мл/хв виявили вірогідне підвищення ММР-9 у порівнянні з хворими без ЦД 2 типу. Однак порівняння рівнів ММР-9 у пацієнтів із ШКФ >60 мл/хв і при ШКФ <60 мл/хв показало тенденцію до підвищення, що не досягає рівня вірогідності ($p=0,05$), тобто при ШКФ >60 мл/хв гіперактивація ММР-9 є стримувальним фактором негативного впливу фіброзу (MCP-1) на функціональний стан нирок, а збережена ниркова дисфункція асоціюється з високим рівнем ММР-9. Прогресування ниркової дисфункції характеризується пропорційним збільшенням MCP-1 за відсутності такого у ММР-9, що свідчить про дисбаланс фіброзу і фібролізу при ШКФ <60 мл/хв.

Участь MCP-1 у процесах тубулоінтерстиціального ураження привертає увагу багатьох дослідників.

Так, за даними [3] рівень MCP-1 підвищувався у хворих на хронічну хворобу нирок. Виявлена активність маркерів фіброзу, що перевищує таку активність антифібротичних

факторів, призводить до збільшення інтерстицію ниркової паренхіми і, як наслідок, зменшує масу діючих нефронів і ШКФ, що є основою прогресування КРС 2 типу у хворих на ХСН і ЦД 2 типу.

Висновки

Прогресування у хворих із КРС 2 типу на тлі ХСН і ЦД 2 типу асоціюється з пропорційним підвищенням фібротичного маркера MCP-1, що свідчить про його участь у тубулоінтерстиціальному ураженні нирок.

Високі рівні ММР-9 у хворих із КРС 2 типу на тлі ХСН і ЦД 2 типу при ШКФ >60 мл/хв підтверджує залучення адаптаційних компенсаторних механізмів, що спрямовані на нівелювання фібротичної агресії. Зниження ШКФ <60 мл/хв не супроводжується підвищенням активності антифібротичного фактора, що за умов гіперактивності MCP-1 свідчить про виснаження адаптаційних механізмів, результатом є запуск каскаду реакцій щодо прогресування склерозу інтерстицію.

Список літератури

1. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management / P. Hatamizadeh, G.C. Fonarow, M.J. Budoff, S. Darabian, C.P. Kovesdy, K. Kalantar-Zadeh // *Nat Rev Nephrol.* – 2012.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker et al. // *European Journal of Heart Failure.* – 2012. – № 14. – P. 803–869.
3. Курумова К.О. Факторы фиброза, эндотелиальной дисфункции и гемостаза у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек / К.О. Курумова // *ФГУ Международный эндокринологический журнал.* – 2010. – № 8. – P. 32.
4. Renal dysfunction in chronic heart failure / P. van der Meer, D.J. van Veldhuisen // *Heart.* – 2009. – № 95. – P. 1808–1812.
5. Сучасний стан поширеності цукрового діабету серед населення країн Європейського регіону ВООЗ / Л.О. Литвинова, О.Б. Тонковид // *Східноєвропейський журнал громадського здоров'я.* – 2008. – № 3. – Т. 3. – С. 92–96.
6. High throughput mRNA profiling highlights associations between myocardial infarction and aberrant expression of inflammatory molecules in blood cells / S.B. Wettinger, C.J. Doggen, C.A. Spek et al. // *Blood.* – 2005. – Vol. 1. – № 105(5). – P. 2000–2006.
7. Diabetic nephropathy and chronic kidney disease at a busy diabetes clinic: A study of Outpatient Care and suggestions for improved care pathways at a subspecialty specialist diabetic renal clinic / U.M. Graham, G.M. Magee, S.J. Hunter et al. // *Ulster Med Journal.* – 2010. – Suppl. 79. – № 2. – P. 57–61.
8. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome / A.B. Bradley, R.C. Steven, et al. // *The New England Journal of Medicine.* – 2013. – P. 2293–2304.
9. Эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца / О.Ю. Ибрагимов, Н.Х. Хафизов, Т.В. Моругова // *Сибирский медицинский журнал.* – 2007. – Т. 72. – № 5. – С. 40–44.

References

1. Hatamizadeh, P., Fonarow, G. C., Budoff, M. J., Darabian, S., Kovesdy, C. P., & Kalantar-Zadeh, K. (2012) Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol.* doi: 10.1038/nrneph.2012.279.
2. McMurray, J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Bohm, M., Dickstein, K., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*, 14, 803–869. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105.
3. Kurumova, K. O. (2010) Faktory fibroza, e'ndotelial'noj disfunkcii i gemostaza u bol'nykh saharnym diabetom i khronicheskoy boleznyu pochek [Factors fibrosis, endothelial dysfunction and hemostasis in patients with diabetes and chronic kidney disease]. *FGU Mezhdunarodnyj e'ndokrinologicheskij zhurnal*, 8, 32. [in Ukrainian].
4. Van der Meer, P., van Veldhuisen, D. J. (2009) Renal dysfunction in chronic heart failure. *Heart*, 95, 1808–1812. doi: 10.1136/hrt.2008.151258.
5. Lytvynova, L. A., & Tonkovyd, A. B. (2008) Suchasnyi stan poshyrenosti tsukrovoho diabetu sered naselennia krain Yevropeiskoho rehionu VOOZ [The current state of the prevalence of diabetes among the population of the European Region of WHO]. *Skhisnoievropeiskiy zhurnal hromadskoho zdorovia*, 3(3), 92–96. [in Ukrainian].
6. Wettinger, S. B., Doggen, C. J., & Spek, C. A. (2005) High throughput mRNA profiling highlights associations between myocardial infarction and aberrant expression of inflammatory molecules in blood cells. *Blood*, 105(5), 2000–2006.
7. Graham, U. M., Magee, G. M., & Hunter, S. J. (2010) Diabetic nephropathy and chronic kidney disease at a busy diabetes clinic: A study of Outpatient Care and suggestions for improved care pathways at a subspecialty specialist diabetic renal clinic *Ulster Med Journal.*, 79(2), 57–61.



8. Bradley, A. B., Steven, R. C., et al. (2013) Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 2293–2304.
9. Ibragimova, O. Ju., Hafizov, N. H., & Morugova, T. V. (2007) E'ndotelial'naya disfunkciya u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa i ishemicheskoy bolezni serdca [Endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease] *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 72(5), 40–44. [in Russian].

Відомості про авторів:

Кравчун П.Г., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет.

Наріжна А.В., аспірант каф. внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, E-mail: a.narijnaya@yandex.ua.

Риндіна Н.Г., к. мед. н., асистент каф. внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет.

Поступила в редакцію 01.07.2014 г.



УДК 616.127-005.8-031.82-085.273.53-036.8:616-005.1

В. Д. Сиволап, С. М. Кисельов

Порівняльне оцінювання впливу антикоагулянтної терапії на коагуляційний та агрегаційний гемостаз у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболізу

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: інфаркт міокарда, протеїн С, фактор Віллебранда, молекули адгезії.

З метою вивчення впливу антикоагулянтної терапії на стан коагуляційного й агрегаційного гемостазу, внутрішньосерцевої гемодинаміки, частоту виникнення післяінфарктної аневризми та формування тромбів у порожнині лівого шлуночка хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболізу обстежили 98 осіб. Усім пацієнтам здійснили ехокардіографію, вивчили показники коагуляційного й агрегаційного гемостазу, визначили рівні протеїну С, фактора Віллебранда і молекул адгезії sVCAM-1. Встановили, що під впливом лікування відбувається зниження прокоагулянтної активності сироватки крові, активація фібринолітичних процесів, зниження активності імунзапальних реакцій, поліпшення функції ендотелію, покращення систолічної функції лівого шлуночка та трансформація диастолічної дисфункції з порушеної релаксації у псевдонормальний тип.

Сравнительная оценка влияния антикоагулянтной терапии на коагуляционный и агрегационный гемостаз у больных Q-инфарктом миокарда после тромболитика

В. Д. Сиволап, С. М. Киселев

С целью изучения влияния антикоагулянтной терапии на состояние коагуляционного и агрегационного гемостаза, внутрисердечной гемодинамики, частоту возникновения постинфарктной аневризмы и формирования тромбов в полости левого желудочка у больных Q-инфарктом миокарда после тромболитика обследовали 98 человек. Всем пациентам проведена эхокардиография, изучены показатели коагуляционного и агрегационного гемостаза, определены уровни протеина С, фактора Виллебранда и молекул адгезии sVCAM-1. Установили, что под влиянием лечения происходит снижение прокоагулянтной активности сыворотки крови, активация фибринолитических процессов, снижение активности аутоиммунных реакций, улучшение функции эндотелия, улучшение систолической функции левого желудочка и трансформация диастолической дисфункции из нарушенной релаксации в псевдонормальный тип.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, протеин С, фактор Виллебранда, молекулы адгезии.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 28–31

Comparative evaluation of anticoagulation therapy effect on coagulation and aggregation hemostasis of patients with Q-wave myocardial infarction after thrombolysis

V. D. Syvolap, S. M. Kyselov

Aim. In order to study the effect of anticoagulant therapy on the state of coagulation and aggregation hemostasis, intracardiac hemodynamics, incidence of post-infarction aneurysm and thrombus formation in the left ventricular cavity in patients with Q-myocardial infarction after thrombolysis, 98 people were examined.

Methods and results. All participants underwent echocardiography, the study of coagulation and aggregation hemostasis, defined levels of protein C, von Willebrand factor and adhesion molecules sVCAM-1.

Conclusion. Under the influence of the treatment it was revealed reduction in procoagulant activity of blood serum and activation of fibrinolytic processes, reduced activity of autoimmune reactions and improvement in endothelial function, improved left ventricular systolic function and diastolic dysfunction transformation from impaired relaxation into pseudonormal type.

Key words: Myocardial Infarction, Protein C, von Willebrand Factor, Adhesion Molecules.

Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 28–31

Нині інфаркт міокарда (ІМ) є однією з основних причин смерті населення в усьому світі [2,3]. Сучасні стандарти медикаментозного лікування сприяють суттєвому зниженню виникнення фатальних ускладнень ІМ [4], але актуальною проблемою є формування аневризми лівого шлуночка (ЛШ) і тромбоутворення у його порожнині [1]. За протоколами лікування, після і перкутанного коронарного втручання, і тромболітичної терапії пацієнт отримує подвійну антиагрегантну й антикоагулянтну терапію. Така тактика антитромботичної терапії показала свою ефективність протягом багатоцентрових рандомізованих контрольованих клінічних досліджень (ASSENT 4, ExTRACT-TMI 25, OASIS 6, NORDISTEMI, GRACIA-2, GRACIA-3) [3]. Незважаючи на це, ризик виникнення аневризми та тромбоутворення у порожнині ЛШ залишається на рівні 30–32% [2]. Протягом останніх років не припиняється пошук оптимальних під-

ходів до профілактики формування аневризми та внутрішньопорожнинних тромбів лівого шлуночка (ЛШ) у гострому періоді Q-інфаркту міокарда, що зумовлює актуальність цієї роботи.

Мета роботи

Вивчити вплив антикоагулянтної терапії на стан коагуляційного й агрегаційного гемостазу, частоту виникнення гострої післяінфарктної аневризми та формування тромбів у порожнині лівого шлуночка хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії.

Пацієнти і методи дослідження

Під спостереженням перебували 97 хворих (57 чоловіків і 40 жінок, середній вік – 64,2±3,9 року) з діагнозом: гострий Q-інфаркт міокарда передньої стінки ЛШ. Пацієнти надходили до відділення інтенсивної терапії для лікування хворих на гостру коронарну недостатність КУ «Міська клінічна



лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя». Діагноз встановлювали згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2013). Медикаментозне лікування призначали відповідно до наказу МОЗ України №436 від 03.07.2006 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (інфаркт міокарда із зубцем Q)». У дослідження включали пацієнтів, які надійшли в термін до 12 годин від початку гострого Q-інфаркту міокарда та отримали тромболітичну терапію (ТЛТ) за допомогою стрептокінази і базисну терапію, що включала статини, антикоагулянти (нефракціонований або низькомолекулярний гепарин), антиагреганти (аспірин і клопидогрель), бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ у цільових дозах, нітрати за потреби. Залежно від антитромботичного препарату, який пацієнти отримували, їх поділили на 3 групи: перша – 32 хворих, яким як антикоагулянт призначили фондапаринукс натрію (Арікстра, виробник GlaxoSmithKline, Англія) 2,5 мг внутрішньовенний болус із подальшим підшкірним введенням 2,5 мг 1 раз на добу, 5 днів; друга – 31 пацієнт, які отримали еноксапарин натрію (Клексан, виробник Санофі-Авентіс, Франція) 30 мг внутрішньовенно болусно, а через 15 хвилин – 1 мг/кг підшкірно кожні 12 годин, 5 днів; третя – 34 особи, яких лікували за допомогою нефракціонованого гепарину (Гепарин, виробник Індар, Україна) 60 од/кг внутрішньовенно болусно (максимум 4000 од) із подальшою внутрішньовенною інфузією 12 од/кг (максимум 1000 од/год) протягом 24 годин, цільовий АЧТЧ 50–70 с або у 1,5–2,0 раза більше контролю, поточний контроль здійснювали через 3, 6, 12 та 24 години.

Групи порівняні за віком, статтю та наявністю супутніх захворювань. Усім пацієнтам у першу добу та на 10 день захворювання здійснили клініко-лабораторне обстеження, ЕКГ та ЕхоКГ. ЕКГ реєстрували за допомогою діагностичного комплексу «Кардіолаб» («ХАІ-Медіка», Харків, Україна). Внутрішньосерцеву гемодинаміку визначили за допомогою двовимірної трансторакальної ЕхоКГ на ультразвуковому діагностичному сканері MyLab 50 CV XVision (Esaote, Італія). За допомогою ЕхоКГ оцінювали структурно-функціональні та гемодинамічні показники, що характеризують ремоделювання, систолічну та діастолічну функції ЛШ серця. Показники коагуляційного гемостазу (протромбін, фібриноген, гематокрит, власна і сумарна ретракція) вивчили за допомогою коагулометра Rayto-RT-1904С. Сироваткові рівні протеїну С, фактора Віллебранда та молекул адгезії sVCAM-1 визначили імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів фірми «Elisa» (Австрія) на мікропланшетному фотометрі DigiScan-400 в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету (начальник – професор А.В. Абрамов). Показники агрегації тромбоцитів оцінювали на двоканальному лазерному агрегометрі AP2110 (ЗАО «СОЛАР», Республіка Білорусь). В основі роботи агрегометра – метод Борна, що базується на зміні світлорозсіювання у збагаченій тромбоцитами плазмі при додаванні до неї індуктора агрегації тромбоцитів. Як індуктор агрегації ви-

користували адреналін у кінцевій концентрації 5 мкмоль. Вивчили ступінь (%), швидкість (% за хв) і час агрегації (хв).

Статистично результати опрацювали на персональному комп'ютері з використанням ліцензійної програми «Statistica» (version 6.0, StatSoft Inc., США). Характер розподілу перемінних у варіаційних рядах визначили за допомогою тесту Шапіро – Уїлка. При нормальному розподілі ознаки описова статистика представлена у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення ($M \pm SD$), при ненормальному розподілі – у вигляді медіани і міжквартильного розмаху – $Me (Q_{25} - Q_{75})$. Вірогідність розбіжностей показників оцінювали за критеріями Манна – Уїтні та Вілкоксона, вірогідними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Протягом порівняння показників коагуляційного гемостазу і властивостей агрегації тромбоцитів у першу добу захворювання (табл. 1) не виявили суттєвих розбіжностей між групами хворих, яким призначили різні антикоагулянти. В усіх групах встановили підвищення коагуляційного потенціалу, про що свідчить високий сироватковий рівень фактора Віллебранда, молекул судинної адгезії sVCAM-1, протромбіну та фібриногену на тлі відносно низького рівня протеїну С. Показники агрегації тромбоцитів свідчать про високий ступінь і швидкість на тлі низького часу агрегації. Ці складові зумовлюють високий тромбогенний потенціал

Таблиця 1

Показники системи гемостазу в першу добу ІМ

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n=32)	2 група (n=31)	3 група (n=34)
Коагуляційний гемостаз			
Протеїн С, %	51,3±1,4	49,5±2,8	53,2±1,0
Фактор Віллебранда, од/мл	0,92±0,18	0,98±0,14	0,99±0,12
sVCAM-1, нг/мл	1136,7±27,5	1105,9±31,2	1098,1±21,5
Протромбін, %	97,8±2,2	101,3±3,5	98,2±3,1
Фібриноген, г/л	4,68±0,2	4,79±0,11	4,59±0,15
Гематокрит, од.	0,47±0,05	0,48±0,03	0,47±0,09
Власна ретракція, %	43,2±4,1	42,8±2,2	41,7±2,9
Сумарна ретракція, %	56,2±4,9	55,3±1,2	57,4±2,0
Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів			
Ступінь, %	58,3±2,4	54,2±3,1	57,9±1,8
Час, хв	7,3±0,5	7,1±0,4	6,8±0,7
Швидкість, %/хв.	24,9±0,9	25,1±1,3	25,7±1,0

сироватки крові хворих у першу добу від початку ІМ.

Вивчення показників доплер-ехокардіографії у першу добу захворювання (табл. 2) показало схожі порушення в усіх групах. Виявили дилатацію лівих камер серця, ексцентричний тип гіпертрофії, систолічну дисфункцію ЛШ, низькі показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, діастолічну дисфункцію ЛШ переважно І типу, м'яку легеневу гіпертензію та наявність феномена спонтанного контрастування ЛШ. Суттєвих відмінностей між середніми показниками хворих трьох груп не встановили.

Аналіз динаміки показників системи гемостазу під впливом лікування (табл. 3) на 10 добу від початку захворю-



вання виявив у першій, другій і третій групах підвищення сироваткового вмісту протеїну С (на 25,7%, $p=0,04$; 36,9%, $p=0,01$ та 16,7%, $p=0,08$), часу агрегації тромбоцитів (на 34,2%, $p=0,05$; 45,1%, $p=0,02$ та 30,9%, $p=0,05$) та зниження концентрації фактора Віллебранда (на 11,9%, $p=0,07$; 22,4%, $p=0,05$ та 28,3%, $p=0,05$), експресії молекул адгезії sVCAM-1 (на 10,1%, $p=0,03$; 5,7%, $p=0,09$ та 5,3%, $p=0,2$), протромбіну (на 14,6%, $p=0,05$; 15,3%, $p=0,05$ та 12,2%, $p=0,07$), фібриногену (на 13,5%, $p=0,01$; 9,2%, $p=0,1$ та 14,1%, $p=0,04$), ступеня (на 37,3%, $p=0,007$; 41,9%, $p=0,01$ та 40,6%, $p=0,02$) і швидкості (на 38,5%, $p=0,03$; 50,6%,

$p=0,006$ та 49,0%, $p=0,01$ відповідно) агрегації тромбоцитів.

Ці зміни демонструють зниження прокоагулянтної активності сироватки крові й активацію фібринолітичних процесів. Враховуючи значення фактора Віллебранда, молекул судинної адгезії sVCAM-1, фібриногену і протромбіну як маркерів ендотеліальної дисфункції та системного запалення, можна відзначити суттєве зниження активності імунзапальних реакцій і покращення функції ендотелію

Таблиця 4

Показники доплер-ехокардіографії на 10 добу ІМ

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n=32)	2 група (n=31)	3 група (n=34)
ЛП, см	4,32±0,27	4,41±0,34	4,29±0,52
МШП, см	1,20±0,24	1,24±0,18	1,21±0,11
КДР ЛШ, см	5,21±0,23*	5,14±0,09*	5,27±0,14
ЗС ЛШ, см	1,16±0,07	1,19±0,11	1,17±0,08*
КСР ЛШ, см	4,41±0,11*	4,48±0,14*	4,35±0,12
ВТС, од.	0,42±0,10	0,45±0,08	0,40±0,14
ІММ ЛШ, г	129,3±3,4	130,8±3,8	126,5±2,1
ФВ, %	47,8±2,2*	43,5±3,4	44,9±2,7*
УО, мл	60,2±3,0	54,1±2,7	52,7±1,8
УІ, мл/м ²	30,1±2,4*	27,8±1,2	29,3±1,9*
СВ, л/хв	4,82±0,41	4,49±0,23	5,01±0,26
СІ, л/хв/м ²	2,85±0,23	2,27±0,34	2,41±0,18
VE, м/с	0,66 (0,54; 0,69)*	0,63 (0,58; 0,65)*	0,72 (0,65; 0,77)*
VA, м/с	0,57 (0,42; 0,63)*	0,64 (0,59; 0,69)*	0,63 (0,52; 0,74)
VE/VA	1,05±0,06*	1,02±0,03*	1,12±0,05*
DT, мс	146,5±2,3*	139,8±5,1*	141,2±3,4*
IVRT, мс	62,5±4,9*	70,8±5,1*	58,3±4,2*
СрТЛА, мм рт.ст.	32,9±1,8*	31,5±2,6*	31,7±5,3*
Феномен спонт. контрастування	0%	3,2%	2,9%
Аневризма ЛШ	9,3%*	6,4%*	11,8%*
Тромб ЛШ	6,2%*	3,2%*	5,9%*

Примітки: * – розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником на першу добу ІМ ($p<0,05$).

під впливом лікування.

Вивчення змін показників доплер-ехокардіографії на 10 добу (табл. 4) від початку захворювання виявило у першій, другій і третій групах зменшення кінцево-діастолічного розміру (на 9,8%, $p=0,05$; 12,3%, $p=0,05$ та 7,5%, $p=0,06$), кінцево-сistolічного розміру (на 5,9%, $p=0,05$; 5,8%, $p=0,1$ та 8,9%, $p=0,05$) ЛШ, швидкості потоку систоли передсердь (на 27,8%, $p=0,04$; 9,8%, $p=0,05$ та 7,3%, $p=0,07$), часу повільнення потоку раннього діастолічного наповнення (на 12,0%, $p=0,04$; 22,2%, $p=0,05$ та 22,1%, $p=0,01$), часу ізовольомічного розслаблення ЛШ (на 37,9%, $p=0,01$; 34,7%, $p=0,05$ та 43,3%, $p=0,02$), середнього тиску в легеневій артерії (на 12,3%, $p=0,05$; 20,1%, $p=0,03$ та 18,1%, $p=0,05$) і збільшення ФВ (на 18,9%, $p=0,01$; 4,8%, $p=0,08$ та 9,8%, $p=0,05$), ударного індексу (на 18,9%, $p=0,01$; 4,8%, $p=0,08$ та 9,8%, $p=0,05$), швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (на 8,2%, $p=0,05$; 7,9%, $p=0,05$ та 33,3%, $p=0,03$), співвідношення швидкостей під час раннього діастолічного наповнення ЛШ і систоли передсердь (на 14,1%, $p=0,05$; 8,5%, $p=0,05$ та 16,7%, $p=0,05$), випадків

Таблиця 2

Показники доплер-ехокардіографії в першу добу ІМ

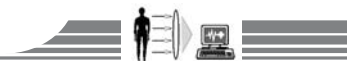
Показник, одиниці вимірювання	1 група (n=32)	2 група (n=31)	3 група (n=34)
ЛП, см	4,27±0,51	4,3±0,42	4,29±0,36
МШП, см	1,21±0,2	1,23±0,14	1,22±0,09
КДР ЛШ, см	5,78±0,34	5,86±0,21	5,7±0,32
ЗС ЛШ, см	1,18±0,09	1,16±0,14	1,16±0,18
КСР ЛШ, см	4,69±0,14	4,76±0,21	4,78±0,18
ВТС, од.	0,41±0,09	0,42±0,07	0,42±0,08
ІММ ЛШ, г	136,5±2,2	140,8±2,3	139,7±2,3
ФВ, %	40,2±5,7	41,5±6,3	40,9±3,9
УО, мл	67,3±3,9	65,9±5,1	66,8±4,2
УІ, мл/м ²	38,7±5,4	36,5±2,2	37,4±2,7
СВ, л/хв	5,23±0,52	5,07±0,48	5,34±0,31
СІ, л/хв/м ²	3,41±0,33	3,46±0,29	3,5±0,41
VE, м/с	0,61(0,49; 0,63)	0,58(0,47; 0,61)	0,54(0,46; 0,64)
VA, м/с	0,79(0,68; 0,81)	0,71(0,64; 0,75)	0,68(0,62; 0,78)
VE/VA	0,92±0,08	0,94±0,06	0,96±0,12
DT, мс	166,5±4,1	179,8±3,7	181,4±2,9
IVRT, мс	100,8±5,1	108,5±2,7	102,9±4,1
СрТЛА, мм рт.ст.	37,5±2,9	39,4±4,1	38,7±4,7
Феномен спонт. контрастування	9,3%	12,9%	11,7%
Аневризма ЛШ	0%	0%	0%
Тромб ЛШ	0%	0%	0%

Таблиця 3

Показники системи гемостазу на 10 добу ІМ

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n=32)	2 група (n=31)	3 група (n=34)
Коагуляційний гемостаз			
Протеїн С, %	64,5±1,9*	67,8±2,1*	62,1±1,4
Фактор Віллебранда, од/мл	0,81±0,24	0,76±0,19*	0,71±0,18*
sVCAM-1, нг/мл	1021,5±15,4*	1042,7±14,2	1038,9±16,1
Протромбін, %	83,5±1,7*	85,8±2,4*	86,2±1,9
Фібриноген, г/л	4,05±0,08*	4,35±0,18	3,89±0,21*
Гематокрит, од	0,45±0,06	0,43±0,08	0,44±0,07
Власна ретракція, %	39,5±5,1	40,4±1,9	38,7±1,6
Сумарна ретракція, %	54,3±3,8	54,2±5,9	52,3±3,9
Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів			
Ступінь, %	31,5±5,1*	29,7±3,2*	30,8±4,2*
Час, хв	9,8±0,4*	10,3±0,8*	8,9±0,2*
Швидкість, %/хв	15,3±0,8*	12,4±0,9*	13,1±0,7*

Примітки: * – розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником на першу добу ІМ ($p<0,05$).



виявлення аневризми (на 9,3%, $p=0,05$; 6,4%, $p=0,05$ та 11,5%, $p=0,05$) і тромбу ЛШ (на 6,2%, $p=0,05$; 3,2%, $p=0,05$ та 5,9%, $p=0,05$ відповідно). Ці дані свідчать про покращення систолічної функції ЛШ та трансформацію діастолічної дисфункції з порушеної релаксації у псевдонормальний тип. Відзначили відсутність істотної різниці у кількості випадків виявлення аневризми і тромбу ЛШ залежно від антикоагулянтного агента, який застосували для лікування хворих на ІМ. Можливо, поясненням цього факту є суттєві відмінності сироваткового рівня про- та антикоагулянтних факторів, агрегаційних властивостей тромбоцитів при порівнянні хворих, у яких сформувались аневризма та тромб ЛШ, і пацієнтів із неускладненим перебігом.

Висновки

У першу добу від початку гострого Q-інфаркту міокарда відзначили підвищення коагуляційних та агрегаційних властивостей сироватки крові, що зумовлює її високий тромбогенний потенціал, виявили дилатацію лівих камер серця, ексцентричний тип гіпертрофії міокарда, систолічну,

діастолічну дисфункцію ЛШ I типу, м'яку легенеvu гіпертензію та наявність феномена спонтанного контрастування ЛШ.

Встановили, що під впливом лікування відбувається зниження прокоагулянтної активності сироватки крові та активація фібринолітичних процесів, зниження активності імунзапальних реакцій, поліпшення функції ендотелію, що супроводжується покращенням систолічної функції ЛШ і трансформацією діастолічної дисфункції з порушеної релаксації у псевдонормальний тип.

Суттєвої різниці за кількістю випадків виявлення аневризми та тромбу ЛШ залежно від від антикоагулянтного агента, що застосували для лікування хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, не встановили.

Дослідження механізмів формування аневризми та тромбу у ЛШ у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда дадуть можливість установити оптимальну тактику лікування та розробити заходи профілактики цих загрозливих ускладнень Q-інфаркту міокарда.

Список літератури

1. Дзяк Г.В. Тип деградации фибронектина как новый дополнительный фактор риска тромботических и геморрагических осложнений острого инфаркта миокарда с зубцом Q / Г.В. Дзяк, Е.А. Коваль, А.П. Иванов, А.И. Шевцова // Серце і судини. – К. : ВІТ-А-ПЮЛ, 2007. – № 1(17). – С. 13–18.
2. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. Аналітико-статистичний посібник / [за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького]. – К., 2013. – 240 с.
3. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction 2013. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – e362-e425.
4. Halvorsen S., Huber K. The role of fibrinolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention // *Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 105. – P. 390–395.

References

1. Dzyak, G. V., Koval, E. A., Ivanov, A. P., Shevcova, A. I. (2007) Tip degradacii fibronektina kak novyj dopolnitel'nyj faktor

riska tromboticheskikh i gemorragicheskikh oslozhenij ostrogo infarkta miokarda s zubcom Q [Type of fibronectin degradation as new additional risk factor of thrombotic and hemorrhagic complications of acute Q-wave myocardial infarction]. *Sertse i sudyny*, 1(17), 13–18. [in Ukrainian].

2. Kovalenko, V. M., & Kornackii, V. M. (Eds) (2013) *Rehionalni medyko-sotsialni problemy khvorob systemy krovoobihu. Dynamika ta analiz. [Regional medical and social problems of cardiovascular system diseases. Dynamics and analysis]*. Kyiv. [in Ukrainian].
3. (2013) ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction 2013. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 127, e362-e425.
4. Halvorsen, S., & Huber, K. (2011) The role of fibrinolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Thromb. Haemost.*, 105, 390–395.

Відомості про авторів:

Сиволап В.Д., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет.

Кисельов С.М., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: skyselov@ukr.net.

Поступила в редакцію 11.09.2014 г.



УДК 616.831-005.1-036.1:577.15-042.2

Е. В. Баранова^{1,2}

Сравнительный анализ содержания матриксной металлопротеиназы-9 у больных в остром периоде различных типов мозговых инсультов

¹Запорожский государственный медицинский университет,²КУ «6 городская клиническая больница», г. Запорожье**Ключевые слова:** инсульт, матриксная металлопротеиназа-9.

С целью определения содержания протеолитического фермента ММП-9 обследовали 116 пациентов с мозговым ишемическим инфарктом, геморрагическим инсультом, ишемическим инсультом с геморрагической трансформацией, а также с дисциркуляторной энцефалопатией (группа сравнения). Провели клиничко-неврологическое, лабораторно-биохимическое исследования, дуплексное или триплексное сканирование сосудов головы и шеи, компьютерную томографию; для объективизации выраженности неврологического дефицита использовали шкалу NIHSS; концентрацию ММП-9 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Установили, что концентрация ММП-9 у больных геморрагическим инсультом и ишемическим инсультом с геморрагической трансформацией выше, чем у пациентов с ишемическим инсультом. У больных ишемическим инсультом, у которых ММП-9 ниже 50 нг/мл, геморрагическую трансформацию не отмечали независимо от тяжести состояния и объема очага поражения. Это может быть использовано в прогностическом плане для определения угрозы вторичных геморрагических осложнений.

Порівняльний аналіз вмісту матриксної металопротеїнази-9 у хворих у гострому періоді різних типів мозкових інсультів

К. В. Баранова

З метою визначення вмісту протеолітичного ферменту ММП-9 обстежили 116 пацієнтів із мозковим ішемічним інфарктом, геморагічним інсультом, ішемічним інсультом із геморагічною трансформацією, а також із дисциркуляторною енцефалопатією (група порівняння). Здійснили клініко-неврологічне, лабораторно-біохімічне дослідження, дуплексне чи триплексне сканування судин голови та ший, комп'ютерну томографію; для об'єктивізації виразності неврологічного дефіциту використовували шкалу NIHSS; концентрацію ММП-9 у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу. Встановили, що концентрація ММП-9 у хворих на геморагічний інсульт та ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією вища, ніж у пацієнтів з ішемічним інсультом. У хворих на ішемічний інсульт, у яких ММП-9 менше ніж 50 нг/мл, геморагічну трансформацію не відзначали незалежно від тяжкості стану й обсягу вогнища ураження. Це можна використовувати з прогностичною метою для визначення загрози вторинних геморагічних ускладнень.

Ключові слова: інсульт, матриксна металопротеїназа-9.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 32–35

Comparative analysis of content of the matrix metalloproteinase-9 in patients with acute cerebral strokes of different types

E. V. Baranova

Aim. It was conducted a comparative determination of matrix metalloproteinase-9 in 116 patients with ischemic cerebral infarction, hemorrhagic stroke, ischemic stroke with hemorrhagic transformation in patients with circulatory encephalopathy.

Methods and results. The study determined that the concentration of MMP-9 in patients with hemorrhagic stroke and ischemic stroke with hemorrhagic transformation is higher than in patients with ischemic stroke.

Conclusion. It was determined that in patients with ischemic stroke, in which MMP-9 is below 50 ng/ml, hemorrhagic transformation were not observed regardless of the severity of the condition and volume of the lesion.

Key words: stroke, matrix metalloproteinase-9.

Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 32–35

Цереброваскулярная патология занимает в структуре сосудистых заболеваний одно из ведущих мест, т. к. они являются одной из наиболее частых причин смертности и инвалидизации населения [3]. Так, за 2012 г. в Украине зарегистрировано более 111 000 пациентов, перенесших инсульт, что составляет 297,3 случая на 100 000 населения. Частота встречаемости ишемического инсульта (ИИ) в 3–4 раза превышала такую для геморрагического инсульта (ГИ).

В исследованиях последних лет установлено, что изменения концентрации некоторых биологических маркеров дают возможность повысить точность прогноза возникновения неблагоприятного исхода заболевания, а также вероятность возникновения осложнений, таких как геморрагические трансформации [9,13,14]. Идеальный биомаркер инсульта

должен соответствовать таким требованиям, как высокая чувствительность, специфичность, а также способность дифференцировать тип инсульта [1].

Ряд авторов отметили, что целесообразно использование у больных мозговым инсультом различных сочетаний более 50 биологических маркеров. Установлено, что совместное определение матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), протеина S100β, В-типа нейротрофического ростового фактора, фактора Виллебранда, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в первые 12 часов ИИ обладает высокой диагностической чувствительностью (91%) и специфичностью (97%) [11].

В исследованиях [8–10,12,15] установлено, что экспрессия ММП-9 происходит в течение первых суток от начала



мозгового инсульта, играет значимую роль в формировании ишемического очага повреждения, а также после формирования зоны некроза при инфаркте миокарда. Предполагается, что стремительное повышение уровня ММП-9 может ассоциироваться с высокой степенью риска наступления кардиоваскулярных событий, таких как острый Q-инфаркт миокарда, и позволяет прогнозировать геморрагическую трансформацию мозгового ишемического инсульта [2,6].

Цель работы

Определение содержания протеолитического фермента матриксной металлопротеиназы-9 у больных в остром периоде различных типов мозговых инсультов.

Пациенты и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 116 пациентов с первичными мозговыми инсультами (средний возраст – 62,29±0,89 года). У 84 из них диагностирован мозговой ИИ (65 – ишемический инсульт, 19 – ишемический инсульт с геморрагической трансформацией (ИИГТ)), у 32 больных – ГИ. Группу сравнения составили 15 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Больные или их родственники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Всем больным за период пребывания в стационаре проведено клинико-неврологическое, лабораторно-биохимическое обследования, дуплексное или триплексное сканирование сосудов головы и шеи, компьютерная томография головного мозга с целью определения характера и объема очага поражения. Для объективизации выраженности неврологического дефицита у больных использовали шкалу NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, США). Концентрацию ММП-9 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы BenderMedSystems (Австрия).

Результаты исследования статистически обрабатывали при помощи статистического пакета Statistica 6.0. Для сравнительного анализа двух независимых выборок использовали U-тест Манна – Уитни, для анализа двух взаимосвязанных совокупностей – T-критерий Вилкоксона. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Имуноферментные исследования (табл. 1) показали, что на первые сутки заболевания концентрация ММП-9 у больных ИИ, ГИ и ИИГТ достоверно повышалась на 59,3% ($p < 0,05$), 135,1% ($p < 0,05$), 175,1% ($p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы сравнения. Полученные результаты совпадают с данными других авторов, которые установили, что у больных в остром периоде атеротромботического ишемического инсульта концентрация сывороточной ММП-9 была достоверно выше, чем в группе контроля [6]. В то же время в доступной специализированной литературе недостаточно сведений об уровне ММП-9 при геморрагических инсультах.

Полученные результаты (табл. 1) показали: внутри-мозговое кровоизлияние сопровождается достоверным

повышением ММП-9 по сравнению с уровнем ММП-9 у пациентов с инфарктом мозга. Так, содержание ММП-9 в крови пациентов, у которых диагностирован ГИ, на первые сутки заболевания в 1,5 раза превышает аналогичный показатель в группе больных ИИ. Сочетание двух патологических процессов в ткани головного мозга (ишемия и кровоизлияние) при ИИГТ сопровождался еще более выраженной активацией ММП-9. Если сравнивать группы с ИИ и ИИГТ по данному показателю, то во второй группе он в 1,7 раз выше, чем в первой.

Под влиянием лечения на 7–10 сутки у больных ГИ отмечена тенденция к снижению концентрации ММП-9 на 29,5% ($p > 0,05$) (табл. 1). Аналогичную тенденцию установили М.Х. Шурдумова и Е.В. Константинова [4,6] на 7–10 сутки ишемического инсульта.

Таблица 1

Содержание матриксной металлопротеиназы-9 в крови больных в остром периоде ишемического, геморрагического инсультов и ишемического инсульта с геморрагической трансформацией

Характер инсульта	Матриксная металлопротеиназа-9, нг/мл	
	1 сутки	7–10 сутки
	M±m	M±m
Ишемический инсульт, n=65	78,88±4,57*	71,28±5,63*
Геморрагический инсульт, n=32	116,40±10,03**	82,09±7,61*
Ишемический инсульт с геморрагической трансформацией, n=19	136,25±11,16**	165,36±15,60**#
Группа сравнения, n=15	49,52±5,68*	

Примечания: n – количество исследований; * – отличия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к группе сравнения (ДЭ); * – отличия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к группе больных ишемическим инсультом; # – отличия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к первым суткам заболевания.

У больных ИИ мы не отметили достоверных изменений содержания ММП-9 в динамике заболевания. При ИИГТ в динамике течения заболевания содержание ММП-9 в сыворотке крови повышалось на 21,4% ($p < 0,05$). Сравнивая показатели ММП-9 в группах больных ИИ, ГИ и ИИГТ (табл. 1) отмечено, что при ГИ и ИИГТ ММП-9 достоверно выше, чем при ИИ ($p < 0,05$). Это согласуется с результатами исследований, проведенных зарубежными авторами [7]. В то же время между концентрацией ММП-9 у больных ГИ и ИИГТ достоверную разницу не отметили ($p > 0,05$).

При обследовании двух пациентов с высокими значениями ММП-9 сыворотки крови получены результаты, требующие уточнения. В обоих случаях имели место повторный инсульт и очень высокие значения ММП-9. У больного с рецидивом ИИ высокое содержание ММП-9 (253,6 нг/мл) на 7–10 сутки заболевания изменялось в сторону регрессии показателя (до 138,8 нг/мл). А у пациента, госпитализированного с ГИ после перенесенного инфаркта миокарда и ИИ, высокое значение ММП-9 в дебюте (147,6 нг/мл) зна-



чительно увеличивалось в динамике (до 278,6 нг/мл). Эти единичные случаи не позволяют говорить о существовании определенной закономерности, но показывают перспективность будущих исследований, связанных с изучением динамики ММП-9 у лиц с повторным мозговым инсультом.

Поскольку уровень ММП-9 в сыворотке крови меняется при сосудистых нарушениях, возникла необходимость установить пороговое значение ММП-9, которое в большинстве случаев сопровождается нарушениями мозгового кровотока. Отмечено, что большинство пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения имели значение ММП-9 выше 50 нг/мл. В таблице 2 представлена частота встречаемости значений ММП-9 ниже 50 нг/мл. Так, более 50% обследованных пациентов с ДЭ имели уровень ММП-9 ниже 50 нг/мл. С диагнозом ИИ у 30,8% больных значение ММП-9 не превышало 50 нг/мл. Из 32 человек, госпитализированных с ГИ, только в двух случаях значение ММП-9 не превышало 50 нг/мл (6,25%), остальные имели более высокий уровень ММП-9 в крови. Следует также отметить, что у 100% больных ИИГТ количественное содержание ММП-9 в крови показало очень высокие значения (значительно выше 50 нг/мл). Тяжесть течения заболевания, оцениваемая по шкале NIHSS, достоверно отличалась лишь между группами больных ИИ и ГИ: 9,13±0,44 балла и 11,81±0,61 балла соответственно ($p < 0,05$) и не отличалась между группами больных ИИ и

ИИГТ (9,13±0,44 балла и 10,89±1,11 балла соответственно, $p > 0,05$) и ГИ и ИИГТ (11,81±0,61 балла и 10,89±1,11 балла соответственно, $p > 0,05$).

Размеры очага поражения по данным компьютерной томографии у больных с ИИ с количественным содержанием ММП-9 ниже 50 нг/мл существенно варьировали. Так как ни у одного больного с уровнем ММП-9 ниже 50 нг/мл не диагностировали геморрагическую трансформацию, можно предположить, что при проведении тромболиза геморрагических осложнений не возникнет. Этот факт имеет значение при выборе тактики лечения пациентов с ишемическим характером очага поражения. У пациентов с ИИ целесообразно анализировать не только общеклинические лабораторные данные, тяжесть течения заболевания и объем очага поражения, но и оценивать уровни ММП-9 на 1–7–10 сутки заболевания, что позволит прогнозировать риск геморрагических осложнений.

Выводы

При различных типах мозговых инсультов достоверное повышение концентрации ММП-9 в сыворотке крови отмечено уже в первые часы от начала заболевания, что говорит о ранней активации провоспалительной системы.

У больных геморрагическим инсультом и ишемическим инсультом с геморрагической трансформацией концентрация ММП-9 в первые 12 часов от начала заболевания достоверно выше по сравнению с соответствующим показателем у пациентов с ишемическим инсультом. На 7–10 сутки геморрагического инсульта уровень ММП-9 снижался, а при ишемическом инсульте с геморрагической трансформацией – повышался. По всей вероятности, ишемия мозга способствует стабильно высокому содержанию ММП-9 в крови, а кровоизлияние является мощным стимулом для повышения его уровня в крови больных мозговыми инсультами.

У больных, у которых в первые 12 часов ишемического инсульта ММП-9 была ниже 50 нг/мл вне зависимости от тяжести состояния и объема очага поражения геморрагическую трансформацию не установили. Это может быть использовано в прогностическом плане для определения угрозы вторичных геморрагических осложнений, а также может быть одним из относительных противопоказаний для использования тромболиза.

Таблица 2

Количественно-процентное соотношение больных, у которых концентрация ММП-9 ниже 50 нг/мл

Характер инсульта	NIHSS у всех больных в группах, баллы	ММП-9 < 50 нг/мл	
		N	%
Ишемический инсульт, n=65	9,13±0,44	20	30,8
Геморрагический инсульт, n=32	11,81±0,61	2	6,25
Ишемический инсульт с геморрагической трансформацией, n=19	10,89±1,11	0	0
Группа сравнения, n=15	-	8	53,3

Примечания: n – количество исследований; N – количество больных, у которых концентрация ММП-9 ниже 50 нг/мл.

Список литературы

- Березин А.Е. Биологические маркеры кардиоваскулярного риска у пациентов, перенесших мозговой ишемический инсульт: прогностическая ценность С-реактивного протеина / А.Е. Березин, О.А. Лисовая // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – №5. – С. 97–102.
- Березин А.Е. Прогностический потенциал матриксной металлопротеиназы-3, матриксной металлопротеиназы-9 и мозгового натрийуретического пептида у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда / А.Е. Березин, Т.А. Самура // Український терапевтичний журнал. – 2012. – № 1. – С. 43–51.
- Волошин П.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П.В. Волошин, Т.С. Міщенко, Є.В. Лекомцева / Міжнародний неврологічний журнал. – 2006. – № 3(7). – С. 9–13.
- Константинова Е.В. Сравнительное изучение механизмов реализации ишемического повреждения у больных с инфарктом миокарда и с ишемическим атеротромботическим инсультом : автореферат дис. на соискание ученой степени д.мед.н. / Е.В. Константинова. – М., 2013. – 45 с.
- Мищенко Т.С. Осложнения восстановительного периода ишемического инсульта / Т.С. Мищенко // XV Международная конференция «Основные направления фармакотерапии в неврологии». – Судак, 2013.
- Шурдумова М.Х. Исследование иммунновоспалительных маркеров развития атеротромботического ишемического инсульта и механизмов реализации ишемического повреждения головного мозга : автореферат дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / М.Х. Шурдумова. – М., 2011. – 26 с.
- Castellanos M. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts



- hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke / M. Castellanos, R. Leira, J. Serena et al. // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 40–46.
8. Chang D.I. Activation systems for latent matrix metalloproteinase-2 are upregulated immediately after focal cerebral ischemia / D.I. Chang, N. Hosomi, J. Lucero et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2003. – Vol. 23. – № 12. – P. 1408–1419.
 9. Mori S. Differential expression of MMPs and TIMPs in moderate and severe heart failure in a transgenic model / S. Mori, G. Gibson, C.F. McTiernan // *J. Card. Fail.* – 2006. – Vol. 12. – P. 314–325.
 10. Park K.P. Plasma and brain matrix metalloproteinase-9 after acute focal cerebral ischemia in rats / K.P. Park, A. Rosell, C. Foerch et al. // *Stroke*. – 2009. – № 40(8). – P. 2836–2842.
 11. Reynolds M.A. Early biomarkers of stroke / M.A. Reynolds, H.J. Kirchick, J.R. Dahlen et al. // *Clin. Chem.* – 2003. – № 49. – P. 1733–1739.
 12. Romanic A.M. Matrix metalloproteinase expression in cardiac myocytes following myocardial infarction in the rabbit / A.M. Romanic, C.L. Burns-Kurtis, B. Gout et al. // *Life Sci.* – 2001. – Vol. 68. – P. 799–814.
 13. Silva G. Biomarkers in neurology / G. Silva, K. Furie // *Front. Neurol. Neurosci.* – 2009. – № 25. – P. 55–61.
 14. Thom T Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / T. Thom, N. Haase, W. Rosamond et al. // *Circulation*. – 2006. – № 113. – P. e85–151.
 15. Van den Borne S.W. Increased matrix metalloproteinase 8 and 9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction / S.W. Van den Borne, J.P. Cleutjens, R. Hanemaaijer et al. // *Cardiovasc. Pathol.* – 2009. – Vol. 18. – P. 37–43.
- References**
1. Berezin, A. E., & Lisovaya, O. A. (2011). Biologicheskie markery kardiovaskulyarnogo riska u pacientov, perenesikh mozgovoy ishemicheskij insul't: prognosticheskaya cennost' S-reaktivnogo proteina [Biological markers of cardiovascular risk in patients after cerebral ischemic stroke: predictive value of C-reactive protein]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5(13), 97–102. [in Ukrainain].
 2. Berezin, A. E., & Samura, T. A. (2012). Prognosticheskij potencial matriksnoj metalloproteinazy-3, matriksnoj metalloproteinazy-9 i mozgovogo natriyureticheskogo peptida u pacientov, perenesikh Q-infarct miokarda [Prognostic value of matrix metalloproteinase_3, matrix metalloproteinase-9 and brain natriuretic peptide in patients after Q-wave myocardial infarction]. *Ukrainskyi terapevtychnij zhurnal*, 1, 43–51. [in Ukrainain].
 3. Voloshyn, P. V., Mishchenko, T. S., Lekomtseva, Ye. V. (2006). Analiz poshyrenosti ta zakhvoriuvanosti na nervovi khvoroby v Ukraini [Analysis of the prevalence and incidence of nervous diseases in Ukraine]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*, 3(7), 9–13. [in Ukrainain].
 4. Konstantinova, E. V. (2013) *Sravnitel'noe izuchenie mekhanizmov realizacii ishemicheskogo povrezhdeniya u bol'nykh s infarctom miokarda i s ishemicheskim aterotromboticheskim insul'tom* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [A comparative study of implementation mechanisms of ischemic injury in patients with myocardial infarction and ischemic atherothrombotic stroke. Dr. med. sci. diss. Dr. med. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].
 5. Mishchenko, T. S. (2013) *Oslozhneniya vosstanovitel'nogo perioda ishemicheskogo insul'ta* [Oslozhneniya vosstanovitel'nogo perioda ishemicheskogo insul'ta [Complications of recovery period of ischemic stroke]. *Osnovnye napravleniya farmakoterapii v nevrologii*; Proceedings of the 15th International Conference. Sudak. [in Russian].
 6. Shurdumova, M. Kh. (2011). *Issledovanie immunnovospalitel'nykh markerov razvitiya aterotromboticheskogo ishemicheskogo insul'ta i mekhanizmov realizacii ishemicheskogo povrezhdeniya golovnogogo mozga* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Investigation immunoinflammatory markers of atherothrombotic ischemic stroke and implementation mechanisms of ischemic brain damage. Dr. med. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].
 7. Castellanos, M., Leira, R., Serena, J., Pumar, J. M., Lizasoain, I., Castillo, J., & Dávalos, A. (2003). Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*, 34, 40–46. doi: 10.1161/01.STR.0000046764.57344.31.
 8. Chang, D. I., Hosomi, N., Lucero, J., Heo, J. H., Abumiya, T., Mazar, A.P., & del Zoppo, G. J. (2003). Activation systems for latent matrix metalloproteinase-2 are upregulated immediately after focal cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 12(23), 1408–1419. doi: 10.1097/01.WCB.0000091765.61714.30.
 9. Mori, S., Gibson, G., & McTiernan, C. F. (2006). Differential expression of MMPs and TIMPs in moderate and severe heart failure in a transgenic model. *J. Card. Fail.*, 12, 314–325. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.01.009.
 10. Park, K. P., Rosell, A., Foerch, C., Xing, C., Kim, W. J., Lee, S., et al. (2009). Plasma and brain matrix metalloproteinase-9 after acute focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*, 40(8), 2836–2842. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.554824.
 11. Reynolds, M. A., Kirchick, H. J., Dahlen, J. R., Anderberg, J. M., McPherson, P. H., Nakamura, K. K., et al. (2003). Early biomarkers of stroke. *Clinical Chemistry*, 49, 1733–1739.
 12. Romanic, A. M., Burns-Kurtis, C. L., Gout, B., Berrebi-Bertrand, I., & Ohlstein, E. H. (2001). Matrix metalloproteinase expression in cardiac myocytes following myocardial infarction in the rabbit. *Life Sciences*, 68, 799–814. doi: 10.1016/S0024-3205(00)00982-6.
 13. Silva, G., & Furie, K. (2009). Biomarkers in neurology. *Front. Neurol. Neurosci.*, 25, 55–61.
 14. Thom, T., Haase, N., Rosamond, W., et al. (2006). Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 113, 85–151. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600.
 15. Van den Borne, S. W., Cleutjens, J. P., Hanemaaijer, R., Creemers, E. E., Smits, J. F., Daemen, M. J., & Blankesteijn, W. M. (2009). Increased matrix metalloproteinase 8 and 9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction. *Cardiovascular Pathology*, 18, 37–43. doi: 10.1016/j.carpath.2007.12.012.

Сведения об авторе:

Баранова Е.В., заочный аспирант каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, врач-невролог КУ «6 городская клиническая больница», E-mail: bkvn86@i.ua.

Поступила в редакцию 21.07.2014 г.



УДК 615.214.015.4:616.831-005-036.1-092.9

С. А. Моргунова

Нейропротективное действие нейротрофического церебропротектора Цереброкурин в условиях моделирования острого нарушения мозгового кровообращения

*Запорожский государственный медицинский университет***Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, нейропротекция, нейропептид, Цереброкурин.

Высокая частота нарушений мозгового кровообращения обуславливает актуальность дополнительного изучения патогенетических механизмов развития церебральной ишемии, а также дальнейшего поиска и изучения высокоэффективных церебропротекторов. С целью получения сравнительной оценки безопасности и нейропротективного действия препарата Цереброкурин изучена зависимость эффекта от путей его введения. Результаты исследования показали преимущество интратекального способа введения препарата над внутривентральным. Полученный эффект выражался в повышении выживаемости животных, уменьшении проявлений митохондриальной дисфункции, торможении оксидативного стресса, активации антиоксидантной системы в головном мозге крыс. Результаты свидетельствуют об эффективности интратекального способа введения препарата Цереброкурин в условиях острого нарушения мозгового кровообращения.

Нейропротективна дія нейротрофічного церебропротектора Цереброкурин в умовах моделювання гострого порушення мозкового кровообігу

С. А. Моргунова

Висока частота порушень мозкового кровообігу обґрунтовує актуальність додаткового вивчення патогенетичних механізмів розвитку церебральної ішемії, а також подальшого пошуку і вивчення високоефективних церебропротекторів. З метою порівняльного оцінювання безпеки і нейропротективної дії препарату Цереброкурин вивчили залежність ефекту від шляхів його введення. Результати дослідження показали перевагу інтратекального способу введення препарату над внутрішньоочеревинним. Цей ефект виявлявся у підвищенні виживаності тварин, зменшенні проявів митохондріальної дисфункції, гальмуванні оксидативного стресу, активації антиоксидантної системи в головному мозку щурів. Результати свідчать про ефективність інтратекального способу введення препарату Цереброкурин в умовах гострого порушення мозкового кровообігу.

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, нейропротекція, нейропептид, Цереброкурин.
Запорізький медичний журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 36–40

Neuroprotection neurotrophic cerebroprotector Cerebrocurin in terms of modeling acute stroke

S. A. Morguntsova

Aim. The high frequency of cerebral blood flow causes the relevance of further study pathogenic mechanisms of cerebral ischemia and the search and study of highly cerebroprotector. In order to obtain comparative evaluation of the safety and neuroprotective effect of the drug Cerebrocurin the dependence of the effect on the ways of administration.

Methods and results. Results of the study revealed the advantage of intrathecal route of administration before the intraperitoneal. The effect is manifested in increased survival of animals, decrease the manifestations of mitochondrial dysfunction, oxidative stress inhibition, activation of the antioxidant system in rat brain.

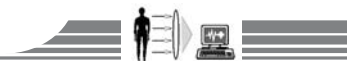
Conclusion. The obtained results show the effectiveness of the intrathecal route of administration Cerebrocurin in the context of an acute cerebrovascular accident.

Key words: Stroke, Neuroprotection, Neurotropheptides, Cerebrocurin.
Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 36–40

Отмеченный в последние годы рост распространенности сосудистых заболеваний обусловил увеличение частоты острых нарушений мозгового кровообращения. По данным международных исследований, среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга. Соотношение ишемического и геморрагического инсультов составляет в среднем 5,0–5,5:1 [1,2]. Эти обстоятельства определяют особую актуальность дальнейшего поиска высокоэффективных церебропротекторов, а также дополнительного изучения патогенетических механизмов развития церебральной ишемии [2,4].

В последнее время ведется активный поиск высокоэффективных нейропротекторов среди нейропептидов. Открытие нейротрофических пептидных факторов привело к формированию новой стратегии фармакотерапии нейродеге-

неративных заболеваний – пептидергической, или нейротрофической [2,4]. В клинике появился новый нейропептидный препарат – Цереброкурин, который содержит свободные аминокислоты, нейропептиды и низкомолекулярные продукты контролируемого протеолиза низкомолекулярных белков и пептидов эмбрионов крупного рогатого скота. Механизм действия и точки приложения Цереброкурина принципиально отличаются от других препаратов нейропептидной природы. Цереброкурин содержит пептиды, несущие программу анализа состояния и строительства ЦНС. Таким образом, конечный эффект различается из-за качественно отличного механизма действия. Вместе с тем, Цереброкурин увеличивает аффинность связывания BDNF с его рецепторами [2]. В экспериментальных исследованиях обнаружена способность Цереброкурина предотвращать



гиперактивацию микроглии и снижать продукцию ИЛ-1 α и других провоспалительных цитокинов, что отражает влияние препарата на выраженность местной воспалительной реакции и процессов оксидативного стресса в ишемизированной зоне мозга [3].

Некоторые исследователи показали, что внутривенное и, тем более, внутримышечное введение нейропептидов снижает их терапевтическое действие за счет деструктивного действия ферментов, нарушения механизмов молекулярного транспорта, защитной функции гематоэнцефалического барьера [2,6]. Потребности клиники диктуют необходимость максимально быстрой доставки лечебных доз препаратов в пораженные участки мозга [2,6,10]. Разработанная в Институте нейрохирургии АМН Украины система дозируемого введения препаратов (PUMP-система) в спинномозговое пространство фармакологических эквивалентов (интратекальное введение с помощью имплантационного насоса) способна решить эту проблему. Для утверждения нового пути введения Цереброкурина необходимо провести сравнительную оценку нейропротективной активности при интратекальном и внутрибрюшинном путях введения, а также установить отсутствие аллергизирующего и местно-раздражающего действия.

Цель работы

Провести сравнительную оценку безопасности и нейропротективного действия препарата Цереброкурин при интратекальном и внутрибрюшинном путях введения по влиянию на процессы митохондриальной дисфункции, энергетический метаболизм, оксидативный стресс в головном мозге.

Материалы и методы исследования

Экспериментальная часть проведена на монгольских песчанках (*Meriones unculatus*) массой 70–90 г. Карантин для всех животных составлял 14 дней. Животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, разделены на группы с помощью метода рандомизации. Клетки с животными помещены в отдельные комнаты. Световой режим: 12 ч – свет, 12 ч – темнота. Температура воздуха – в пределах 19–25°C, относительная влажность – 50–70%. Установлен режим проветривания, обеспечивающий около 15 объемов помещения в час. Животных помещали в клетки (400×320×160 мм) по 6 особей в каждой. Рацион питания – зерно, хлеб, корнеплоды. Нарушение мозгового кровообращения вызывали необратимой односторонней перевязкой сонной артерии. Операцию проводили под этаминал-натриевым (40 мг/кг) наркозом [5].

В работе использовали Цереброкурин производства ООО «НИР», г. Киев, Украина (2 мл раствора для инъекций). Препарат вводили сразу после выхода животных из наркоза внутрибрюшинно 1 раз в сутки в течение 4 дней в дозе 0,001 мл/100г (контрольная группа). Опытной группе цереброкурин вводили интратекально 1 раз в сутки в течение 4 дней в дозе 0,0005 мл/100 г.

После выхода животных из наркоза определяли развитие неврологического дефицита по шкале stroke-index С. Р. McGrow. Тяжесть состояния определяли по сумме баллов: до 3 баллов – легкая, 3–7 баллов – средняя, от 7 баллов и выше – тяжелая

степень. Отмечали парезы, параличи конечностей, тремор, манежные движения, птоз, положение на боку, подвижность, как проявление неврологического дефицита рассматривали удержание крыс на вращающемся стержне диаметром 15 см (скорость 3 об/мин). Животных тестировали ежедневно, выставляя сумму баллов. На 4 сутки животных выводились из эксперимента под этаминал-натриевым наркозом путем декапитации [5].

Выделенное ишемизированное полушарие головного мозга тщательно промывали охлажденным 0,9% раствором КС1 (4°C), измельчали и гомогенизировали в 10-кратном объеме среды: сахарозы – 250 мМ; трисНС1-буфера – 20мМ, ЭДТА – 1 мМ (рН 7,4) [5]. Для выделения митохондрий гомогенат центрифугировали 7 мин при 700 г (4°C). Затем супернатант центрифугировали повторно 15 мин при 11 000 г (4°C). Митохондрии суспендировали в небольшом объеме среды выделения, не содержащей ЭДТА, и хранили на льду. Образование поры регистрировали спектрофотометрически при 540 нм (A_{540}). Открытие митохондриальной поры инициировали путем добавления в суспензию митохондрий избытка глутамата и кальция [8,9].

Для оценки биоэнергетических процессов в гомогенате головного мозга хроматографически определяли АТФ, АДФ, АМФ, интермедиаты энергетического обмена – малат, пирuvat, лактат и активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [5]. Интенсивность оксидативного стресса и состояние антиоксидантной системы головного мозга определяли по содержанию маркеров окислительной модификации белка (ОМБ) – альдегидфенилгидразонов (АФГ) и карбоксилфенилгидразонов (КФГ), а также по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы (ГПР) [5–7,10]. Об ишемическом повреждении тканей головного мозга судили по гиперферментемии ВВ-КФК [5].

Анализ нормальности распределения оценивали по критериям Колмогорова – Смирнова (D) и Lilliefors, а также Shapiro-Wilk (W). В качестве критериев согласия оценивали величину асимметрии и эксцесса распределения данных. Когда невозможно было отбросить нулевую гипотезу о статистически значимых различиях распределения переменных от нормального, использовали непараметрические методы анализа данных, в других случаях – параметрические. Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки репрезентативности выборочного среднего значения. Результаты обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., № АХХR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Перевязка общей сонной артерии вызывала тяжелые неврологические изменения у животных (параличи, парезы, птоз) с максимальным проявлением на 4 сутки. Так, в группе нелеченных животных средний балл по шкале С.Р. McGrow составлял 18,3 балла, что соответствует тяжелой степени неврологической симптоматики (табл. 1).

Влияние Цереброкурина на выживаемость и развитие неврологического дефицита животных в различные сроки после ОНМК

Группа животных	Количество крыс с тяжелой симптоматикой, %		Средний балл по шкале С.Р. McGrow		Количество выживших животных, 4 сутки, %
	1 сутки	4 сутки	1 сутки	4 сутки	
Интактные животные	0	0	0	0	100
Животные с ОНМК	70	100	7,3±2,52	18,3±2,33	30
Животные с ОНМК + Цереброкурин, и/т	10*	30*	2,8±0,18*	4,8±0,28*	100*
Животные с ОНМК + Цереброкурин, в/б	30	50*	3,1±0,47*	6,2±1,07*	80*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю.

На 4 сутки в контрольной группе выжило 30% животных. Введение животным с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) Цереброкурина оказывало выраженный нейропротективный эффект. Наиболее выраженное действие было в группе с интратекальным введением препарата. Так, на 4 сутки эксперимента средний балл составлял 4,8 (в группе, получавшей препарат в/б, – 6,2 балла). Выживаемость в группе животных с ОНМК, получавшей Цереброкурин интратекально, на 4 сутки составляла 100%, а в группе, получавшей Цереброкурин внутривенно, – 80%.

Проведенные исследования показали, что курсовое назначение Цереброкурина при интратекальном введении приводило к нормализации энергетического обмена, дефицит которого отмечен в группе животных с ОНМК. Так, на 4 сутки в группах, получавших Цереброкурин, восстанавливалась продукция энергии, о чем свидетельствовало повышение АТФ и АДФ, а также снижение уровня АМФ по сравнению с группой нелеченных животных. В группах животных, получавших Цереброкурин, значительно снижалась скорость открытия митохондриальной поры, что свидетельствует об уменьшении митохондриальной дисфункции. Эффективность Цереброкурина, вводимого интратекально, была выше, чем при внутривенном введении (табл. 2).

Назначение Цереброкурина значительно интенсифици-

рует окислительные реакции образования АТФ, снижая непродуктивный анаэробный гликолиз и уменьшая проявления лактат-ацидоза (табл. 3). В группах, получавших Цереброкурин, отмечено значительное повышение уровня малата, пирувата и активности СДГ на фоне снижения содержания лактата. Подобное энерготропное действие Цереброкурина объясняется его позитивным влиянием на процессы митохондриальной дисфункции в условиях ОНМК. Установлена способность Цереброкурина тормозить открытие митохондриальной поры на 4 сутки модельной патологии (табл. 2). По этому показателю наиболее эффективным было интратекальное введение препарата.

Способность Цереброкурина тормозить открытие митохондриальной поры, по нашему мнению, является ключевым моментом в механизме его действия. По нашим результатам, а также по данным специализированной литературы, развитие митохондриальной дисфункции приводит к нарушению обратного захвата медиаторов, ионного транспорта, генерации и проведения импульса, синтеза белка de novo, процессов трансляции и транскрипции, активизации «паразитных» энергопродуцирующих реакций. Это приводит к существенной убыли энергетических запасов нейрональной клетки и ее гибели. В точных биохимических исследованиях установлено, что нарушение кислородного режима тканей,

Таблица 2

Влияние Цереброкурина при интратекальном способе введения на продукцию энергии в головном мозге животных с ОНМК на 4 сутки эксперимента

Группы животных	АТФ, мкм/г	АДФ, мкм/г	АМФ, мкм/г	Скорость открытия митохондриальной поры
Интактные животные	2,95±0,05	0,47±0,01	0,13±0,02	11,8±1,21
Животные с ОНМК(контроль)	1,12±0,08	0,21±0,01	0,21±0,01	52,6±2,11
Животные с ОНМК + Цереброкурин, и/т	2,81±0,01*	0,40±0,01*	0,14±0,03*	18,7±1,22*
Животные с ОНМК + Цереброкурин, в/б	2,31±0,02*	0,37±0,09*	0,14±0,03*	26,6±1,18*

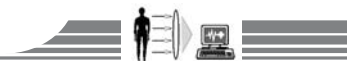
Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе.

Таблица 3

Влияние Цереброкурина при интратекальном введении на интермедиаы энергетического обмена в головном мозге животных с ОНМК на 4 сутки эксперимента

Группы животных	Пируват, мкм/г	Лактат, мкм/г	Малат, мкм/г	СДГ, мкм/мг/мин
Интактные животные	0,47±0,01	2,32±0,06	0,42±0,02	7,44±0,10
Животные с ОНМК (контроль)	0,20±0,01	8,52±0,11	0,15±0,05	2,88±0,17
Животные с ОНМК + Цереброкурин, и/т	0,41±0,02*	3,42±0,11*	0,48±0,06*	8,10±0,12*
Животные с ОНМК + Цереброкурин, в/б	0,36±0,004*	4,11±0,14*	0,36±0,04*	6,87±0,15*

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе.



гиперпродукция эксайтотоксичных аминокислот, снижение «нормальной» аккумуляции Ca^{2+} митохондриями, повреждение мембраны митохондрий АФК усиливает открытие пор и высвобождение апоптогенных белков из поврежденных митохондрий и инициирует митоптоз [2,3]. Большая эффективность интратекального введения может быть объяснена непосредственным влиянием составляющих лекарственный комплекс Цереброкурина на клеточные и субклеточные воспринимающие сайты.

Введение животным с ОНМК Цереброкурина оказывало ингибирующее действие в отношении различных звеньев оксидативного стресса. Так, в группах, получивших Цереброкурин, отмечено значительное снижение маркеров ОМБ – АФГ и КФГ в головном мозге (табл. 4).

Таблица 4

Влияние Цереброкурина при интратекальном способе введения на показатели окислительной модификации белков в мозге животных и активность ВВ-КФК в сыворотке крови на 4 сутки ОНМК

Показатель	Продукты ОМБ, у.е./г белка		ВВ-КФК, мМол/л/ч
	АФГ, 270 нм	КФГ, 363 нм	
Группы животных			
Интактные животные	0,83±0,04	0,56±0,02	0,037±0,001
Животные с ОНМК (контроль)	6,77±0,3	4,93±0,1	0,132±0,001
Животные с ОНМК + Цереброкурин, и/т	2,88±0,23*	1,57±0,08*	0,040±0,001*
Животные с ОНМК + Цереброкурин, в/б	3,51±0,1*	2,32±0,09*	0,060±0,001*

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Установлено также позитивное влияние курсового назначения Цереброкурина на показатели антиоксидантной системы головного мозга в условиях ОНМК (табл. 5).

Таблица 5

Влияние Цереброкурина при интрацеребральном способе введения на показатели антиоксидантной системы в мозге животных на 4 сутки ОНМК

Группа животных	СОД, у.е./мг белка/мин	Каталаза, мкат/мг белка/мин	ГПР, мкмоль/мг белка/мин
Интактные животные	283,4±11,6	7,91±0,71	78,4±4,8
Животные с ОНМК (контроль)	108,6±6,21	2,44±0,32	32,7±0,12
Животные с ОНМК + Цереброкурин, и/т	277,5±4,72*	6,30±0,51*	61,6±0,11*
Животные с ОНМК + Цереброкурин, в/б	201,6±4,21*	5,45±0,32*	54,0±0,21*

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Так, в головном мозге животных, получивших Цереброкурин, показатели СОД, каталазы и ГПР были значительно выше, чем в группе нелеченных животных.

Сравнительная оценка антиоксидантного действия двух способов введения Цереброкурина показала преимущество интратекального способа введения препарата. Введение Цереброкурина предлагаемым способом значительно снижало гиперферментемию церебрального изоэнзима креатинфосфокиназы (ВВ-КФК) – маркера повреждения мозговой ткани.

Выводы

Курсовое назначение Цереброкурина в течение 4 суток интратекально (0,0005 мл/100 г) животным с ОНМК приводило к значительному уменьшению проявлений митохондриальной дисфункции. Это проявлялось в торможении открытия митохондриальной поры, восстановлении окислительной продукции энергии; по активности СДГ (на 38,5%) и степени ишемического повреждения митохондрий (на 30%) было более эффективным, чем внутрибрюшинное введение препарата в более высокой дозе (0,001 мл/100 г).

Курсовое назначение Цереброкурина в течение 4 суток интратекально (0,0005 мл/100 г) животным с ОНМК приводило к снижению летальности, уменьшению количества животных с тяжелой неврологической симптоматикой; по степени снижения неврологических нарушений (в баллах по шкале С. Р. McGrow) на 1 и 4 сутки наблюдения предлагаемый способ был эффективнее внутрибрюшинного введения препарата в более высокой дозе (0,001 мл/100 г).

Интрацеребральное введение Цереброкурина экспериментальным животным с ОНМК приводило к торможению оксидативного стресса и активации антиоксидантной системы в головном мозге; по таким показателям, как повышение активности СОД (на 38,5%) и снижение КФГ (на 32%) предлагаемый способ был эффективнее внутрибрюшинного введения препарата в более высокой дозе (0,001 мл/100 г).

Интрацеребральное введение Цереброкурина экспериментальным животным с ОНМК приводило к значительному уменьшению гиперферментемии ВВ-КФК – маркера ишемического повреждения нейронов; по степени снижения этого показателя (на 33%) предлагаемый способ эффективнее внутрибрюшинного введения препарата в более высокой дозе (0,001 мл/100 г).

Список литературы

- Беленичев И.Ф. Доклиническое изучение специфической активности эндотелиопротективных препаратов : метод. рекомендации ГЭЦ МЗ Украины / И.Ф. Беленичев, И.С. Чекман, Е.А. Нагорная. – К. : [б. в.], 2014. – 60 с.
- Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесник [и др.]. – Донецк : Издатель Заславский, 2009. – 262 с.
- Антиоксиданты: клинико-фармакологические аспекты / И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, Н.А. Горчакова и др. // Украинський медичний часопис. – 2014. – № 1. – С. 22–28.
- Механизмы развития когнитивного дефицита под действием кислородных радикалов в условиях стресса / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, Е.Л. Левицкий и др. // Современные проблемы токсикологии. – 2006. – № 3. – С. 8–12.
- Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов : метод. рекомендации ГФЦ МОЗ Украины / И.С. Чекман, Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев и др. – К. : [б. в.], 2010. – 81 с.
- Антиоксиданты как нейропротекторы при ишемическом инсульте / О.В. Поварова, Е.И. Каленикова, Е.И. Городецкая и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66. – № 3. – С. 69–73.
- Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. М.И. Прохоровой. – Л. : Изд-во Ленинградского университета, 1982. – 272 с.
- Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств / А.В. Стефанов. – К. : Авиценна, 2002. – 568 с.



9. The thiol-disulfide balance and the nitric oxide system in the brain tissue of rats subjected to experimental acute impairment of cerebral blood flow: The therapeutic effects of nootropic drugs / I.F. Belenichev, S.V. Gorbacheva, A.V. Demchenko, N.V. Bukhtiyarova // *Neurochemical Journal*. – 2014. – Vol. 8. – № 1. – P. 24–27.
10. Scott B. Oxidative stress, oxidants and antioxidants / B. Scott, O. Auroma // *Exp. Physiol.* – 1999. – Vol. 8. – № 6. – P. 291–295.

References

1. Belenichev, I. F., Chekman, I. S., & Nagornaya N. A. (2014). *Doklinicheskie izucheniya specificheskoy aktivnosti endotelioprotektivnykh preparatov: metodicheskie rekomendatsii GE C MZ Ukrainy* [Preclinical studying of specific activity endotelioprotektivnykh of preparations: method. recommendations of GETs MZ of Ukraine]. Kyiv. [in Ukrainian].
2. Belenichev, I. F., Chernij, V. I., Kolesnyk, Yu. M., Pavlov, S. V., Andronova, I. A., & Abramov, A. V. (2009). *Ratsional'naya nejroproteksiya* [Rational neuroprotection], Doneck: Izdatel' Zaslavskij. [in Ukrainian].
3. Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Gorchakova, N. A., Kucherenko, L. I., Bukhtiyarova, N. V., & Pogotova, G. A. (2014). Antioksidanty: kliniko-farmakologicheskie aspekty [Antioxidants: clinical and pharmacological aspects]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 1, 22–28. [in Ukrainian].
4. Gubskij, U., Belenichev, I., Levickij, E., Pavlov, S., & Gorushko, A. (2006). Mekhanizmy razvitiya kognitivnogo deficita pod dejstviem kislородnykh radikalov v usloviyakh stressa [Mechanisms of development cognitive deficiency under action oxygen radicals in conditions of stress]. *Sovremennye problemy toksikologii*, 3, 8–12. [in Ukrainian].
5. Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Gubskij, Yu. I., Gromov, L. A., Kolesnik, Yu. M., & Bukhtiyarova, N. V. (2010). *Doklinicheskie izucheniya specificheskoy aktivnosti potencial'nykh nejroprotektivnykh preparatov: metodicheskie rekomendatsii GFC MZ Ukrainy* [Preclinical study of the specific activity of potential neuroprotective drugs: method. recommendations of GFTs MZ of Ukraine]. Kyiv. [in Ukrainian].
6. Povarova, O. V., Kalenikova, E. I., Gorodeckaya, E. I., & Medvedev, O. S. (2003). Antioksidanty kak nejroprotektory pri ishemičeskom insul'te [Antioxidants as neuroprotectors against acute ischemic stroke]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 66(3), 69–73. [in Russian].
7. Prohorova, M. I. (Ed.). (1982). *Sovremennye metody biokhimičeskikh issledovanij (lipidnyj i energetičeskij obmen)* [Modern methods of biochemical tests (lipid and energy metabolism)]. Leningrad: Izd-vo Leningradskogo universiteta. [in Russian].
8. Stefanov, A. V. (2002). *Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv* [Preclinical studies of drugs] Kyiv: Avicenna. [in Ukrainian].
9. Belenichev, I. F., Gorbacheva, S. V., Demchenko, A. V., & Bukhtiyarova N. V. (2014). The thiol-disulfide balance and the nitric oxide system in the brain tissue of rats subjected to experimental acute impairment of cerebral blood flow: The therapeutic effects of nootropic drugs. *Neurochemical Journal*, 8(1), 24–27. doi: 10.1134/S181971241401005X.
10. Scott, B. & Auroma, O. (1999). Oxidative stress, oxidants and antioxidants. *Exp. Physiol.* 8(6), 291–295.

Сведения об авторе:

Моргунцова С.А., к. биол. н., доцент каф. фармакологии и медицинской рецептуры, начальник учебного отдела, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: morguntsovaodonovskaya@mail.ru.

Поступила в редакцию 12.09.2014 г.



УДК 615.21/281: 546.3:547.477.1

В. В. Годован, М. В. Матюшкіна, Р. С. Вастьянов

Ноотропні ефекти різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станатів)

Одеський національний медичний університет

Ключові слова: метали, пам'ять, навчання, ноотропні засоби.

З метою дослідження ноотропних ефектів нових координаційних сполук – різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станатів) – у 256 щурів вивчили особливості процесів формування умовного рефлексу, а також проявів коротко- і довгострокової пам'яті під їхнім впливом. Дослідження здійснили з використанням патофізіологічних і фармакологічних методів. Виявили, що станати впливають на формування умовного рефлексу активного уникнення, а також на вираженість мнестичних функцій. Гермацит і геркоцит мають позитивні ноотропні ефекти, які проявляються при введенні препаратів у малих дозах, а також характеризуються полегшенням процесу формування умовного рефлексу й покращенням коротко- і довгострокової пам'яті. Станмациту і станкоциту властиві ноотропні ефекти, які мають залежний від дози характер і проявляються переважно ноотропними ефектами в мінімальних дозах та амнестичними ефектами в дозах від 1/40 ЛД₅₀. Це свідчить, що для станатів характерною є ноотропна активність.

Ноотропные эффекты разнометалльных (Mg, Co) бисцитратогерманатов (станатов)

В. В. Годован, М. В. Матюшкина, Р. С. Вастьянов

С целью исследования ноотропных эффектов новых координационных соединений – разнометалльных (Mg, Co) бисцитратогерманатов (станатов) – у 256 крыс изучены особенности процессов формирования условного рефлекса, а также проявлений кратко- и долговременной памяти под их влиянием. Исследование провели с использованием патофизиологических и фармакологических методов. Установили, что станаты влияют на выработку условного рефлекса активного избегания, а также на выраженность мнестических функций. Гермацит и геркоцит вызывают положительные ноотропные эффекты, которые проявляются при введении препаратов в малой дозе, а также характеризуются облегчением процесса формирования условного рефлекса и улучшением кратко- и долговременной памяти. Станмациту и станкоциту присущи ноотропные эффекты, которые имеют зависимый от дозы характер и проявляются преимущественно ноотропными эффектами в минимальных дозах и амнестическими эффектами в дозах от 1/40 ЛД₅₀. Это свидетельствует, что станаты характеризуются ноотропной активностью.

Ключевые слова: металлы, память, обучение, ноотропные средства.*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 41–46***Nootropic effects of bis(citrato)germanates (stannates) with different metals (Mg, Co) in their structure**

V. V. Godovan, M. V. Matyushkina, R. S. Vastyanov

Aim. Nootropic effects of bis(citrato)germanates (stannates) with different metals (Mg, Co) have been investigated in this article. With this aim the peculiarities of conditioned reflex formation as well as short- and long-term memory manifestations under the influence of the investigated coordinative compounds have been studied for 256 rats with the help of pathophysiological and pharmacological methods.

Methods and results. It has been shown that stannates influence on the development of active avoidance conditioned reflex as well as on the manifestations of mnesic functions. It has been found that germacit and gercocit induce positive nootropic effects that occur in case of low dose drugs administration and are characterized by relief of conditioned reflex formation and by short- and long-term memory improvement at the same time.

Conclusion. Stanmacit and stancocit also have nootropic effects that dependent on dose and are characterized by nootropic effect during administration in low doses and by amnestic effect at doses starting from 1/40 LD₅₀. This indicates that stannates show nootropic activity.

Key words: Metals, Active Escape, Conditioned-reflexory Activity, Memory, Learning, Nootropic Agents.*Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 41–46*

Останніми роками особливу увагу приділяють дослідженню координаційних сполук германію, вивченню їхніх нейротропних властивостей [1,2]. Фахівці кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І.І. Мечникова синтезували нові координаційні сполуки – різнометальні (Mg, Co) бісцитратогерманати (станати). Вибір складових зумовлений їхньою фармакологічною активністю [3,4]. Дослідження гострої токсичності цих сполук показало, що бісцитратогерманат і бісцитратостанат магнію є майже нетоксичними сполуками, а бісцитратогерманат і бісцитратостанат кобальту – малотоксичними. Протягом попередніх досліджень уже вивчали окремі нейротропні ефекти цих різнометальних координаційних сполук [1,5].

У цьому аспекті нашу увагу привернула модель умовної реакції активного уникнення (УРАУ), що є однією з найзручніших експериментальних моделей для тестування

нейротропних ефектів психотропних сполук. Ця модель дає змогу визначити сам факт і ступінь впливу потенційних психотропних сполук на формування умовно-рефлекторної реакції організму на дію шкідливого стимулу, ступінь впливу цих речовин на процеси навчання і пам'ять. Крім того, можна вивчити вплив кожної з біологічно активних речовин (БАР) на короткострокову та довгострокову пам'ять [6].

Враховуючи фундаментальні фізіологічні механізми забезпечення умовно-рефлекторної діяльності, можна дослідити вплив стрес-протекторних і адаптогенних ефектів синтезованих БАР в умовах цієї моделі, оскільки одним із варіантів адаптогенної дії психотропних речовин є активація стрес-протекторних систем, механізм реалізації яких пояснюється полегшенням процесу навчання. Зазвичай такий ефект виявляють, якщо сполуки застосовують у малих дозах [7].

© В. В. Годован, М. В. Матюшкіна, Р. С. Вастьянов, 2014



Важливо уявляти протилежний механізм можливих впливів БАР – формування стану нечутливості шляхом активації стрес-захисних механізмів, що проявляється погіршенням формування умовно-рефлекторної діяльності і пригніченням мнестичних процесів. Такий стан, як правило, розвивається, якщо психотропні засоби використовують у великих дозах. У такому випадку можемо виявити (додаково до ноотропного) ще і транквілізуючий ефект, який спостерігають при посиленні ГАМК-опосередкованої нейротрансмісії.

Мета роботи

Порівняльне оцінювання ноотропних ефектів координаційних сполук, кожна з яких містить два метали (германій + магній, олово + магній, германій + кобальт, олово + кобальт) і лимонну кислоту. Критеріями ноотропної активності обирали особливості процесів навчання, а також рівень вираженості процесів короткострокової і довгострокової пам'яті. Додатковим завданням роботи стало дослідження впливу синтезованих БАР на інтегративний показник мнестичних функцій.

Матеріали і методи дослідження

Досліди виконали в умовах хронічного експерименту протягом осіннього періоду на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар (масою 180–220 г) розведення експериментально-біологічної клініки Одеського національного медичного університету (ОНМедУ). Тварин утримували у стандартних пластмасових клітках по 6 особин у кожній в умовах віварію з вільним доступом до води та їжі, з природною зміною світла і темряви, при температурі $21 \pm 1^\circ\text{C}$. Протокол організації та здійснення експериментальних досліджень, що схвалений комісією ОНМедУ з біоетики.

Досліджували ефекти таких БАР, як гермацит (бісцитратогерманат магнію), станмацит (бісцитратостанат магнію), геркоцит (бісцитратогерманат кобальту) і станкоцит (бісцитратостанат кобальту) у дозах, що становлять 1/10, 1/20, 1/40, 1/80 і 1/135 LD_{50} для кожної сполуки (табл. 1). Як референс-препарат використовували аїміналон (ВАТ «Концерн-Стирол», Україна), який є молекулою ГАМК, у дозі 50 мг/кг [8].

Експерименти з вироблення УРАУ і дослідження мнестичних функцій здійснили у прямокутній камері розміром $50 \times 15 \times 40$ см із металевими стінками, підлогою, котра була підключена до джерела подачі електричного струму. Стінкою з дверцятами, що опускались вручну, камера поділена на 2 однакові частини розмірами 25×15 см. У кожному

відсіку встановили лампи потужністю 20 Вт. Як умовний сигнал (УС) використовували увімкнення світла. Безумовним сигналом (БС) був електричний струм силою 0,5–0,8 мА, який підводили через металеву підлогу [6].

Щурам протягом 5 хв давали можливість вивчити камеру в умовах відчинених дверцят і вимкненого світла. Потім дверцята зачиняли. Через 20 с світло вмикали у тій частині, де знаходилась тварина, дверцята відчиняли. Через 5 с на підлогу в освітленому відсіку подавали електричний струм, який не вмикали, доки тварина не переходила до темного відсіку камери. Як тільки щур туди переходив, дверцята зачиняли, дію умовного і безумовного сигналів припиняли. Після зміненого міжсигнального інтервалу (30–90 с) вмикали світло в темній частині камери, дверцята відчиняли і змушували тварину переходити на протилежний бік, після чого повторювали цю послідовність подій. Навчання тривало, доки тварина не досягала показника 9 уникнень із 10 послідовних УС.

Аналогічно перевіряли збереження навички в пам'яті через 24 год (короткострокова пам'ять) і через 7 днів (довгострокова пам'ять), тобто шляхом надання умовного, а потім безумовного сигналів. Подібну комбінацію сигналів повторювали, доки тварина не досягала показника 9 уникнень із 10 послідовних УС.

Як інтегративний показник вираженості мнестичних функцій обирали показник «збереження», який розраховували як різницю між кількістю суміщень УС і БС, що потрібні для вироблення навички, і кількістю суміщень, котрі необхідні для її відтворення через добу, розділене на кількість суміщень, які потрібні для виникнення навички.

БАР, ефекти яких досліджували, вводили за 30 хв до формування УРАУ (перша доба досліді – процес навчання), за 30 хв до відтворення УРАУ через 24 год (друга доба досліді – короткострокова пам'ять) і за 30 хв до відтворення УРАУ через тиждень (восьма доба досліді – довгострокова пам'ять). Тваринам контрольної групи в такі ж терміни вводили 0,9% фізіологічний розчин хлориду натрію відповідного об'єму.

У кожній експериментальній групі було по 17, у контрольних групах – по 11 щурів.

Результати опрацювали статистично з використанням параметричного критерію одноваріантної моделі АНОВА, який у разі підтвердження вірогідності супроводжувався пост-хок тестом Ньюмана – Кулза. Для обрахування показника «збереження» застосовували непараметричний критерій Крушкала – Валіса. Як критерій вірогідності обрали розбіжності при $p < 0,05$ [9].

Таблиця 1

Розрахунок доз координаційних сполук

Координаційні сполуки	Дози (мг/кг)				
	1/10 LD_{50}	1/20 LD_{50}	1/40 LD_{50}	1/80 LD_{50}	1/135 LD_{50}
Гермацит	305,00	153,00	76,00	38,00	23,00
Станмацит	237,00	119,00	59,00	29,00	18,00
Геркоцит	18,50	9,00	4,50	2,25	1,50
Станкоцит	21,00	10,50	5,25	2,60	1,60



Результати та їх обговорення

1. *Навчання.* Тваринам пред'являли умовний подразник, через 5 с – безумовний. Після серії ударів електричним струмом тварина спочатку завмирала, а потім намагалась утекти від електричних ударів. Для цього шурам контрольної групи було потрібно 20–30 с, згодом час пробіжки скорочувався. Розвивалась реакція випередження – після пред'явлення умовного подразника тварина переходила на протилежний бік до отримання електричного подразнення. Закріплення реакції випередження було критерієм формування УРАУ. При введенні аміналону у щурів спостерігали реакції прискорення навчання у порівнянні з таким показником інтактних щурів ($p < 0,05$, *табл. 2*).

Гермацит у мінімальній дозі (23,00 мг/кг) істотно прискорював процес навчання – число суміщень УС і БС, котрі необхідні для виникнення УРАУ, було на 22,4% менше, ніж у контрольних спостереженнях ($p < 0,05$). Якщо препарат вводили у більшій дозі (153,00 мг/кг), він погіршував процес навчання ($p < 0,05$).

При введенні станмациту (18 мг/кг) число суміщень УС і БС, необхідне для виникнення УРАУ, було на 19,4% менше у порівнянні з відповідним показником у контрольній групі щурів ($p < 0,05$, *табл. 2*). Станмацит погіршував процес навчання у порівнянні з інтактними щурами при введенні в дозах 59,00 мг/кг і 119,00 мг/кг ($p < 0,01$), а також у порівнянні зі щурами, яким вводили аміналон у дозах 29,00 мг/кг ($p < 0,05$), 59,00 і 119,00 мг/кг ($p < 0,001$).

Геркоцит не впливав на процес навчання, а станкоцит у дозі 10,50 мг/кг погіршував процес навчання у порівнянні зі щурами, яким вводили 0,9% фізіологічний розчин ($p < 0,05$, *табл. 3*) і референс-препарат ($p < 0,01$).

2. *Короткострокова пам'ять.* Введення гермациту (23,00 мг/кг) зумовлювало суттєве (в 1,5 раза) зменшення кількості суміщень УС і БС, що необхідні для виникнення УРАУ через добу з часу вироблення умовного рефлексу ($p < 0,01$, *табл. 2*). Цей показник також суттєво відрізнявся від такого у щурів, яким вводили референс-препарат

($p < 0,05$). При введенні в дозі 38,00 мг/кг гермацит також полегшував короткострокову пам'ять у порівнянні з таким показником у контролі ($p < 0,05$), але при застосуванні в дозі 153,00 мг/кг виявили погіршення короткострокової пам'яті у порівнянні з інтактними щурами ($p < 0,05$) і тваринами, яким вводили аміналон ($p < 0,01$).

Станмацит у мінімальній дозі зумовлював зменшення (в 1,45 раза, $p < 0,05$) кількості суміщень УС і БС, що необхідні для виникнення УРАУ. При збільшенні дози визначили зростання цього показника, що виявило суттєві відмінності у порівнянні з групами щурів, яким вводили 0,9% фізіологічний розчин ($p < 0,01$) та аміналон ($p < 0,001$, *табл. 2*).

Геркоцит у дозі 1,50 мг/кг і 2,25 мг/кг покращував короткострокову пам'ять у порівнянні з інтактними щурами ($p < 0,05$, *табл. 3*). При його введенні у мінімальній дозі кількість суміщень УС і БС, що необхідні для виникнення УРАУ, була на 22,2% менше, ніж у тварин, яким вводили референс-препарат ($p < 0,05$).

Для станкоциту характерне зменшення (на 32,9% при введенні в дозі 1,6 мг/кг) і збільшення (на 34,2% та 43,8% відповідно при введенні в дозах 5,25 мг/кг і 10,50 мг/кг) кількості суміщень, що необхідні для виникнення УРАУ, в порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,05$) та у групі щурів, яким вводили аміналон ($p < 0,05$, *табл. 3*).

3. *Довгострокова пам'ять.* Під впливом гермациту (23,00 мг/кг) спостерігали суттєве (у 2,2 раза) зменшення кількості суміщень УС і БС, котрі необхідні для виникнення УРАУ, через 7 діб із часу формування умовного рефлексу ($p < 0,05$, *табл. 2*).

Станмацит (59 мг/кг та 119 мг/кг) у модельних умовах індукував амнестичний ефект у порівнянні з інтактними щурами ($p < 0,001$, *табл. 2*). Під впливом усіх застосованих доз препарату показники були суттєво більшими у порівнянні з групою щурів, яким вводили аміналон ($p < 0,05$ – $p < 0,001$).

Під впливом геркоциту значення показника відрізнялось від зареєстрованого в контрольних вимірюваннях на 11–22% ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Вплив гермациту і станмациту на вироблення умовної реакції активного уникнення, а також на прояви короткострокової і довгострокової пам'яті

Координаційні сполуки, дози (мг/кг)	Кількість суміщень умовного і безумовного стимулів, що необхідні для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
Контроль	26,8±2,7	7,4±0,8	2,6±0,4
Аміналон (50 мг/кг)	22,2±1,7*	5,5±0,5*	1,6±0,3*
Гермацит (23 мг/кг)	20,8±1,9*	4,3±0,4** #	1,2±0,4*
Гермацит (38 мг/кг)	24,9±2,4	5,3±0,9*	1,8±0,4
Гермацит (76 мг/кг)	28,1±2,7	7,9±1,2	2,1±0,5
Гермацит (153 мг/кг)	33,6±3,1* ##	10,1±1,3* ##	2,7±0,7
Станмацит (18 мг/кг)	21,6±1,9*	5,1±0,6*	2,9±0,6 #
Станмацит (29 мг/кг)	30,3±2,9 #	6,2±0,8	4,2±0,8 ##
Станмацит (59 мг/кг)	36,1±3,6** ###	15,2±1,5** ###	9,2±1,1*** ###
Станмацит (119 мг/кг)	38,3±3,7** ###	18,7±1,7** ###	8,6±0,9*** ###

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – суттєві розбіжності показників у порівнянні з контрольною групою тварин; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – суттєві розбіжності показників у порівнянні з такими в щурів, яким вводили аміналон (статистичний критерій – однофакторна модель АНОВА + Ньюман – Кулз).

Вплив геркоциту і станкоциту на вироблення умовної реакції активного уникнення, а також на прояви короткострокової та довгострокової пам'яті

Координаційні сполуки, дози (мг/кг)	Кількість суміщень умовного і безумовного стимулів, що необхідні для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
Контроль	27,2±2,8	7,3±0,7	2,7±0,4
Аміналон (50 мг/кг)	21,6±1,6*	5,4±0,4*	1,7±0,2*
Геркоцит (1,5 мг/кг)	26,5±2,3	4,2±0,3* #	2,1±0,6
Геркоцит (2,25 мг/кг)	27,9±2,6	5,2±0,8*	2,4±0,7
Геркоцит (4,5 мг/кг)	28,5±2,8	8,6±1,1	2,3±0,6
Станкоцит (1,6 мг/кг)	26,8±2,7	4,9±0,6*	3,7±0,7 #
Станкоцит (2,6 мг/кг)	27,7±2,9	7,7±0,9	4,2±0,8 #
Станкоцит (5,25 мг/кг)	29,3±3,1	9,8±1,0* #	5,2±0,6* ##
Станкоцит (10,50 мг/кг)	32,1±3,3* ###	10,5±1,2* ##	6,9±0,7*** ###

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – суттєві розбіжності показників у порівнянні з контрольною групою тварин; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – суттєві розбіжності показників у порівнянні з такими у щурів, яким вводили аміналон (статистичний критерій – однофакторна модель АНОВА + Ньюман – Кулз).

Станкоцит (5,25 мг/кг) збільшував кількість суміщень, що необхідні для виникнення УРАУ, в 1,9 раза ($p < 0,05$). При введенні препарату в дозі 10,50 мг/кг кількість суміщень, котрі необхідні для виникнення УРАУ, на 7 добі досліджу в 2,7 раза перевищувала контрольний показник ($p < 0,001$, табл. 3). Результати, які характеризують довгострокову пам'ять під впливом станкоциту, суттєво відрізнялись від таких у щурів, яким вводили референс-препарат ($p < 0,05$ – $p < 0,001$).

4. «Збереження». Відносні величини інтегрального показника «збереження», який дає можливість оцінювати вплив сполуки на збереження навички («енграми»), наведені на рис. 1.

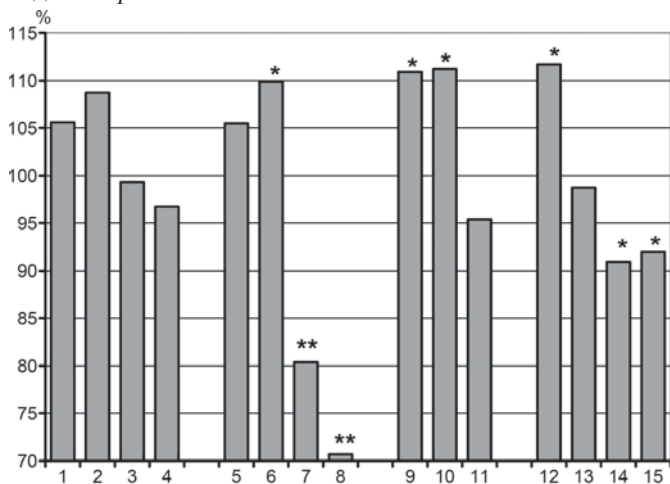


Рис. 1. Вплив досліджуваних БАР на показник «збереження».

Позначення: за віссю абсцис – дози координаційних сполук, мг/кг: 1 – гермацит, 23,00; 2 – гермацит, 38,00; 3 – гермацит, 76,00; 4 – гермацит, 153,00; 5 – станмацит, 18,00; 6 – станмацит, 29,00; 7 – станмацит, 59,00; 8 – станмацит, 119,00; 9 – геркоцит, 1,50; 10 – геркоцит, 2,25; 11 – геркоцит, 4,00; 12 – станкоцит, 1,60; 13 – станкоцит, 2,60; 14 – станкоцит, 5,25; 15 – станкоцит, 10,50. За віссю ординат – величина показника у кожній групі щурів, що виражений у % щодо тварин груп порівняння, яким вводили референс-препарат (прийнято за 100%).

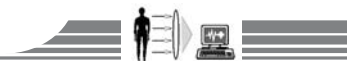
Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – суттєві розбіжності показників у порівнянні з контрольними результатами (критерій Крускала – Валіса).

Збільшення дози гермациту зумовлювало зниження показника. Величина «збереження» під впливом станмациту, який вводили в дозах 1/40 та 1/20 ЛД₅₀, була значно меншою, ніж у контролі ($p < 0,01$). Під впливом геркоциту в мінімальних дозах (1,50 мг/кг і 2,25 мг/кг) цей показник значно перевищував контрольний ($p < 0,05$). У разі введення мінімальної дози станкоциту спостерігали виражене покращення процесу формування енграми пам'яті, а при введенні сполуки в дозі 5,25 мг/кг і 10,5 мг/кг – його суттєве погіршення ($p < 0,05$ в обох випадках).

Експеримент є частиною серії досліджень, що присвячені вивченню нейротропної активності нових координаційних сполук – різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станатів). Результати свідчать, що ці сполуки впливають на процес вироблення УРАУ, а також на вираженість мнестичних функцій.

Слід відзначити доволі високу ноотропну ефективність гермациту, яка була зіставною з такою референс-препарату; її відзначали при використанні препарату в мінімальній дозі (1/135 ЛД₅₀). Проявлявся ноотропний ефект у полегшенні процесу формування умовного рефлексу в тесті УРАУ, а також покращенні процесів коротко- і довгострокової пам'яті. Зі збільшенням дози реєстрували розвиток протилежного – амнестичного – ефекту. Цим пояснюється відсутність впливу гермациту на зміни показника «збереження», оскільки не виявили позитивної ноотропної/мнестичної залежності між функцією «збереження» і дозою цієї сполуки.

Інтересними є виявлені ноотропні властивості станмациту, який при введенні у мінімальній дозі мав виражений позитивний ноотропний ефект, що зіставний із таким при введенні аміналону. Це проявлялося покращенням формування умовного рефлексу та розвитком короткострокової пам'яті. Однак після його введення в дозі 59 мг/кг і 119 мг/кг зареєстрували чіткі амнестичні ефекти, які проявлялись неможливістю формування умовного рефлексу і погіршенням короткострокової та довгострокової пам'яті. Ці ефекти станмациту підтвердились хвилеподібними змінами показника «збереження», що свідчить про доза-залежність ноотропної ефективності сполуки. Можливо, великим дозам станмациту притаманні транквілізуючі ефекти.



Експериментальні дані показали, що геркоциду в діапазоні доз 1/135–1/80 LD₅₀ притаманний антиамнестичний ефект (за відсутності вираженого ноотропного), що підтвердилось високими показниками «збереження» під його впливом, тобто позитивною залежністю між функцією «збереження» і дозою препарату. Якщо препарат вводили в мінімальній дозі, суттєво покращувалась короткострокова пам'ять, і це мало вірогідні відмінності з аналогічними показниками не лише в інтактних щурів, але й у тварин, які отримували референс-препарат.

Станкоцит у мінімальній дозі покращував процеси короткострокової пам'яті, але при досягненні його дози 1/40 LD₅₀ чітко простежували амнестичні ефекти. При збільшенні дози зростає діапазон його амнестичної дії: від погіршення коротко- та довгострокової пам'яті (у дозі 1/40 LD₅₀) до погіршення процесу навчання та порушення всіх типів пам'яті (в дозі 1/20 LD₅₀). Імовірно, ця сполука також індукує транквілізуючий ефект.

Отже, чітко простежується наявність ноотропної дії в тих координаційних сполуках, що містять германій. Механізмом реалізації нейротропної активності елемента зазвичай є підсилення ГАМК-ергічної нейротрансмісії, котре підтверджене раніше в дослідках на моделі гострих пікротоксин-індукованих судом [10]. Таке припущення підтверджується і застосуванням протягом досліджень групи порівняння тварин, яким вводили аміналон – препарат із показаними ГАМК-ергічними властивостями. З іншого боку, наявність у структурі координаційних сполук іонів олова зумовлює наявність залежної від дози ноотропної дії, яка проявляється стимуляцією ноотропної активності при введенні сполук у мінімальній дозі та розвитком амнестичних ефектів, якщо препарат застосовували у великих дозах.

Висновки

Для координаційних сполук – різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станатів) – характерними є ноотропні ефекти, які проявляються модуляцією вироблення УРАУ та впливом на вираженість мнестичних функцій.

Германій-вмісні сполуки (гермацит і геркоцит) мають позитивні ноотропні ефекти, що проявляються при введенні препаратів у малих дозах (1/135 LD₅₀) і характеризуються полегшенням процесу формування умовного рефлексу, а також покращенням коротко- і довгострокової пам'яті, про що додатково свідчать високі значення показника «збереження».

Координаційним фармакологічним сполукам, які містять олово (станмацит і станкоцит), також притаманні ноотропні ефекти, що мають залежний від дози характер і проявляються переважно ноотропними ефектами в мінімальних дозах (1/135 LD₅₀) та амнестичними ефектами в дозах від 1/40 LD₅₀.

Заміна у структурі координаційних сполук германію на олово принципово не змінила наявність ноотропної дії компонентів, але проявилась розвитком доза-залежного ноотропного ефекту.

Перспективи подальших досліджень. Ноотропні ефекти нових координаційних сполук – різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станатів) – потребують дослідження механізмів їх реалізації, а також виявлення інших нейротропних ефектів цих сполук, що має бути корисним для потенційного клінічного впровадження синтезованих сполук для лікування пацієнтів із нейропатологічними захворюваннями.

Список літератури

1. Варбанець О.І. Дослідження взаємодії нового ксиларатного комплексу германію (IV) з іонами калію та протисудомних препаратів в умовах моделі 6-Гц- викликаних судом у мишей / О.І. Варбанець // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. 9. – № 3. – Ч. 1. – С. 19–23.
2. Фармакологічні ефекти германієорганічних сполук / І.Й. Сейфулліна, О.Д. Немітих, В.Д. Лук'яничук та ін. // Одеський медичний журнал. – 2003. – № 6. – С. 110–114.
3. Бис(цитрато)германаты двухвалентных 3d-металлов (Fe, Co, Ni, Cu, Zn). Кристаллическая и молекулярная структура [Fe(H₂O)₆][Ge(HCit)₂]₂×4H₂O / Е.Э. Марцинко, Л.Х. Миначева, А.Г. Песарогло и др. // Журнал неорганической химии. – 2011. – Т. 56. – № 8. – С. 1247–1253.
4. Условия образования гетерометаллических комплексов в системах GeCl₄ (SnCl₄) – лимонная кислота – M(CH₃COO)₂ – H₂O. Кристаллическая и молекулярная структура [M(H₂O)₆][Ge(HCit)₂]₂×4H₂O (M = Mg, Mn, Co, Cu, Zn) и [M(H₂O)₆][Sn(HCit)₂]₂×4H₂O (M = Mg, Co, Ni) / Е.Э. Марцинко, Л.Х. Миначева, Е.А. Чебаненко и др. // Журнал неорганической химии. – 2013. – Т. 58. – № 5. – С. 588–595.
5. Шандра О.А. Вплив нової сполуки германію з нікотинамідом на різні форми судомного синдрому / О.А. Шандра, Д.Б. Волощенко, В.В. Годован // Одеський медичний журнал. – 2005. – № 2. – С. 22–25.
6. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М.: Высшая школа, 1991. – 400 с.

7. Раевский К.С. Медиаторные аминокислоты / К.С. Раевский, В.П. Георгиев. – М.: Медицина. 1986. – 225 с.
8. Нарушения мозгового кровообращения и его коррекция / Р.Е. Чуклин, К.Т. Сампиева, М.Н. Ивашев и др. // Экология и здоровье. – 2008, Вып. 12. – С. 119–140.
9. Герасимов А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов. – М.: МИА, 2007. – 480 с.
10. Матюшкіна М.В. Вплив нових координаційних сполук германію, олова та магнію з лимонною кислотою на гостру генералізовану судомну активність / М.В. Матюшкіна // Тез. доп. VI Міжнар. конгр. Укр. товариства нейронауки, присв. 90-річчю академіка НАН України та НАМН України П.Г. Костюка. – К., 2014. – С. 90–91.

References

1. Varbanets, O. I. (2012) Doslidzhennya vzyayemodii novoho ksylyaratnoho kompleksu hermaniiu (IV) z ionamy kaliuu ta protysudomnykh preparativ v umovax modeli 6-Gts- vyklykanykh sudom u myshei [The influence of new xylarate germanium (IV) complex interaction with potassium and anticonvulsive drugs in conditions of 6-Hz- induced seizures in mice]. *Klinichna ta eksperymentalna patoloheia*, 9(3), (Part 1), 19–23. [in Ukrainian].
2. Seifullina, I. I., Nemiatykh, O. D., Lukianchuk, V. D., & Tkachenko, Ye. V. (2003) Farmakolohichni efekty hermaniieorhanichnykh spolyuk [Pharmacological effects of germanium-containing compounds]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (6), 110–114. [in Ukrainian].
3. Marcinko, E. E., Minacheva, L. H., Pesaroglo, A. G., Seifullina, I. I., Churakov, A. V., & Sergienko, V. S. (2011). Bis(citrato)

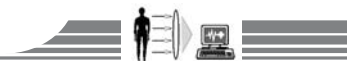


- germanaty dvukhvalentnykh 3d-metallov (Fe, Co, Ni, Cu, Zn). Kristallicheskaya i molekulyarnaya struktura $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ [Bis (citrate) 3d-germanates divalent metals (Fe, Co, Ni, Cu, Zn). The crystal and molecular structure of $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{NCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$]. *Zhurnal neorganicheskoy khimii*, 56(8), 1247–1253. [in Russian].
- Marcinko, E. E., Minacheva, L. H., Chebanenko, E. A., Sejfullina, I. I., Churakov, A. V., & Sergienko, V. S. (2013). Usloviya obrazovaniya geterometallicheskih kompleksov v sistemakh GeCl_4 (SnCl_4) – limonnaya kislota – $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Kristallicheskaya i molekulyarnaya struktura $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Cu}, \text{Zn}$) и $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Sn}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Co}, \text{Ni}$) [Conditions for the formation of heterometallic complexes in systems GeCl_4 (SnCl_4) - citric acid - $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Crystal and molecular structure of $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Cu}, \text{Zn}$) and $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Sn}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Co}, \text{Ni}$)]. *Zhurnal neorganicheskoy khimii*, 58(5), 588–595. [in Russian].
 - Shandra, A. A., Voloshenkov, D. B., & Hodovan, V. V. (2005) Vplyv novoi spolyky hermaniiu z nykotynamidom na rizni formy sudomnoho syndromu [The influence of new germanium with nicotinamide compounds on different forms of convulsive syndrome]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (2), 22–25. [in Ukrainian].
 - Buresh, J., Bureshova, O., & Houston D. (1991) *Metodiki i osnovnye e'ksperty po izycheniyu mozga i povedeniya* [Methods and Basic Experiments in Brain and Behavioral studies]. Moscow: Vysshaya shkola. [in Russian].
 - Raevskij, K. S., & Georgiev, V. P. (1986) *Mediatornye aminokisloty* [Mediator aminoacids]. Moscow: Medicina. [in Russian].
 - Chuklin, R. Ye., Sampieva, K. T., Ivashchev, M. N., Oganova, G. M., & Guseynov, A. K. (2008) Narusheniya mozgovogo krovoobrascheniya i ego korrekciya [Cerebral blood supply deteriorations and its correction]. *E'kologiya i zdorov'e*, 12, 119–140. [in Russian].
 - Gerasimov, A. N. (2007). *Medicinskaya statistika* [Medical statistic]. Moscow: MIA. [in Russian].
 - Matiushkina, M. V. (2014) Vplyv novykh koordynatsiynykh spolyk hermaniiu, olova ta magniiu z lymonnoiu kyslotoiu na hostru heneralizovanu sudomnu aktyvnist [The influence of new coordinative compounds with germanium, stanum and magnium and citric acid on acute generalized convulsive activity]. *Abstracts of Papers of the 6th International Congress*, (pp. 90–91). Kyiv. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Годован В.В., д. мед. н., професор каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет.
Матюшкіна М.В., аспірант каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет.
Вастьянов Р.С., д. мед. н., доцент каф. фізіології, Одеський національний медичний університет, E-mail: vastyanov@mail.ru.

Поступила в редакцію 09.09.2014 г.



УДК 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084

Б. Б. Самура^{1,2}**Качество жизни у пациентов после регрессии хронической лимфоцитарной лейкемии**¹Запорожский государственный медицинский университет,²КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС**Ключевые слова:** качество жизни, хроническая лимфоцитарная лейкемия, выживание, прогноз.

С целью сравнительного изучения качества жизни пациентов с регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии с учетом демографических, клинических, психосоциальных факторов риска неблагоприятного прогноза в зависимости от возникновения кардиоваскулярных событий обследовали 138 больных. Все пациенты получили опросники QOL-CS; 119 (84%) из них ответили на вопросы и были включены в исследование. Стандартные параметры качества жизни, клинические проявления и перенесенное лечение лейкемии, демографические показатели оценивали с помощью линейной регрессии для идентификации факторов, влияющих на качество жизни. Установили, что пациенты с кардиоваскулярными событиями отмечали значительно худшее психологическое функционирование, ухудшение общего здоровья и жизнеспособности, снижение качества жизни. Перенесенная химиотерапия также была связана с ухудшением качества жизни. Статистическая значимость данных различий была достигнута при использовании опросника QOL-CS. Это свидетельствует, что общее состояние здоровья, жизнеспособности у пациентов с регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии существенно ухудшается после возникновения кардиоваскулярных событий.

Якість життя у пацієнтів після регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії

Б. Б. Самура

З метою порівняльного вивчення якості життя пацієнтів із регресією хронічної лімфоцитарної лейкемії з урахуванням демографічних, клінічних, психосоціальних факторів ризику несприятливого прогнозу залежно від виникнення кардіоваскулярних подій обстежили 138 хворих. Усі пацієнти отримали опитувальники QOL-CS; 119 (84%) із них відповіли на питання і були залучені в дослідження. Стандартні параметри якості життя, клінічні прояви і попереднє лікування лейкемії, демографічні показники оцінювали за допомогою лінійної регресії для ідентифікації факторів, що впливають на якість життя. Встановили, що пацієнти з кардіоваскулярними подіями відзначали суттєво гірше психологічне функціонування, погіршення загального здоров'я і життєздатності, зниження якості життя. Попередня хіміотерапія також була пов'язана з погіршенням якості життя. Статистична значущість цих відмінностей досягнута тільки при використанні опитувальника QOL-CS. Це свідчить, що загальний стан здоров'я, життєздатності у пацієнтів із регресією хронічної лімфоцитарної лейкемії суттєво погіршується після виникнення кардіоваскулярних подій.

Ключові слова: якість життя, хронічна лімфоцитарна лейкемія, виживання, прогноз.*Запорізький медичний журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 47–54***Long-term chronic lymphocytic leukemia survivors' quality of life**

B. B. Samura

Aim: A comparative study of the long-term chronic lymphocytic leukemia survivors' quality of life.

Methods and results. One hundred three cumulative clinical events occurred in 45 patients (40,2%). Patients who had cardiovascular events reported significantly worse psychological well-being, general health, less vitality and health-related quality of life than patients who had no cardiovascular events. Patients who were not diagnosed cardiovascular events reported better social well-being than patients who were diagnosed cardiovascular events. The observed differences in quality of life were significant only when they were measured with the QOL-CS, and not with the SF-36.

Conclusion. The general health perceptions and vitality levels of chronic lymphocytic leukemia survivors with cardiovascular events remained significantly lower than those of patients without cardiovascular events.

Key words: Quality of Life, Chronic Lymphocytic Leukemia, Survival, Prognosis.*Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 47–54*

Хроническая лимфоцитарная лейкемия – одно из наиболее распространенных лимфопролиферативных заболеваний. За последние десятилетия успехи современной терапии хронических лимфопролиферативных заболеваний привели к значительному увеличению продолжительности жизни пациентов, что стало причиной увеличения значимости кардиоваскулярных событий как факторов снижения качества жизни.

Учитывая увеличение выживаемости пациентов, хроническую лимфоцитарную лейкемию можно рассматривать как преимущественно хроническое заболевание с чередующимися периодами регрессии и рецидива, которые могут потребовать специфического лечения. Клиницисты

характеризуют хроническую лимфоцитарную лейкемию широким спектром клинических проявлений от медленно прогрессирующих индолентных форм до быстро прогрессирующего агрессивного заболевания. Для пациентов хроническая лимфоцитарная лейкемия обычно представляется хроническим заболеванием, которое существенно влияет на их жизнь [9,10].

Повышение выживаемости – основная цель лечения онкогематологических заболеваний. В идеале, лечение, этому способствующее, должно оптимизировать качество жизни пациентов в контексте их заболевания [3,5]. Усилия клиницистов должны быть направлены на потенциально ухудшающие качество жизни последствия как собственно



заболевания, так и его специфического лечения [4,6]. Тем не менее больные с хронической лимфоцитарной лейкемией остаются малоизученными в аспекте оценки качества жизни. Недостаточно данных об отсроченных эффектах течения хронической лимфоцитарной лейкемии, ее специфического лечения, коморбидных состояний и их влиянии на такие составляющие качества жизни, как здоровье и функционирование [7].

Качество жизни (КЖ), являясь комплексной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанной на его субъективном восприятии, в медицинском понимании этого термина всегда связано со здоровьем. Инструменты оценки качества жизни – общие и специфические опросники, разработанные экспертами ведущих мировых клинических центров в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practis (GCP), дали возможность количественной оценки этого субъективного понятия. Это позволило расширить представление врача о состоянии больного в целом [2].

Один из наиболее широко распространенных общих опросников для оценки качества жизни – Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) [8]. По данным MedLine, SF-36 в настоящее время используется в 95% научных исследований по изучению КЖ при различных заболеваниях.

Опросник Quality of Life-Cancer Survivors questionnaire (QOL-CS) является стандартным инструментом оценки качества жизни у онкологических пациентов и используется как в исследованиях, так и в клинической практике. Опросник QOL-CS адаптирован для исследований качества жизни у онкологических пациентов с длительным периодом выживания.

Цель работы

Сравнительное изучение качества жизни пациентов с регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии с учетом демографических, клинических, психосоциальных факторов риска неблагоприятного прогноза в зависимости от возникновения кардиоваскулярных событий.

Пациенты и методы исследования

Популяционную выборку набирали в 2010–2014 г. Она состояла из 138 пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией, которые были под наблюдением в гематологическом отделении КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС. Все пациенты получили опросники; 119 (84%) больных ответили на вопросы и были включены в исследование.

Диагноз и стадирование хронической лимфоцитарной лейкемии производились согласно клиническим протоколам. Для достижения регрессии заболевания в соответствии с клиническими протоколами пациенты получили курсы химиотерапии по программам FC, R-FC, R-CHOP, CHOP, mini-CHOP, COP, BR. У всех пациентов достигнута частичная или полная ремиссия хронической лимфоцитарной лейкемии. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

После подписания информированного согласия всем пациентам проведено общеклиническое исследование, эхокардиография, доплерография транскатрального кровотока. Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенции Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях и законодательства Украины.

Сбор данных осуществляли путем анкетирования респондентов прямым опросом. Исследование проводили по специально разработанному протоколу, соответствующему стандартам международной методологии исследований качества жизни. После разъяснения респондентам целей проводимого опроса их информировали о том, как планируется использовать результаты исследования, и объясняли правила заполнения опросника SF-36 и QOL-CS. После этого пациенты самостоятельно однократно заполняли опросник.

Модель, лежащая в основе конструкции шкал и суммарных измерений опросника SF-36, имеет три уровня: 36 вопросов; 8 шкал, сформированных из 2–10 вопросов; 2 суммарных измерения, которыми объединяются шкалы. 35 вопросов использовали для расчета баллов по 8 шкалам, 1 – для оценки динамики состояния пациентов за прошедшие 4 недели. Каждый вопрос использовали при расчете баллов однократно. КЖ анализировали по таким шкалам:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning (PF)) – шкала, оценивающая физическую активность (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, подъем тяжестей, а также выполнение значительных физических нагрузок);

2. Роль физическое функционирование (Role Physical (RP)) – шкала, которая показывает роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности. Отражает степень, в которой здоровье лимитирует выполнение обычной деятельности, т.е. характеризует степень ограничения выполнения работы или повседневных обязанностей теми проблемами, которые связаны со здоровьем;

3. Шкала боли (Bodily Pain (BP)) оценивает интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность заниматься нормальной деятельностью, включая работу по дому и вне его в течение последнего месяца;

4. Общее состояние здоровья (General Health (GH)) оценивает состояние здоровья в настоящий момент, перспективы лечения и сопротивляемость болезни;

5. Шкала жизнеспособности (Vitality (VT)) подразумевает оценку респондентом или пациентом ощущения полноты силой и энергией;

6. Шкала социального функционирования (Social Functioning (SF)) оценивает удовлетворенность уровнем социальной активности (общением, проведением времени с друзьями, семьей, соседями, в коллективе) и отражает



степень, в которой физическое или эмоциональное состояние респондента или пациента их ограничивает. Чем выше показатель, тем выше социальная активность за последние 4 недели;

7. Ролевое эмоциональное функционирование (Role Emotional (RE)) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой обычной повседневной деятельности, включая увеличение затрат времени, уменьшение объема сделанной работы, снижение ее качества;

8. Психологическое здоровье (Mental Health (MH)) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, оценивает общий показатель положительных эмоций.

Для всех шкал при полном отсутствии ограничений или нарушений здоровья максимальное значение было равно 100. Чем выше был показатель по каждой шкале, тем лучше было КЖ по этому параметру. Перед подсчетом показателей 8 шкал перекодировали ответы (процедура пересчета необработанных баллов опросника в баллы КЖ), затем для получения значений каждой шкалы суммировали перекодированные ответы согласно методике, представленной авторами опросника в руководстве по применению [8]. Баллы КЖ по каждой из 8 «трансформированных» шкал рассчитывали по формуле:

$$\text{Трансформированная шкала} = \frac{[\Sigma - \text{min}]}{[\text{max} - \text{min}]} \times 100$$

где Σ – суммарный счет шкалы;

Min – минимально возможное значение шкалы;

Max – максимально возможное значение шкалы.

Далее рассчитывали средние значения и стандартные отклонения для каждой шкалы.

Опросник QOL-CS разработан в Национальном медицинском центре США и включает 41 вопрос, которые представляют четыре основные шкалы: физическое здоровье (слабость, нарушения аппетита, боль, нарушения сна, запоры, тошнота, нарушения менструаций или фертильности, собственная оценка общего физического здоровья), психологическое здоровье (сложность справляться с обычными обязанностями, собственная оценка качества жизни, уровень счастья, контроль событий в жизни, удовлетворенность жизнью, способность концентрироваться и запоминать, успешность, влияние болезни или лечения на внешний вид, влияние болезни или лечения на самовосприятие, стресс при установлении диагноза, при химиотерапии, стресс после ее окончания, уровень тревожности, депрессии, страх перед будущими клиническими исследованиями, второго онкологического заболевания, рецидива онкологического заболевания, прогрессирования онкологического заболевания), социальное здоровье (уровень стресса в семье, уровень поддержки членов семьи, влияние здоровья на индивидуальные взаимоотношения, влияние заболевания на сексуальные отношения, влияние заболевания и лечения на работу, на активность дома, влияние на изоляцию, на финансовые расходы), духовное здоровье (религиозная активность, духовная активность, влияние заболевания на духовную жизнь, неуверенность в будущем, позитивные изменения в жизни в следствие заболевания, ощущение особой миссии, связанной с заболеванием, уровень надежды).

При оценке качества жизни с помощью опросника QOL-CS пациенту предлагали прочитать вопрос и решить согласен ли он с утверждением. После это респондента просили отметить число, показывающее степень его согласия или несогласия с утверждением согласно ключу в конце каждой шкалы. Подсчет баллов основан на оценке шкалы: 0 – наихудшее значение, 10 – наилучшее значение. Некоторые вопросы (1–7, 9, 16–27, 29–34, 38) имеют реверсные ключи.

Кардиогемодинамику оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу на сканере «MyLab 50» (Италия) в М- и В-режимах эхолокации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком с частотой 2,5–3,5 МГц. В плазме крови концентрацию глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, креатинин скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли согласно стандартным методикам.

Клинические визиты осуществляли ежемесячно на протяжении одного года после включения в исследование. Фиксировали сердечно-сосудистые события: инсульт, транзиторную ишемическую атаку, смерть, связанную с любой причиной, сердечно-сосудистую смерть, коронарные ишемические события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), госпитализации, связанные с сердечно-сосудистыми причинами, впервые установленную хроническую сердечную недостаточность. Впервые возникшие инсульты подтверждены компьютерной томографией.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Для каждой из непрерывных величин, в зависимости от их типа распределения, определяли либо среднее (M) и стандартное отклонение (SD), либо медиану (Me) и квартили распределения (25–75). При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали парный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни.

Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применяли двусторонний точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Потенциальные социо-демографические (возраст, коморбидные состояния, семейное положение, образование, работа) и клинические факторы (время от постановки диагноза, лечение), которые могут ассоциироваться с сердечно-сосудистыми событиями, идентифицировали сначала с помощью унитарного анализа (ANOVA), затем с помощью мультивариантного регрессионного анализа. При $p < 0,05$ различия данных считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение

На протяжении 1 года у 45 исследуемых установили 103 сердечно-сосудистых события: 25 смертей, 73 случая гемодинамически значимых аритмий, 12 эпизодов ишемии миокарда, 2 инсульта, 30 случаев сердечной недостаточности, 38 госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми событиями. В зависимости от возникновения сердечно-сосудистых событий пациентов разделили на группы. Общая их характеристика представлена в *таблице 1*.



Социодемографическая и клиническая характеристика пациентов с регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии

Значения	Группа без сердечно-сосудистых событий (n=68)	Группа с сердечно-сосудистыми событиями (n=51)	p
Возраст, годы	61±9,01	63±8,76	0,61
Мужчины, n (%)	38 (55,8)	29 (56,8)	0,35
Артериальная гипертензия, n (%)	6 (8,8)	9 (17,6)	0,18
Дислипидемия, n (%)	15 (20,1)	13 (25,4)	0,43
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (7,4)	2 (3,9)	0,67
ИМТ, кг/м ²	27,4 (95% ДИ=23,79-31,01)	27,6 (95% ДИ=24,03-31,17)	0,59
Ожирение, n (%)	6 (8,8)	7 (13,7)	0,87
Избыточная масса тела, n (%)	10 (14,7)	11 (21,6)	0,4
Приверженность курению, n (%)	2 (2,9)	5 (9,8)	0,41
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	103,65±18,59	102,54±16,92	0,64
HbA1c, %	5,28±0,73	5,38±0,7	0,51
Глюкоза, ммоль/л	4,71±0,55	4,8±0,66	0,71
Креатинин, μmol/L	68,8±12,8	70,0±13,08	0,74
Общий холестерин, ммоль/л	4,8±0,98	4,78±0,8	0,61
ЛПНП, ммоль/л	2,99±0,88	2,9±0,75	0,44
ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,55	1,39±0,38	0,45
САД, мм рт.ст.	121,59±17,26	118,45±13,62	0,5
ЧСС, уд/мин	80,68±9,11	76,84±9,43	0,89
ФВ, %	53,8±8,9	53,72±6,65	0,74
Е/А, ед.	1,02±0,26	0,98±0,22	0,13
Е/Е', ед.	7,88±3,25	8,17±4,14	0,18
ИАПФ или АРАII, n (%)	8 (11,8)	22 (43,1)	<0,001
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	56 (82,4)	47 (92,1)	0,22
Статины, n (%)	36 (52,9)	15 (29,4)	<0,01
Метформин, n (%)	3 (4,4)	3 (5,9)	0,02
Диуретики, n (%)	2 (2,9)	26 (60,8)	0,001
Антагонисты альдостерона, n (%)	2 (2,9)	15 (29,4)	0,001
Семейное положение			
Женаты, n (%)	45(66,2)	31(60,8)	
Не женаты/разведены, n (%)	14(20,6)	10(19,6)	
Вдовы/вдовцы, n (%)	9(13,2)	10(19,6)	0,46
Уровень образования:			
Высшее, n (%)	14(20,6)	12(23,5)	
Среднее, n (%)	38(55,9)	28(54,9)	
Неполное среднее, n (%)	16(23,5)	11(21,6)	0,68
Трудоустройство			
Работают, n (%)	27(39,7)	15(29,4)	
Не работают, n (%)	17(25)	14(27,5)	
Пенсионеры, n (%)	24(35,3)	22(43,1)	0,24

Примечания: * – статистически значимая разница между двумя группами (p<0,05); ДИ – доверительный интервал; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ФВ – фракция выброса левого желудочка, Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, Е' – ранняя диастолическая миокардиальная скорость, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРАII – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Не установили значимой разницы между обеими когортами пациентов по демографическим характеристикам (возраст, пол), факторам риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, индекс массы тела, ожирение), биохимическим показателям (креатинин, общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, глюкоза).

Статистически значимых различий в гемодинамических параметрах (САД, ДАД, частота сердечных сокращений

(ЧСС), фракция выброса левого желудочка (ФВ), отношение кровотока диастолического наполнения левого желудочка к кровотоку во время систолы предсердий (Е/А), отношение кровотока диастолического наполнения левого желудочка к ранней диастолической миокардиальной скорости (Е/Е'm)) между двумя группами не обнаружили. С другой стороны, отмечена существенная разница между когортами пациентов по частоте случаев возникновения хронической сердечной недостаточности (p<0,001).



Таблица 2

Результаты анализа модели влияния факторов на шкалы опросника SF-36 у пациентов с регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии без сердечно-сосудистых событий

Факторы	PF	RP	BP	VT	SF	MH	PCS
Возраст	-0,4***	нс	нс	нс	-0,29*	нс	-0,28*
Mini-СНОР	-0,27*	нс	нс	нс	нс	нс	нс
Коморбидные состояния	-0,19+	-0,20*	-0,23**	нс	нс	нс	-0,25**
Семейное положение	нс	нс	-0,18	нс	-0,19*	нс	-0,17*
Трудоустройство	нс	нс	нс	0,32**	нс	0,31**	нс

Примечания: * – статистически значимая разница между двумя группами (p<0,05); ** – статистически значимая разница между двумя группами (p<0,01); *** – статистически значимая разница между двумя группами (p<0,001).

Все пациенты с артериальной гипертензией получали лечение согласно рекомендациям с модификацией диеты, образа жизни, приемом препаратов, а именно ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов к ангиотензину II, ацетилсалициловой кислоты или других антиагрегантов, статинов. Метформин назначен 3 (4,4%) и 3 (5,9%) пациентам с сахарным диабетом 2 типа в обеих когортах, в остальных случаях уровень глюкозы контролировали соблюдением диеты и модификацией образа жизни. В связи с тем, что признаки сердечной недостаточности чаще наблюдали в группе больных с сердечно-сосудистыми событиями, у них чаще использовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты ангиотензиновых рецепторов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики.

Результаты унивариантной линейной регрессии баллов по шкалам опросника SF-36 у пациентов с регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии без признаков сердечно-сосудистых событий анализировали, для дальнейшего анализа выбирали только факторы со значениями более 0,2 или менее -0,2 (табл. 2).

Пожилые пациенты имели существенно более низкие баллы физического функционирования по сравнению с более молодыми больными, что свидетельствовало о значительном ограничении состояния здоровья. Пациенты с коморбидными состояниями отмечали более выраженные нарушения физического функционирования и боль по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии. Это стало причиной ограничения состояния здоровья и физической активности пациентов вследствие боли. Работающие

пациенты имели более высокие баллы жизнеспособности и психологического здоровья по сравнению с пенсионерами и неработающими пациентами вследствие утомления и снижения жизненной активности, наличия депрессивных и тревожных состояний, психологического неблагополучия.

Результаты анализа мультивариантной линейной регрессии баллов по шкалам опросника SF-36 у пациентов с регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии и сердечно-сосудистыми событиями представлены в таблице 3.

Перенесенные курсы химиотерапии, особенно по програм-

Таблица 3

Результаты анализа модели влияния факторов на шкалы опросника SF-36 у пациентов с регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии с сердечно-сосудистыми событиями

Факторы	PF	SF
Mini-СНОР	-0,24**	-0,31**
Коморбидные состояния	-0,19*	нс

Примечания: * – статистически значимая разница между двумя группами (p<0,05); ** – статистически значимая разница между двумя группами (p<0,01).

ме Mini-СНОР, ассоциировались со снижением жизнеспособности, физического и социального функционирования, что клинически проявлялось быстрым утомлением пациентов, снижением их жизненной активности и сопровождалось значительным ограничением социальных контактов, снижением уровня общения в связи с ухудшением здоровья.

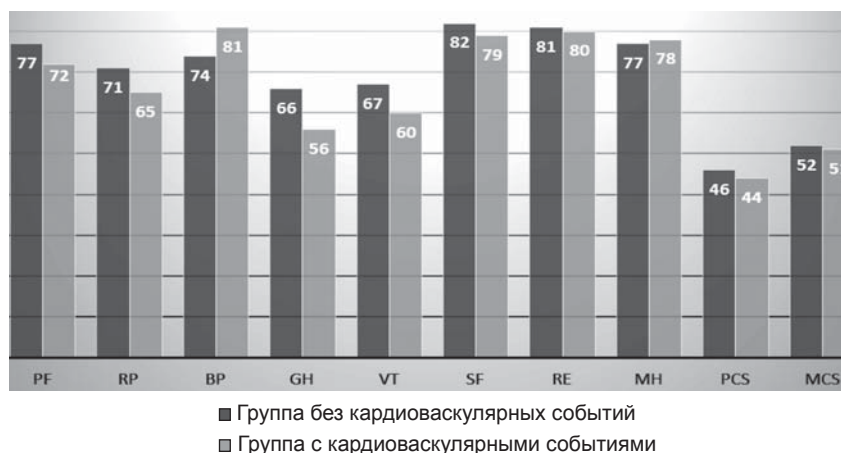


Рис. 1. Качество жизни согласно опроснику SF-36 у пациентов после регрессии хронической лимфоцитарной лейкемии.



На рис. 1 показаны баллы по шкалам опросника SF-36. У пациентов с сердечно-сосудистыми событиями по сравнению с больными без них наблюдали снижение баллов по шкалам физического функционирования, общего состояния здоровья, жизнеспособности, социального функционирования ($p < 0,05$) увеличение баллов по шкале боли ($p < 0,001$).

Результаты анализа данных опросника QOL-CS у пациентов с регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии без сердечно-сосудистых событий представлены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты анализа модели влияния факторов на шкалы опросника QOL-CS у пациентов с регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии без сердечно-сосудистых событий

Факторы	Психологическое состояние	Социальное состояние
FC	-0,18*	-0,24**
R-FC	-0,19*	-0,21*
Mini-CHOP	-0,22*	-0,35**
BR	нс	-0,19*
COP	-0,2*	-0,28**
Коморбидные состояния	нс	нс

Примечания: * – статистически значимая разница между двумя группами ($p < 0,05$); ** – статистически значимая разница между двумя группами ($p < 0,01$).

Психологическое и социальное состояние зависело преимущественно от химиотерапии, наиболее значимо с курсами Mini-CHOP. Работающие пациенты имели более высокие баллы социального состояния по сравнению с пенсионерами и неработающими пациентами.

Анализировали данные опросника QOL-CS пациентов с регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии с воз-

никшими сердечно-сосудистыми событиями на протяжении 1 года после включения в исследование (табл. 5).

Таблица 5

Результаты анализа модели влияния факторов на шкалы опросника QOL-CS у пациентов с регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии с сердечно-сосудистыми событиями

Факторы	Физическое состояние	Психологическое состояние	Социальное состояние
FC	нс	-0,23*	-0,31**
R-FC	нс	-0,21*	-0,29*
Mini-CHOP	нс	-0,24*	-0,32**
BR	нс	-0,18*	-0,26*
COP	нс	-0,22*	-0,3**
Коморбидные состояния	-0,27*	нс	нс

Примечания: * – статистически значимая разница между двумя группами ($p < 0,05$); ** – статистически значимая разница между двумя группами ($p < 0,01$).

Обращает внимание зависимость физического состояния от коморбидных состояний, зависимость психологического и социального состояния от перенесенных курсов химиотерапии, и эта зависимость была более тесной по сравнению с данными в группе пациентов с регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии без сердечно-сосудистых событий (рис. 2).

Перенесенная химиотерапия, особенно с включением курсов по программе Mini-CHOP, ассоциировалась с низкими баллами по шкалам психического, социального состояний и общего балла по опроснику QOL-CS. По шкалам психического и социального состояний более значимое влияние отмечено в группе пациентов с сердечно-сосудистыми событиями.

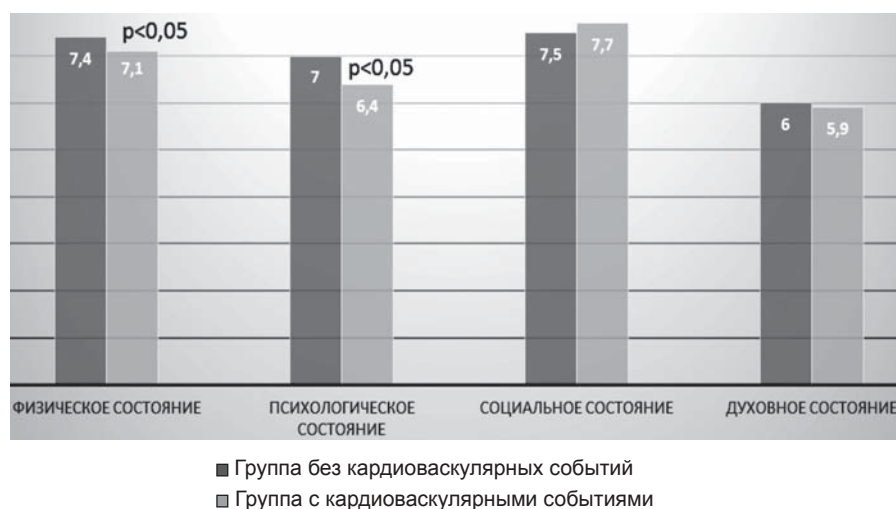
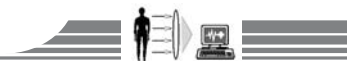


Рис. 2. Качество жизни согласно опроснику QOL-CS у пациентов после регрессии хронической лимфоцитарной лейкемии.



Выводы

Результаты исследования демонстрируют, что пациенты с сердечно-сосудистыми событиями показывают большую зависимость физического и социального функционирования от перенесенной химиотерапии. Полученные данные показывают некоторые различия между мужчинами и женщинами, в частности, женщины чаще отмечали слабость и ухудшение физического функционирования, что было связано с их эмоциональным и социальным статусом. Факторы, связанные со снижением качества жизни, включали общую слабость, тяжесть коморбидных состояний, в частности сердечно-сосудистых событий, курсы химиотерапии. Пациенты сталкивались с дополнительными проблемами на рабочем месте, изменением финансового статуса, что нужно учитывать в периоде реабилитации.

Необходимо отметить, что направленность изменений была схожа при применении обоих опросников, но только при использовании опросника QOL-CS наблюдали статистически значимые различия при сравнении групп больных с сердечно-сосудистыми событиями и без них. Это в большей степени отражает факт, что опросник QOL-CS разработан специально для пациентов с онкологическими заболеваниями с длительным периодом выживания, а SF-

36 – универсальный инструмент оценки качества жизни.

Необходимо отметить, что наше исследование имеет некоторые ограничения. Многие биомаркеры (β_2 -микроглобулин, статус мутаций гена иммуноглобулина, экспрессия ZAP-70, экспрессия CD38, цитогенетические маркеры) в настоящее время используют для прогноза клинического течения хронической лимфоцитарной лейкемии, однако неизвестно, как внедрение этих тестов в клиническую практику может влиять на повышение или снижение беспокойства пациентов. Хотя мультивариантная модель включает большое количество факторов, которые влияют на общее состояние и эмоциональный статус, она не включает абсолютно все факторы, которые могут обуславливать качество жизни пациентов. Такие факторы, как особенности характера, духовность, социальная поддержка, комплаенс пациента, должны быть изучены в дальнейших исследованиях.

Проведенное исследование имеет несколько сильных сторон. По нашим данным, впервые затронут вопрос сравнения качества жизни пациентов с регрессией хронической лимфоцитарной лейкемии в зависимости от наличия или отсутствия сердечно-сосудистых событий, для чего использовали стандартные инструменты: опросники SF-36 и QOL-CS.

Список литературы

1. Electronic patient-reported data capture as a foundation of rapid learning cancer care / A.P. Abernethy, A. Ahmad, S.Y. Zafar et al. // *Med. Care.* – 2010. – Vol. 48. – P. S32–S38.
2. Der-Martirosian C. Five-year stability in associations of health-related quality of life measures in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study / C. Der-Martirosian, D. Kritz-Silverstein, E. Barrett-Connor // *Qual. Life Res.* – 2010. – Vol. 19. – P. 1333–1341.
3. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial / M. Else, K. Cocks, S. Crofts et al. // *Leuk. Lymphoma.* – 2012. – Vol. 53. – P. 1289–1298.
4. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: A follow-up study / P.A. Ganz, K.A. Desmond, B. Leedham et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002. – Vol. 94. – P. 39–49.
5. Interpretation of changes in health-related quality of life: The remarkable universality of half a standard deviation / G.R. Norman, J.A. Sloan, K.W. Wyrwich // *Med. Care.* – 2003. – Vol. 41. – P. 582–592.
6. Impact of cancer on health-related quality of life of older Americans / B.B. Reeve, A.L. Potosky, A.W. Smith et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2009. – Vol. 101. – P. 860–868.
7. The Self-Administered Comorbidity Questionnaire: A new method to assess comorbidity for clinical and health services research / O. Sangha, G. Stucki, M.H. Liang et al. // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 49. – P. 156–163.
8. Ware J.E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1 (ed 2) / J.E. Ware, M.A. Kosinski // Lincoln, RI: Quality Metric. – 2004. – 312 p.
9. Zent C.S. Improving quality of life in chronic lymphocytic leukemia / C.S. Zent // *Leuk. Lymphoma.* – 2012. – Vol. 53. – P. 1247–1248.

10. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients / T.D. Shanafelt, D. Bowen, C. Venkat et al. // *Br. J. Haematol.* – 2007. – Vol. 139. – P. 255–264.

References

1. Abernethy, A. P., Ahmad, A., Zafar, S. Y., Wheeler, J. L., Reese, J. B., & Lysterly, H. K. (2010) Electronic patient-reported data capture as a foundation of rapid learning cancer care. *Med. Care.*, 48(6 suppl), S32–S38. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181db53a4.
2. Der-Martirosian, C., Kritz-Silverstein, D., & Barrett-Connor, E. (2010) Five-year stability in associations of health-related quality of life measures in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. *Qual. Life Res.*, 19(9), 1333–1341. doi: 10.1007/s11136-010-9700-y.
3. Else, M., Cocks, K., Crofts, S., Wade, R., Richards, S. M., Catovsky, D., Smith, A. G. (2012) Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk. Lymphoma*, 53(7), 1289–1298. doi: 10.3109/10428194.2011.649479.
4. Ganz, P. A., Desmond, K. A., Leedham, B., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2002) Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: A follow-up study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 94(1), 39–49. doi: 10.1093/jnci/94.1.39.
5. Norman, G. R., Sloan, J. A., & Wyrwich, K. W. (2003) Interpretation of changes in health-related quality of life: The remarkable universality of half a standard deviation. *Med. Care.*, 41(5), 582–592. doi: 10.1097/00005650-200305000-00004.
6. Reeve, B. B., Potosky, A. L., Smith, A. W., Han, P. K., Hays, R. D., Davis, W. W., et al. (2009). Impact of cancer on health-related quality of life of older Americans. *J. Natl. Cancer Inst.*, 101(12), 860–868. doi: 10.1093/jnci/djp123.
7. Sangha, O., Stucki, G., Liang, M. H., Fossel, A. H., & Katz, J. N. (2003) The Self-Administered Comorbidity Questionnaire: A new

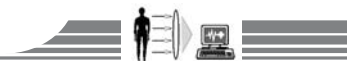


- method to assess comorbidity for clinical and health services research. *Arthritis Rheum.*, 49(2), 156–163. doi: 10.1002/art.10993.
8. Ware, J. E., & Kosinski, M. A. (2004) SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1 (ed 2). *Lincoln, RI: Quality Metric*, 312.
9. Zent, C. S. (2012) Improving quality of life in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma.*, 53(7), 1247–1248. doi: 10.3109/10428194.2012.656106.
10. Shanafelt, T. D., Bowen, D., Venkat, C., Slager, S. L., Zent, C. S., Kay, N. E., et al. (2007) Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br. J. Haematol.*, 139(2), 255–264.

Сведения об авторе:

Самура Б.Б., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, зав. гематологическим отделением КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС.

Поступила в редакцию 14.07.2014 г.



UDC 616.36-006.04-07

V. A. Tumanskiy, M. D. Zubko

Characteristic of expression levels of HepPar-1, alpha-fetoprotein, cytokeratin 7 and 20 by the cells of cholangiocellular cancer in trephine biopsy of the liver Zaporozhye State Medical University

Key words: Cholangiocellular Carcinoma, Expression, HepPar 1, alpha-Fetoprotein (AFP), Cytokeratin 7, Cytokeratin 20.

Aim. Expression level of immunohistochemical markers such as HepPar-1, AFP, CK7, CK20 and the area of immunopositive cells in cholangiocellular liver cancer, and their differences from hepatocellular carcinoma were investigated.

Methods and results. Histopathological, histochemical and immunohistochemical research of trephine was determined in the liver in 90 patients with biopsy. Among them 53 patients had hepatocellular, 36 – cholangiocellular liver cancer, 1 patient had mixed hepato-cholangiocellular carcinoma. Level of expression of immunohistochemical markers of tumor cells and the area of immunopositive tumor cells in the tumor was determined by photo-digital morphometry. It was established that expression of α -fetoprotein is determined in 47.22% of patients with cholangiocellular liver carcinoma in tumor cells, when AFP-immunopositive cells represent $17,25 \pm 9,67\%$ of the total area of tumor cells. Positive expression of HepPar-1 cells in cholangiocellular carcinoma wasn't detected (unlike hepatocellular carcinoma, when cytoplasmic expression of HepPar-1 by tumor hepatocytes is determined in 92.45% of cases). Expression of CK7 by cholangiocellular carcinoma cells was observed in 97.22% of patients, and the expression of CK20 – in 45.29% patients, immunopositive cells represent $43,55 \pm 9,93\%$ and $50,28 \pm 16,35\%$ of the tumor area, respectively. Medium strength correlation was determined between the level of AFP and CK7 expression by tumor cells in cholangiocellular carcinoma. Direct strong bond was determined between level of AFP and CK20 expression. Negative weak correlation was determined between the level of CK7 and CK20.

Характеристика уровня экспрессии НерPar-1, альфа-фетопротейна, цитокератинов 7 и 20 клетками холангиоцеллюлярного рака в трепанобиоптатах печени

В. А. Туманский, М. Д. Зубко

С целью определения уровня экспрессии иммуногистохимических маркеров НерPar-1, AFP, CK7, CK20, площади иммунопозитивных клеток в холангиоцеллюлярном раке печени и их отличий от гепатоцеллюлярного рака проведено патогистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптатов печени 90 больных, среди которых 53 пациентов страдали гепатоцеллюлярным, 36 – холангиоцеллюлярным раком печени, у 1 больного диагностирована смешанная гепато-холангиоцеллюлярная карцинома. Уровень экспрессии иммуногистохимических маркеров опухолевыми клетками и площадь иммунопозитивных опухолевых клеток в опухоли определяли фотоцифровой морфометрией. Установили, что у 47,22% больных холангиоцеллюлярной карциномой печени в опухолевых клетках определяется экспрессия α -фетопротейна, AFP-иммунопозитивные клетки составляют $17,25 \pm 9,67\%$ общей площади клеток опухоли. Не обнаружили положительной экспрессии НерPar-1 клетками холангиоцеллюлярного рака печени (в отличие от гепатоцеллюлярной карциномы, в которой в 92,45% случаев определяется цитоплазматическая экспрессия НерPar-1 опухолевыми гепатоцитами). Экспрессия СК7 клетками холангиоцеллюлярной карциномы установлена у 97,22% больных, экспрессия СК20 – у 45,29% больных, иммунопозитивные клетки составляют $43,55 \pm 9,93\%$ и $50,28 \pm 16,35\%$ площади опухоли соответственно. В холангиоцеллюлярной карциноме между уровнем экспрессии опухолевыми клетками AFP и СК7 отмечена прямая средней силы корреляция, между уровнем экспрессии AFP и СК20 – прямая сильная связь, а между уровнем экспрессии СК7 и СК20 – отрицательная слабой силы корреляция.

Ключевые слова: холангиоцеллюлярный рак, экспрессия, НерPar-1, α -фетопротейн (AFP), цитокератин 7, цитокератин 20.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 55–58

Характеристика рівня експресії НерPar-1, альфа-фетопротейну, цитокератинів 7 і 20 клітинами холангіоцеллюлярного раку у трепанобіоптатах печінки

В. О. Туманський, М. Д. Зубко

З метою визначення рівня експресії імуногістохімічних маркерів НерPar-1, AFP, СК7, СК20, площі імунопозитивних клітин у холангіоцеллюлярному раку печінки та їхніх відмінностей від гепатоцеллюлярного раку здійснили патогістологічне, гістохімічне й імуногістохімічне дослідження трепанобіоптатів печінки 90 хворих, серед них 53 особи із гепатоцеллюлярним, 36 – холангіоцеллюлярним раком печінки, у 1 хворого діагностували змішану гепато-холангіоцеллюлярну карциному. Рівень експресії імуногістохімічних маркерів пухлинними клітинами і площу імунопозитивних клітин у пухлині визначали за допомогою фотоцифрової морфометрії. Встановили, що у 47,22% хворих на холангіоцеллюлярний рак печінки в пухлинних клітинах визначається експресія α -фетопротейну, AFP-імунопозитивні клітини становлять $17,25 \pm 9,67\%$ загальної площі клітин пухлини. Не виявили позитивної експресії НерPar-1 клітинами холангіоцеллюлярного раку печінки (на відміну від гепатоцеллюлярної карциноми, в якій у 92,45% випадків визначається цитоплазматична експресія НерPar-1 пухлинними гепатоцитами). Експресію СК7 клітинами холангіоцеллюлярної карциноми відзначили у 97,22% хворих, експресію СК20 – у 45,29% хворих, імунопозитивні клітини становлять $43,55 \pm 9,93\%$ і $50,28 \pm 16,35\%$ площі пухлини відповідно. У холангіоцеллюлярній карциномі між рівнями експресії пухлинними клітинами AFP і СК7 виявили пряму середньої сили кореляцію, між рівнями експресії AFP і СК20 – прямий сильний зв'язок, між рівнем експресії СК7 і СК20 – негативну слабкої сили кореляцію.

Ключові слова: холангіоцеллюлярний рак, експресія, Нер Par 1, α -фетопротейн (AFP), цитокератин 7, цитокератин 20.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 55–58

© V. A. Tumanskiy, M. D. Zubko, 2014



In last years there is a trend towards to increasing of primary liver cancer in the world, which includes hepatocellular carcinoma (HCC) and cholangiocarcinoma (CC) among adults, and hepatoblastoma among children. In the United States, in the structure of primary cancers of the hepatobiliary system hepatocellular carcinoma accounts for 80%, cholangiocarcinoma - 10-20%; while among its subtypes cholangiocellular carcinoma (CC) is 40%, cholangiocarcinoma porta hepatis (Klatskin tumor) - 7%, extrahepatic (peripheral) cholangiocarcinoma - 53% [1].

For the differential pathomorphological diagnosis of hepato- and cholangiocellular liver cancer the minimum immunohistochemical panel is recommended, which is used for determining of the expression of hepatocyte specific antigen by tumor cells (HepPar 1), α -fetoprotein (AFP), polyclonal carcinoembryonic antigen (rCEA) mucikarmin, cytokeratins (CK7, CK8, CK18, CK19, CK20), in scientific researches, additionally, fetal liver expression of proteoglycan is determined (glypican-3), Factor XIIIa, alpha-1-antitrypsin deficiency, thyroid transcription factor-1 (TTF-1), common antigen of acute lymphoblastic leukemia (CD10), CD56 (NCAM), claudin, villin and mucin (MUC1, MUC2, MUC4) [2- 4].

Immunohistochemical (IHC) researches with trephine biopsy puncture of the liver acquired special differential diagnostic importance, because of the containing of a limited amount of diagnostic material. Without them, it is almost impossible to identify hepato- and cholangiocellular phenotype of solidcellular and low-grade cancer, differential diagnosis is impossible when a trephine biopsy doesn't contain the characteristic patterns of hepatocellular carcinoma or tubular pattern of cholangiocellular cancer. Contradictory results of extended researches of last years, outlined in modern manuals [2,3,5], have shown a great variability of expression levels of HepPar-1, AFP, CK7, 8, 18, 19 and 20 by tumor cells of hepato- and cholangiocellular cancer, so this problem needs to be further developed.

Aim of the study

To determine level of expression of immunohistochemical markers HepPar-1, AFP, CK7, CK20 and area of immunopositive cells in cholangiocellular carcinoma of the liver and their differences from hepatocellular carcinoma.

Materials and methods

A complex histopathological, histochemical and immunohistochemical (IHC) methods was used in 90 patients. 53 (58.9%) patients had HCC and 36 (40%) – CC liver, in 1 patient (1.1%) mixed hepato-cholangiocellular carcinoma was found. The average age of patients with HCC was $59,6 \pm 11,32$ years (26–73 years), HTSK – $58,87 \pm 11,72$ years (33–83 years). In the control group only 5 patients with somatic diseases without clinical, biochemical and morphological signs of liver damage undergone liver biopsies.

Columns of trephine liver biopsies from patients with HCC and CCK were fixed in 10% buffered formalin and embedded in paraffin. With help of rotary microtome HM-3600 (MICROM Laborgerate GmbH - Germany) serial 3-4 micron thick sections were made for staining with hematoxylin and eosin, Van Gison and Masson-tricolor and for IHC studies.

Liver tissue in paraffin sections undergone IHC study in accordance with standardized protocols after the temperature antigen unmasking and suppression of endogenous peroxidase activity. Primary antibodies and visualization system DAKO EnVision + System («DAKO», Denmark) with diaminobenzidine (DAB) were used. Monoclonal antibodies CK7 were used (Ks20.8 clone) to determine the cytokeratin profile of HCC and CCK cells. Polyclonal antibodies CK20, cells of CCK and HCC were marked with help of monoclonal antibodies Hepatocyte Specific Antigen (HepPar-1 clone OCH1E5) and polyclonal antibodies against α -fetoprotein (AFP) (all reagents are «DAKO», Denmark).

The level of expression of immunohistochemical markers by tumor cells and the area of immunopositive tumor cells in the tumor were determined by photo digital morphometry. To quantify the expression level of HepPar-1, AFP, CK7 and CK20 in each observation of liver cancer, micropreparates with the corresponding immunopositive reaction were photographed by digital camera «Olympus 3040» (Japan) in the Axioplan 2 microscope («Carl Zeiss», Germany) with an increasing of $\times 200$ in 5 fields of view and subsequently analyzed using medical program of digital image processing Image J [Rasband WS (1997–2012)]. Level of expression of the relevant immunohistochemical markers was determined in the plug Colour Deconvolution of this program. According to the standard brightness scale the view was graded quantitatively by A. Katayama et al. (2004) in points (from 0 – white to 255 – black) and was divided into 4 categories: negative reaction – 0–20 points; low level of expression – 21–50 points; moderate level of expression – 51–100 points; high level of expression – over 100 points.

Program Image J was used for morphometric measurements of the area, which is occupied by Hep Par-1, AFP-, CK7- and CK 20-immunopositive cells in the digital images of immunohistochemical hepato- and cholangiocellular liver cancer. Total area of the expression of each listed marker was determined, which was represented as a percentage ratio of immunopositive pixels number of corresponding marker to the total number of pixels in the image, expressed in %.

Statistical processing of the results was performed on a personal computer using program «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., License № AXXR712D833214FAN5). The average value (M), standard deviation (σ), the standard error of the representativeness of the mean value (m) were calculated, also the 95% confidence interval of the mean was calculated as well. Correlation was identified by calculating of the Pearson's coefficient (for nonparametric data). Results were considered as significant at $p < 0.05$.

Results and discussion

Immunohistochemical studies results showed that cytoplasmic and nuclear expression of α -fetoprotein was determined in malignant cells in 81.13% of patients with HCC and 47.22% of patients with CC liver cancer. Alpha-fetoprotein is carcinoembryonic protein and is produced in the liver and internal organs of the yolk sac endoderm, as well as in the cells of malignant tumors of the liver [6]. It was found that the level of AFP expres-



sion by tumor cells and area of the AFP-immunopositive cells in the CC is lower than in HCC of the liver. During analyzing of the expression of AFP by CC cells it was found that 27.78% of patients had moderate expression level of this glycoprotein and was $68,51 \pm 15,09$ points, in 19.44% of patients it was low ($34,62 \pm 10,51$ points), 52.78% of patients had negative level of the AFP expression by CC cells (expression level was $6,51 \pm 2,87$ points).

With help of digital photo morphometry we found that the area occupied by AFP-immunopositive cells was $17,25 \pm 9,67\%$ of the total area of cholangiocellular cancer cells. According to S.A. Geller, L.M. Petrovic et al. [2] data no more than 10% of CC liver are AFP-immunopositive; most part of the pathologists notice that AFP is marker of hepatocellular liver differentiation of malignant cells, however, the sensitivity of this marker in the FCC, according to different authors, vary from 15% to 70% [2,7].

HepPar-1 expression (Hepatocytes paraffin-1) normally reacts with hepatocytes mitochondrial enzymes, renal tubular epithelium and intestinal epithelium [8]. Positive expression of HepPar-1 by cells in cholangiocellular liver cancer wasn't detected. Positive cytoplasmic expression of HepPar-1 by tumor cells was detected in 92.45% of patients with hepatocellular carcinoma [9], as well as in the tubular component of mixed hepato-cholangiocellular carcinoma of the liver. Our results are consistent with results of other researchers. According to S.A. Geller, L.M. Petrovic et al. [2] and A. Lugli et al. [10] all cholangiocarcinomas are HepPar-1-immunonegative, while HepPar-1 expression is detected in 80-90% of hepatocellular carcinomas [1,2], which indicates that expression of HepPar-1 is represented in some CC.

At the basis of using antibodies against cytokeratins for differential immunohistochemical diagnosis of primary liver cancer in adults is the idea that the most likely source of hepatocellular, cholangiocellular and mixed hepatocellular-cholangiocellular carcinoma are hepatic progenitor cells localized in the tubules Goering, which normally differentiate into hepatocytes and cholangiocytes [4,11]. Consequently, tumor hepatocytes (as normal) retain expression of low molecular cytokeratins 8 and 18 and cholangiocellular cancer cells (like cholangiocytes as well biliary ducts as cholangioles) characterized by expression of cytokeratins 7, 19 and 20 [4].

Study of the expression of CK7 and CK20 by CC cells showed the following. Positive cytoplasmic expression of CK7 by tumor cells was detected in 97.22% of cholangiocellular carcinomas. At the same time in 54.72% of the cases of CC, the high level of CK7 expression was determined ($114,03 \pm 11,53$ points), in 31.17% of the patients moderate level of expression was found ($71,06 \pm 14,68$ points), in 8.55% weak level of CK7 expression by tumor cells was found ($43,32 \pm 6,71$ points), and in 2.78% of patients CK7 expression in the tumor was negative (detection limit was $10,99 \pm 3,71$ points). Cytokeratin-7-positive cells were unevenly distributed in malignant cholangiocellular tumors, the average size of CK7-immunopositive cells in CCK was $43,55 \pm 9,93\%$. In accordance with our previously published results CK7 expression was also detected in 37.74% of HCC cases.

According to information published by David J. Dabbs in manual of diagnostic immunohistochemistry, the fetal hepatocytes contain cytokeratins CK8, 18 and 19; then after 10-th week of gestation, they lose CK19, so mature hepatocytes express only CK8 and CK18. Cholangiocytes of intrahepatic bile ducts in the adult patients liver express CK7,8,18,19, and often are CK20-immunonegative [3]. Expression of CK7 by CC tumor cells is detected in the majority of CC and it is usually weakly positive or negative in HCC [12], that is why CK7 considered as the most appropriate marker of CC.

Our immunohistochemical researches shown that positive cytoplasmic expression of CK20 by CC tumor cells occurs in 45.29% of patients. High expression level of CK20 ($115,15 \pm 13,69$ points) was observed in 24.27% of cases, in 11.17% of the patients moderate expression level of cytokeratin was found ($81,76 \pm 16,48$ points), in 9.85% of patients the CK20 expression in CC was weak ($33,32 \pm 7,61$ points), in 54.08% of patients the CK20 expression in CC was negative (only $8,51 \pm 2,89$ points). Area of CK20-immunopositive cells in CC was $50,28 \pm 16,35\%$. Expression of CK20 by HCC cells was determined rarer – in 30.13% of patients [9].

Normally, CK20-positive cells were localized in the gastric and intestinal epithelium, urothelium and Merkel cells of the skin appendages. Despite the fact that CK20 seemed like an intestinal epithelium marker, it is found in 20% of malignant liver tumors [3]. According to A.D. Burt et al. data [1] presence of CK20-immunopositive cells in liver malignant tumors is used for the differential diagnosis between primary hepato, cholangiocellular carcinoma of the liver and liver metastasis in colorectal cancer, stomach or other organs.

Expression levels of AFP, CK7, CK20, HepPar-1 and correlations between them in CCK are shown in table 1.

Table 1

The expression levels of AFP, CK7, CK20, HepPar-1 and correlations between them in cholangiocellular liver cancer

Characteristic of expression level	Cholangiocellular carcinoma			
	AFP (A)	CK7 (B)	CK20 (C)	Hep Par 1 (D)
The average level of expression %	37,88±25,23	40,73±25,23	50,28±16,35	0
p	<0,05			
r _{A-B}	0,5			
r _{A-C}			1	
r _{B-C}		-0,1		

Correlation analysis showed negative, weak force correlation (the Pearson coefficient $r = -0,1$) between expression level of CK7 and CK20 in the tumor cells in patients with CC. There was direct correlation of medium strength (the Pearson coefficient $r = +0,5$) between level of AFP and CK7 expression. And direct strong bond (the Pearson coefficient $r = +1$) between level of AFP and CK20 expression.



Results

1. Expression of α -fetoprotein by tumor cells was determined in 47.22% of patients with cholangiocellular liver carcinoma, AFP-immunopositive cells constituted $17,25 \pm 9,67\%$ of the total area of tumor cells.

2. Expression of HepPar-1 cholangiocellular carcinoma cells was not detected (unlike hepatocellular carcinoma, cytoplasmic expression of HepPar-1 was determined in 92.45% of the tumor hepatocytes).

3. 97.22% of the patients with cholangiocellular carcinoma expressed cytoplasmic CK7 in tumor cells, immunopositive cells constituted $43,55 \pm 9,93\%$ of carcinoma area.

4. Expression of cytoplasmic CK20 was determined in cells of 45.29% of patients with cholangiocellular carcinoma, immunopositive cells constituted $50,28 \pm 16,35\%$ of the tumor area.

5. Weak force correlation (the Pearson coefficient $r = -0,1$) was founded between expression level of CK7 and CK20 in the

tumor cells in patients with CC. There was direct correlation of medium strength (the Pearson coefficient $r = +0,5$) between level of AFP and CK7 expression. And direct strong bond (the Pearson coefficient $r = +1$) between level of AFP and CK20 expression.

Conclusion

The main immunohistochemical difference between cholangiocellular carcinoma and hepatocellular carcinoma is the lack of HepPar-1 expression by its cells, and also more than 2-fold lower level of expression of α -fetoprotein. Variable level of expression of cytokeratins in cholangiocellular and hepatocellular carcinoma is likely due to the presence of various impurities clones with abnormal cholangiosimilar and hepatosimilar cellular differentiation. The resulting comparative data should be considered in the differential diagnosis of immunohistochemical cholangiocellular and hepatocellular carcinoma in trephine biopsy of the liver with limited diagnostic material.

References

1. Burt, A. D., Portmann, B. C., & Ferrell, L. D. (2012) *MacSween's Pathology of the Liver*. (6th edn). Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier.
2. Geller, S. A., & Petrovic, L. M. (2009) Primary and Metastatic Malignant Tumors of the Liver. *Biopsy Interpretation of the Liver*. (2nd ed.). Lippincott Williams & Wilkins (LWW).
3. Basturk, O., Farris, III A. V., & Adsay, N. V. (2010) Immunohistology of the Pancreas, Biliary Tract and Liver. *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications*. (Ed. by D.J. Dabbs), (3rd ed.). Philadelphia: Saunders/Elsevier.
4. (2011) *Liver Pathology/An Atlas and Concise Guide* (by A.A. Suriawinata, S.N. Thung). N.Y.: demosMEDICAL.
5. Suriawinata, A. A., Thung, S. N. (2011) *Liver pathology: an atlas and concise guide*. N.Y.: demosMEDICAL.
6. Rodyonov, S. Yu., Cherkasov, V. A., Malyutina, N. N., Orlov, O. A. (2004) *Al'fa-fetoprotein [Alpha-fetoprotein]*. Ekaterinburg: UrO RAN. [in Russian].
7. Petrov, S. V., Rajkhlina, N. T. (2004) *Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoj diagnostike opukholej cheloveka [Guidelines for the immunohistochemical diagnosis of human tumors]*. Kazan': Titul. [in Russian].
8. Tuffakha, M. S. A., Hychka, S. H., & Husky, H. L. (2013) Immunogistokhimicheskaja diagnostika opukholej [Immunohistochemical diagnosis of tumors]. Kyiv: Intermed. [in Ukrainian].
9. Tumanskiy, V. A., Zubko, M. D. (2014) Gepatocellyulyarnaya karcinoma: osobennosti mikrostruktury i e'kspressii HepPar-1, al'fa-fetoproteina, citokeratinov 7 i 20 [Hepatocellular Carcinoma: Microstructure and Expression features of Hepatocyte Marker, Alpha-Fetoprotein, Cytokeratins 7 and 20 in Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocellular Carcinoma]. *Patologiya*, 1(30), 45–50. [in Ukrainian].
10. Lugli, A., Tornillo, L., Mirlacher, M., Bundi, M., Sauter, G., & Terracciano, L.M. (2004) Hepatocyte paraffin-1 expression in human normal and neoplastic tissues: tissue microarray analysis on 3,940 samples. *Am J Clin Pathol.*, 122, 721–727.
11. Nomoto, K., Tsuneyama, K., Cheng, C., et al. (2006) Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in cirrhotic liver frequently expressed p63-positive basal/stem-cell phenotype. *Pathol Res Pract.*, 202, 71–76. doi: 10.1016/j.prp.2005.10.011.
12. Durnez, A., Verslype, C., Nevens, F., Fevery, J., Aerts, R., Pirenne, J., et al. (2006) The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology.*, 49,138–151. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02468.x.
13. AlMuhannadi, N., Ansari, N., Brahmi, U., Abdel Satir, A. (2011) Differential diagnosis of malignant epithelial tumours in the liver: an immunohistochemical study on liver biopsy material. *Ann Hepatol*, 10(4), 508–515.

Information about authors:

Tumanskiy V. A., Professor, head of Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Zaporozhye State Medical University, E-mail: tumanskiy@zsmu.zp.ua.

Zubko M.D., assistant of Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Zaporozhye State Medical University.

Поступила в редакцию 15.09.2014 г.



УДК 615.849.11 +615.451.1]:616 - 001 .4-002.3-089] -053.2

О. В. Спахи¹, О. П. Пахольчук²

Ефективність використання змінного магнітного поля і ліпосомальних розчинів антибіотиків у комплексному хірургічному лікуванні гнійних ран у дітей

¹Запорізький державний медичний університет,²КЗ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР**Ключові слова:** нагноєння, діти, лікування, магнітотерапія, ліпосоми, розчини.

Лікування гнійних ран – одна з актуальних проблем хірургії дитячого віку. З метою аналізу результатів лікування гнійних ран із використанням змінного магнітного поля і ліпосомальних розчинів антибіотиків обстежили і лікували 68 дітей віком від 5 до 16 років. Контроль ранового процесу здійснювали шляхом дослідження мазків-відбитків. Аналіз морфологічної картини показав, що кількість нейтрофільних лейкоцитів на 1–2 день лікування становила переважну більшість клітин ранового ексудату. До 4–5 дня лікування середня кількість нейтрофілів зменшилась до 0–50 в полі зору. У препаратах із ран у хворих, які отримували лікування за запропонованою схемою, макрофаги з'являлись уже на 3 день. Це свідчить про такі властивості змінного магнітного поля в комплексі з ліпосомальними розчинами антибіотиків, як протизапальна і стимулююча процеси репарації, тим самим суттєво підвищуючи ефективність хірургічного лікування.

Эффективность использования переменного магнитного поля и липосомальных растворов антибиотиков в комплексном хирургическом лечении гнойных ран у детей

О. В. Спахи, А. П. Пахольчук

Лечение гнойных ран – одна из актуальных проблем хирургии детского возраста. С целью анализа результатов лечения гнойных ран с использованием переменного магнитного поля и липосомальных растворов антибиотиков обследовали и лечили 68 детей в возрасте от 5 до 16 лет. Контроль раневого процесса осуществляли путем исследования мазков-отпечатков. Анализ морфологической картины показал, что количество нейтрофильных лейкоцитов на 1–2 день лечения составляло подавляющее большинство клеток раневого экссудата. До 4–5 дня лечения среднее количество нейтрофилов уменьшилось до 0–50 в поле зрения. В препаратах из ран больных, которые получали лечение по предложенной схеме, макрофаги появлялись уже на 3 день. Это свидетельствует о таких свойствах переменного магнитного поля в комплексе с липосомальными растворами антибиотиков, как противовоспалительное и стимулирующее процессы репарации, что существенно повышает эффективность хирургического лечения.

Ключевые слова: нагноение, дети, лечение, магнитотерапия, липосомы, растворы.*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 59–61*

Efficiency of the use of an alternating magnetic field and liposomal antibiotic solutions in complex surgical treatment of purulent wounds in children

O.V. Spakhi, A.P. Paholchuk

Aim. Results of treatment of 68 patients with purulent wounds of various locations were assessed. Control of wound healing was performed by smears-prints.

Methods and results. Analysis of morphological picture showed that the number of neutrophilic leukocytes in 1–2 day treatment constituted the majority of wound exudate cells. Up to 4 to 5 day treatment the average neutrophil count decreased to 0–50 in sight. In specimens from wounds in patients with proposed treatment of macrophages appeared on the 3rd day, in contrast to the control group in which they were largely isolated until the 7th day.

Conclusion. Based on these data, we can assert anti-inflammatory, repair stimulating properties of an alternating magnetic field in combination with liposomal antibiotic solution.

Key words: Supperation, Therapy, Magnetic Field Therapy, Liposomes, Solutions.*Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 59–61*

Лікування гнійних ран – актуальна проблема хірургії дитячого віку, що зумовлена частотою цієї патології у структурі первинного звертання і збільшенням кількості інфекції в галузі хірургічного втручання. Певну роль відіграють також поява штамів мікробів, що є стійкими до антибіотиків, зниження реактивності, вплив зовнішнього середовища [1,2,4]. Це зумовлює необхідність підвищення ефективності терапії гнійно-запальних процесів шляхом використання комбінованих методів лікування [3,5,6,9].

Тривале лікування, значні матеріальні витрати, часті ускладнення, косметичні дефекти актуалізують пошук нових шляхів, а також удосконалення наявних способів лікування таких хворих [11–13]. Тому тактика хірургічного

лікування гнійних ран із використанням методів додаткового впливу на ранову поверхню постійно розвивається й удосконалюється.

Оскільки ранова інфекція є однією з основних причин незадовільних результатів лікування відкритих пошкоджень м'яких тканин, актуальність оптимізації місцевої терапії гнійних ран не викликає сумнівів.

Складний патогенез ранового процесу зумовлює необхідність комплексного впливу на різні його стадії. В останні роки все більшу увагу клініцистів привертають перспективи використання змінного магнітного поля і ліпосомальних розчинів при лікуванні запальних процесів м'яких тканин. Фосфатидилхолінові ліпосоми нормалізують тканинне



дихання, відновлюють активність клітин ендотелію, підтримують активність антиоксидантних систем, характеризуються мембранопротекторною дією, пригнічують ріст умовно-патогенної мікрофлори [7,8]. Разом із позитивними ефектами змінного магнітного поля на перебіг ранового процесу це забезпечує індукцію санаційних і репаративних реакцій організму в місці пошкодження тканин. Однак ефективність використання цих методів лікування інфікованих і гнійних ран у практиці дитячої хірургії не вивчена.

Мета роботи

Аналіз результатів лікування гнійних ран із використанням змінного магнітного поля і ліпосомальних розчинів антибіотиків.

Пацієнти і методи дослідження

Вивчили результати лікування 68 дітей віком від 5 до 16 років із гнійними ранами. У клінічні спостереження включили хворих із гнійними ранами після розтину абсцесів, флегмон, лімфаденітів різної локалізації. Основна група складалась із 36, контрольна – із 32 осіб. Групи порівняння були статистично однорідні за характером ран, віком пацієнтів і тривалістю захворювання.

У всіх дітей лікування гнійних ран ґрунтувалось на загальноприйнятих принципах терапії гострої гнійної інфекції і спрямовувалось на корекцію порушень гемостазу, елімінацію збудника інфекції, стимулювання процесів репаративної регенерації. Крім загальноприйнятих методів лікування на рани хворих основної групи впливали змінним магнітним полем із частотою 50 Гц і величиною магнітної індукції в 10 мТл протягом 10 хвилин у першій фазі й обробляли ліпосомальним розчином у другій фазі ранового процесу. Як джерело магнітного поля використовували апарат «Мавр-2». Ліпосомальний антибактеріальний розчин готували перед застосуванням шляхом змішування та інтенсивного струшування протягом 20 хвилин 500 мг антибактеріального препарату «Цефтриаксон» в 5 мл 0,9% розчині натрію хлориду і 500 мг ліпосомального препарату «Ліпін» в 50 мл 0,9% розчину натрію хлориду до утворення однорідної суспензії. Контроль перебігу ранового процесу здійснювали через дослідження мазків-відбитків за методом М.В. Покровської, М.С. Макарова в модифікації Д.М. Штейберга (на 1, 3, 7, 10 добу перебування у стаціонарі). Досліджували такі показники: кількість нейтрофілів, характеристика фагоцитозу, а також інші клітинні елементи крові і сполучної тканини, які беруть участь у реалізації ранового процесу (еозинофіли, плазмочити, лімфоцити, моноцити, макрофаги, фібробласти).

Кількісні дані статистично опрацьовували й розраховували вірогідність відмінностей результатів із застосуванням програм Microsoft Office Excel, Statistica. 1.0.

Статистичну імовірність різниці абсолютних величин оцінювали за формулою визначення t-критерію Стьюдента з використанням його стандартних значень, значущість різниць відносних величин визначали методом кутового перетворення Фішера.

Довірчий інтервал для середніх значень показників обчислили для $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз морфологічної картини показав, що помірна кількість еритроцитів у препаратах із ран хворих обох груп зберігалась до 4–5 дня лікування. Нейтрофільні лейкоцити на 1–2 день лікування становили переважну більшість клітин ранового ексудату і займали від чверті до половини поля зору в мазках-відбитках з усіх ран. До 4–5 дня лікування середня кількість нейтрофілів зменшилась до 0–50 у полі зору, а в ранах пацієнтів контрольної групи кількість лейкоцитів залишалась незмінною. Зі зменшенням середньої кількості нейтрофілів у препаратах із ран хворих основної групи зменшувався ступінь їх збереження, що свідчило про зменшення запалення, припинення додаткового виходу лейкоцитів у порожнину рани, здійснення ними своїх функцій, розпад і фагоцитоз макрофагами. Останні при лікуванні за запропонованою схемою з'являлись у препараті вже на 2–3 день і до 3–4 доби. У контрольній групі кількість макрофагів залишалась незмінною і становила до 1–2 клітин у препараті, зрідка до 3–5 клітин на 7–10 день лікування. Надалі (4–5 доба) кількість макрофагів в основній групі зменшувалась, що свідчило про завершення періоду очищення.

Зрідка під час мікроскопії у препаратах із ран хворих, які отримували лікування за загальноприйнятою схемою, до кінця терапії відзначали бактерії. У пацієнтів основної групи під час цитологічних досліджень їх не виявляли вже після 3 дня лікування. Вміст фібрину в мазках-відбитках із ран хворих контрольної групи помірний, трохи збільшувався до 10 дня. У препаратах із ран пацієнтів основної групи аналогічне збільшення середнього вмісту фібрину відзначено на 5–7 добу, а надалі його кількість поступово зменшувалась. Фібробласти в кількості 1–2 відзначали з 2–3 дня в основній групі, а при лікуванні ран за загальноприйнятими методами – тільки на 7–10 добу лікування.

Відсоток деструкції лейкоцитів у мазках-відбитках зменшувався як в основній, так і в контрольній групах хворих (табл. 1). На 3, 7, 10 добу ранового процесу отримали вірогідні дані, що свідчать про зменшення відсотка деструкції лейкоцитів.

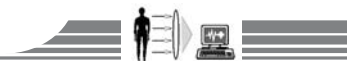
Таблиця 1

Динаміка змін кількості деструктивних форм лейкоцитів

Термін лікування	Основна група	Контрольна група
1 доба	97,86%	98,29%
3 доба	82,84%*	96,34%*
7 доба	24,58%*	34,89%*
10 доба	2,5%*	5,32%*

Примітка: * – рівень значущості відмінностей – $p < 0,05$.

Фагоцитарний індекс і фагоцитарна активність істотно не змінювались, що можна пояснити бактерицидною дією змінного магнітного поля і ліпосомального антибактеріального розчину.



Відзначили вірогідне ($p < 0,05$) зниження кількості незавершеного і збоченого видів фагоцитозу щодо завершеного в основній групі в порівнянні з контрольною на 3 і 10 добу ранового процесу.

Так, на третю добу завершений фагоцитоз в основній групі становив 28,32%, у групі контролю – 8,87% ($p < 0,05$). Незавершений фагоцитоз виявляли рідше в основній групі (18,92%), ніж у контрольній (23,33%), частота дегенеративного фагоцитозу також була істотно ($p < 0,05$) нижче у хворих основної групи і становила 56,76%, а в групі порівняння – 72,22% ($p < 0,05$).

На 10 добу ранового процесу також відзначено вірогідне збільшення частоти завершеного фагоцитозу в основній групі щодо контрольної (91,67% і 58,14% відповідно, $p < 0,05$).

Незавершений фагоцитоз в основній групі спостерігали рідше (8,3% проти 26,92%, $p < 0,05$). Дегенеративна фагоцитарна активність в основній групі на 10 добу не виявлена, її частота в контрольній групі становила 13,46%.

Висновки

1. Динаміка змін морфологічних характеристик секрету гнійних ран у дітей свідчить про суттєву протизапальну і стимулюючу репаративні процеси дії місцевого застосування змінного магнітного поля і ліпосомальних розчинів антибіотиків.

2. Використання змінного магнітного поля у поєднанні з ліпосомальними розчинами антибіотиків у комплексному лікуванні інфікованих і гнійних ран у дітей суттєво підвищує ефективність хірургічного лікування.

Список літератури

- Антасаров Е.А. Влияние озона на динамику перекисного окисления липидов, антиоксидантную систему, эндогенную интоксикацию у больных перитонитом / Е.А. Антасаров, А.И. Коробельников, А.В. Оспанов // Тезисы докладов II Всерос. конф. – Н. Новгород, 2000. – С. 74–75.
- Белокуров Ю.Н. Озонотерапия гнойных ран / Ю.Н. Белокуров, В.В. Молодкин // Тезисы докладов II Всерос. конф. – Н. Новгород, 1995. – С. 29–30.
- Лечение гнойных ран с применением многокомпонентных мазей на основе энтеросгеля / [А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 12(107). – С. 12–16.
- Ерьюхин И.А. Хирургические инфекции : руководство / под ред. И.А. Ерьюхин, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. – СПб. : Питер, 2003. – 864 с.
- Способ оценивания процесса загноения гнойной раны / С.Г. Измайлов, В.В. Бесчастный, А.А. Ботьяков и др. // Амбулаторная хирургия. – 2004. – № 4. – С. 89–90.
- Современные взгляды на патогенез и лечение гнойных ран / О.Э. Луцевич, О.Б. Тамразова, А.Ю. Шикунова и др. // Хирургия. – 2011. – № 5. – С. 72–77.
- Оборотова Н.А. Липосомы как транспортное средство для доставки биологически активных молекул / Н.А. Оборотова, Е.В. Толчева // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – № 1. – С. 54–61.
- Пашков Е.П. Действие липосом и липосомальной формы цефтриаксона на заживление кожной раны у крыс / Е.П. Пашков, В.И. Швец, Г.М. Сорокумова и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – № 5–6. – С. 25–30.
- Привольнев В.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции / В.В. Привольнев, Е.В. Каракулина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 3. – С. 214–222.
- Verrazzo G. Hyperbaric oxygen, oxygen-ozone therapy and reologic parameters of blood in patients with peripheral occlusive arterial disease / G. Verrazzo, L. Coppola, C. Luongo // Undersea and Hyper-baric Medicine. – 1995. – Vol. 22. – № 1. – P. 17–22.
- Drosou A. Antiseptics on wounds: An area of controversy / A. Drosou, A. Falabella, R.S. Kirsner // Wounds. – 2003. – Vol. 15(5). – P. 149–166.
- Falanga V. The chronic wound: Failure to heal / V. Falanga // Cutaneous Wound Healing. – 2001. – P. 155–164.
- Saxena V. Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation / V. Saxena // Plast Reconstr Surg. – 2004. – Vol. 114(5). – P. 1086–1096.
- peroxidation, antioxidant system, endogenous intoxication in patients with peritonitis]. *Abstracts of Papers 2nd All-Russian Conference*, (p. 74–75). Nizhny Novgorod. [in Russian].
- Belokurov, Ju. N., & Molodkin, V. V. (1995) Ozonoterapiya gnojnykh ran [Ozone therapy of purulent wounds]. *Abstracts of Papers 2nd All-Russian Conference*. (p. 29–30). Nizhny Novgorod. [in Russian].
- Grigoryan, A. Y., Bezhin, A. I., Pankrusheva, T. A., Ivanov, A. V., Zhilyaeva, L. V., Kobzareva, E. V. (2011) Lechenie gnojnykh ran s primeneniem mnogokomponentnykh mazej na osnove e'nterosgelya [Treatment of purulent wounds by using multicomponent ointments based on enterosgel]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 12(107), 12–16. [in Russian].
- Eryukhin, I. A., Gelfand, B. R., & Shlyapnikova, S. A. (Eds.), (2003) *Hirurgicheskie infekcii [Surgical Infection]* Saint Petersburg : Piter. [in Russian].
- Izmailov, S. G., Beschastnyj, V. V., Botyakov, A. A., et al. (2004) Sposob ocenivaniya processa zagnoeniya gnojnoj rany [Method assess the healing of purulent wounds]. *Ambulatornaya khirurgiya*, 4, 89–90. [in Russian].
- Lutsevich, O. E., Tamrazova, O. B., Shikunova, A. Iu., Pleshkov, A. S., Ismailov, G. I-O., Vorotilov, Iu. V., Tolstykh, P. I. (2011) Sovremennye vzglyady na patogenezu i lechenie gnojnykh ran [Pathogenesis of septic wounds]. *Hirurgiya*, 5, 72–77. [in Russian].
- Oborotova, N. A. & Tolcheva, E. V. (2006) Liposomy kak transportnoe sredstvo dlya dostavki biologicheskii aktivnykh molekul [Liposomes as vehicles for the delivery of biologically active molecules]. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal*, 1, 54–61. [in Russian].
- Kurilko, N. L., Kiyamov, A. K., Ivanova, M. A., Pashkov, E. P., Aleksandrov, M. T., Sorokoumova, G. M., & Shvets, V. I. (2009) Dejstvie liposom i liposomal'noj formy ceftriaksona na zazhivlenie kozhnoj rany u krysv [Impact of Liposomes and Ceftriaxone-Entrapped Liposomes on Skin Wound Healing in Rats]. *Antibiotiki i khimioterapiya*, 5–6, 25–30. [in Russian].
- Privolnev, V. V., Karakulina, E. V. (2011) Osnovnye principy mestnogo lecheniya ran i ranевой infekcii [Basic Principles of the Local Treatment of Wounds and Wound Infection]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 3, 214–222. [in Russian].
- Verrazzo, G., Coppola, L., & Luongo, C. (1995) Hyperbaric oxygen, oxygen-ozone therapy and reologic parameters of blood in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Undersea and Hyper-baric Medicine*, 22(1), 17–22.
- Drosou, A., Falabella, A., & Kirsner, R. S. (2003) Antiseptics on wounds: An area of controversy. *Wounds*, 15(5), 149–166.
- Falanga, V. (2001) The chronic wound: Failure to heal. *Cutaneous Wound Healing*, 155–164.
- Saxena, V. (2004) Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation. *Plast Reconstr Surg*, 114(5), 1086–1096.

Відомості про авторів:

Спахі О.В., д. мед. н., професор каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, E-mail: spakhi@mail.ru.
Пахольчук О.П., лікар-ординатор, КЗ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР.

Поступила в редакцію 20.06.2014 г.



УДК 616-097:616.2-002.6-039.1]-053.3\4

Л. М. Боярська, Т. С. Герасімчук, Ю. В. Котлова, А. Г. Давидова

Особливості імунної відповіді у дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: діти, рекурентні респіраторні інфекції, імунітет.

Актуальність дослідження зумовлена поширеністю рекурентних респіраторних інфекцій, які змінюють імунну резистентність, у дітей молодшого віку. З метою вивчення особливостей імунної відповіді у таких пацієнтів обстежили 107 малюків, які схильні до рекурентних респіраторних інфекцій і хворіють епізодично. Вивчили імунограми першого рівня, фракції імуноглобулінів класу G. Встановили зниження фагоцитарної активності клітин при одночасному підвищенні їх функціонально-метаболічного стану, зростаючу готовність клітин до апоптозу. За даними частотного аналізу визначили у більшості хворих на рекурентні респіраторні інфекції тенденції імунологічних змін до дисбалансу регулюючих субпопуляцій T лімфоцитів, уповільнення зниження імунорегуляторного індексу та вмісту субпопуляції IgG4. Зміни імунної відповіді в ранньому відновлювальному періоді рекурентних респіраторних інфекцій характеризуються дискоординованою взаємодією ланок, свідчать про неповну ерадикацію збудника інфекційного процесу.

Особенности иммунного ответа у детей раннего возраста с рекуррентным течением респираторных инфекций

Л. Н. Боярская, Т. С. Герасимчук, Ю. В. Котлова, А. Г. Давыдова

Актуальность исследования обусловлена распространенностью рекуррентных респираторных инфекций, изменяющих иммунную резистентность у детей младшего возраста. С целью изучения особенностей иммунного ответа у таких пациентов обследовали 107 детей, подверженных рекуррентным респираторным инфекциям и болеющих эпизодически. Изучали иммунограммы первого уровня, фракции иммуноглобулинов класса G. Установили снижение фагоцитарной активности клеток при одновременном повышении их функционально-метаболического состояния, растущую готовность клеток к апоптозу. По данным частотного анализа определили у большинства больных рекуррентными респираторными инфекциями тенденции иммунологических изменений к дисбалансу регулирующих субпопуляций T лимфоцитов, замедленному снижению иммунорегуляторного индекса и содержания субпопуляции IgG4. Изменения иммунного ответа в раннем восстановительном периоде рекуррентных респираторных инфекций характеризуются дискоординированным взаимодействием звеньев, свидетельствуют о неполной эрадикации возбудителя инфекционного процесса.

Ключевые слова: дети, рекуррентные респираторные инфекции, иммунитет.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 62–65

Features of the immune response in children of early age with recurrent respiratory infections

L. N. Boyarskaya, T. S. Herasimchuk, Yu. V. Kotlova, A. H. Davydova

Topicality. Relevance of research is determined by the prevalence of recurrent respiratory infections in children of early age, altering their immune resistance.

Aim. With the purpose of immune response of these patients study we examined 107 patients with recurrent respiratory infections and those who had episodic respiratory infections.

Methods and results. We studied immunograms of the first level, immunoglobulin G fractions. We have found a decrease of the phagocytic activity of the cells, while increasing of their functional-metabolic state and growing willingness to apoptosis. According to the frequency analysis we identified trends to immunological changes in the form of an imbalance of T-lymphocytes regulatory subpopulations, slow decline of immunoregulatory index and IgG4 subpopulation content in the majority of patients with recurrent respiratory infections.

Key words: Children, Recurrent, Respiratory Infections, Immunity.

Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 62–65

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) становлять важливу проблему в педіатрії. У дітей раннього віку часто відзначають поєднання високого рівня захворюваності та частих бактеріальних ускладнень [1,2]. Аби підкреслити особливості перебігу респіраторних інфекцій, їхній затяжний і ускладнений характер, використовують термін «пацієнти з рекурентними респіраторними інфекціями» (РРІ) [2].

Експерти-імунологи вважають, що причина розвитку РРІ – зміни імунного реагування, але вони говорять не про імунодефіцитний стан, а лише про особливості імунної відповіді на інфекцію [1–3]. В основі зниження протиінфекційного резистентності у дітей із РРІ лежать транзиторні, а не стабільні порушення функції. На думку В.Г. Майданника (2002), механізм розвитку імунодефіцитного стану при РРІ полягає в тому, що бактеріальні, вірусні, лікарські агенти,

біологічні фактори впливають на клітини та органи імунної системи, змінюючи їхню метаболічну активність, поверхневі рецептори, активуючи і пригнічуючи окремі субпопуляції імунокомпетентних клітин [4].

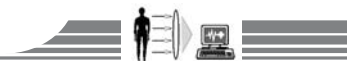
Мета роботи

Вивчення імунологічних змін у дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій.

Пацієнти і методи дослідження

Під наглядом перебували 107 дітей віком від 1 до 3 років, які потребували лікування з приводу гострих респіраторних інфекцій у відділенні раннього віку багатопрофільної дитячої лікарні № 5 м.Запоріжжя (головний лікар – Е. І. Токар) за період із січня 2011 до травня 2013 р.

На підставі аналізу анамнестичних даних група спостереження (n=52) представлена пацієнтами з рекурентним



перебігом респіраторних інфекцій вірусно-бактеріальної етіології. До групи з РРІ включали пацієнтів, які мали частоту респіраторних захворювань із бактеріальними ускладненнями 4 і більше разів на другому році життя та 5 і більше разів у дітей третього року життя. Пацієнти з епізодичними респіраторними інфекціями (ЕРІ) (n=55) становили групу порівняння. Групи дітей не відрізнялись за віком: середній вік пацієнтів в основній групі –20,9±8,6 міс., у групі порівняння–19,9±6,7 міс. (p>0,05). Критерії виключення із дослідження: наявність первинних імунodefіцитних станів і вад розвитку бронхолегеневої системи.

У всіх дітей у періоді ранньої реконвалесценції досліджували стан імунної системи методом прямого розеткоутворення з еритроцитами, вкритими моноклональними антитілами до CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 (виробництво Вітебського медичного університету, Білорусь); визначали тест відновлення нітросинього тетразолію («НСТ-тест спонтанний»), розраховували фагоцитарне число, індекс завершеності фагоцитозу, визначали рівень IgA, IgG, IgM у плазмі крові методом радіальної імунодифузії в агарі за А. Mancini et al. (1965) на базі міської імунологічної лабораторії дитячої клінічної лікарні № 1, кількісно встановлювали рівні субкласів IgG1–IgG4 у крові методом ІФА з використанням тест-системи ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ).

Для статистичного опрацювання результатів використовували програму «Statistica-2006» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Показники оцінювали описовим методом (медіана (Me), межі квартильних відрізків [25%–75%]); кількісні ознаки у нез'язаних попарно вибірках 2 груп порівнювали за непараметричним методом (Манна – Уїтні (U-Test)), критерій χ^2 використовували для зіставлення двох емпіричних поділів однієї і тієї ж ознаки, кореляційну залежність розраховували методом Спірмена, вірогідними результати вважали при p<0,05.

Результати та їх обговорення

Для визначення змін імунного статусу у дітей оцінили імунограми за трьома основними складовими: фагоцитарною активністю нейтрофілів, системою клітинного та гуморального імунітету, частотою епізодів ГРЗ.

Враховуючи наявність бактеріальних ускладнень у дітей із РРІ, можна припускати наявність порушень фагоцитарної системи, що, за даними фахової літератури, найбільше схильна до змін у таких дітей. Початок гострих бактеріальних інфекцій супроводжується підвищенням абсолютної кількості і функціонально-метаболічної активності нейтрофілів, ці показники протягом реалізації протиінфекційного захисту зменшуються. За нашими результатами аналізу показників неспецифічної резистентності, виявили вірогідне (p=0,04) зниження фагоцитарного індексу у дітей із групи РРІ (табл. 1) та одночасне підвищення на 22,2% показника НСТ-тесту, вірогідніше, як компенсаторного явища. У результаті частотного аналізу встановили тенденцію до зниження індексу закінченості фагоцитозу, яке вірогідно частіше спостерігали у дітей із РРІ (табл. 2).

Різна інтенсивність кисень-залежних процесів у нейтрофілах у групах дітей може свідчити про швидше виснаження механізмів природного захисту пацієнтів із РРІ, що призводить до посилення депресії фагоцитарної і функціонально-метаболічної активності макрофагів при наступних епізодах інфекцій і посилюється через неможливість ефективного відновлення імунокомпетентних клітин під час повторення респіраторних інфекційних захворювань.

Аналіз клітинної ланки імунітету в періоді раннього реконвалесцентного періоду у дітей, які схильні до рекурентного перебігу респіраторних інфекцій і хворіють епізодично, засвідчив, що загальна та відносна кількість майже всіх показників в основній групі й у групі порівняння знаходилась в межах референтних значень (табл. 1).

Таблиця 1

Показники фагоцитарної ланки імунітету у дітей із різною частотою респіраторних інфекцій

Показники	PPI (n=52)	EPI (n=55)	Референтні значення
	Me 25%–75%		
Фагоцитарний індекс, %	72,0 62,0–81,0 *	78,0 68,0–85,0	60–80
Фагоцитарне число	5 4–6	5 4–6	5–10
Індекс завершеності фагоцитозу, %	1,2 1,1–1,2	1,2 1,1–1,3	Більше 1
НСТ-тест, спонтанний	22,0 14,0–32,0	18,0 12,0–30,0	12–26
Індекс НСТ-тесту	0,5 0,3–0,7	0,5 0,2–0,7	0,2–1,1
Лейкоцити, абс.	7,6 6,6–9,0	7,8 6,0–10,6	5,8–8,0
Лімфоцити, %	56,5 49,5–67,5	59,0 50,0–67,5	39–59
лімфоцити, абс.	4,55 3,55–5,84	4,35 3,64–6,05	2,26–4,72
CD3+, %	64,0 60,0–66,0	64,0 60,0–65,0	62–69
CD3+, абс.	2,89 2,15–3,82	2,76 2,22–3,84	1,4–3,3
CD4+, %	38,0 34,0–42,0	36,0 33,0–38,0	30–40
CD4+, абс.	1,64 1,36–2,21	1,48 1,23–2,21	0,7–1,9
CD8+, %	29,0 27,0–31,0	27,5 26,0–29,0	25–32
CD8+, абс.	1,21 1,03–1,61	1,21 0,98–1,52	0,6–1,5
CD4/ CD8	1,3 1,2–1,5	1,3 1,2–1,3	1,2–1,3
CD16+, %	23,0 21,0–27,0	23,00 20,00–25,50	8–15
CD16+, абс.	0,92 0,78–1,64	0,91 0,74–1,57	0,18–0,7

Примітки: * Манна– Уїтні критерій U=1075,50, Z=-2,08, p <0,038.



Зміни, які визначили в показниках імунотрибуни у дітей, закономірні, відповідають фазі розвитку імунної відповіді при бактеріальному процесі і характеризують імунотрибуничну відповідь у ранньому відновлювальному періоді – медіана імунотрибуничного індексу зареєстрована на верхній межі референтних значень у групах, природні кілери CD16+ активовані в обох групах – їхня абсолютна і відносна кількість в 1,5 раза перевищувала верхню межу референтних значень, у групах домінували діти з надлишком цих клітин, що притаманне відповіді на вірусну інфекцію.

Водночас частотний аналіз показників клітинної ланки імунотрибуни виявив такі тенденції до змін у дітей із PPI: збільшення абсолютних показників Т-лімфотрибуни (CD3+) та їх субпопуляцій на тлі зниження абсолютної кількості лейкоцитрибуни і лімфотрибуни. Визначили збільшення абсолютної кількості Т-хелперів (CD4+) та одночасне підвищення відносної кількості Т-цитотоксичних клітин (CD8+) в основній групі в порівнянні з групою EPI (табл. 2). В основній групі у 34,6% пацієнтрибуни виявили гіперфункцію Т-хелперів (CD4+) проти 10,9% дітей з аналогічними змінами у групі порівняння (p = 0,019); гіперпродукцію Т-цитотоксичних клітин (CD8+) діагностували у 17,3% дітей із PPI проти 3,6% пацієнтрибуни з EPI (p = 0,036).

Таблиця 2

Частотний аналіз фагоцитарної ланки імунотрибуни у дітей із різною частотою респіраторних інфекцій

Показники	PPI (n=52)			EPI (n=55)		
	↓	N	↑	↓	N	↑
Фагоцитарний індекс, %	4	36	12	2	31	22
Фагоцитарне число	9	33	0	14	41	0
Індекс завершеності фагоцитозу	11*	41	0	2*	53	0
НСТ-тест, спонтанний	9	25	18	12	28	15
Індекс НСТ-тесту	0	51	1	0	54	1
Лейкоцитрибуни, абс.	7	26	19	12	18	25
Лімфотрибуни, %	5	26	21	6	23	26
Лімфотрибуни, абс.	3	29	20	1	33	21
CD3+, %	0**	48	4	17	38	0
CD3+, абс.	3	32	17	1	36	18
CD4+, %	0	34	18***	0	49	6
CD4+, абс.	2	35	15	1	40	14
CD8+, %	0	43	9****	5	48	2
CD8+, абс.	4	34	14	1	40	14
CD4/ CD8	6	27	19	5	40	10
CD16+, %	0	4	48	0	2	53
CD16+, абс.	0	11	41	0	12	43

Примітки: * $\chi^2 = 6,03$, p = 0,014; ** $\chi^2 = 14,23$, p = 0,0002; *** $\chi^2 = 5,49$, p = 0,019; **** $\chi^2 = 4,41$, p = 0,036.

Одночасна активація Т-лімфотрибуни CD8+, що асоціюється з противірусним імунотрибуни, та CD4+ як маркера активованої гуморальної ланки у відповідь на бактеріальну інфекцію можуть призводити до гальмування обох ланок імунотрибуни відповіді та сприяти пригніченню системи імунотрибуни загалом при рекурентному перебігу вірусно-бактеріальних інфекцій.

В основній групі привертає увагу статистично вірогідне збільшення відносної кількості активаційного маркера CD95+ $-31,0|30,0-34,0|*$ проти $26,0|24,0-28,0|$ у групі порівняння (U=446,5, Z=6,13, p < 0,05), що показує посилення експресії рецепторів апоптозу на імунотрибуникомпетентних клітинах і зростаючу їхню готовність до програмованої загибелі. У пацієнтрибуни із PPI спостерігають суттєвішу стимуляцію чужорідними патогенами, від яких Т-лімфотрибуни отримують додаткові сигнали про активацію запрограмованої загибелі клітин, відзначають також слабку імунотрибуни відповідь, котра формує недостатній захисний фон для скасування апоптозу активованих імунотрибуникомпетентних клітин.

Статистичне порівняння показників гуморальної ланки імунотрибуни дітей, які схильні до рекурентного перебігу респіраторних інфекцій і хворіють епізодично, не визначив жодних відмінностей між досліджуваними групами ні під час кількісного оцінювання, ні протягом частотного аналізу.

Особливості гуморальної відповіді пацієнтрибуни у періоді ранньої реконвалесценції проаналізували за вмістом субкласів IgG (табл. 3). Виявили тенденції до зменшення IgG1, IgG2, що може зумовлювати порушення процесів опсонізації – поглинання патогенів, недостатність синтезу антитіл до ліпополісахаридів. Рівень IgG3 виявився вищим на 31,7% у дітей групи PPI, що може показати напружений стан імунотрибуни системи при частих вірусних і бактеріальних інфекціях. Але статистично вірогідно вищим виявився рівень IgG4 (на 60,7%) у дітей із PPI, що констатувало притаманну дітям із PPI схильність до алергічних реакцій (p < 0,05).

Таблиця 3

Середні показники рівня субкласів IgG у дітей, які схильні до рекурентного перебігу респіраторних інфекцій та хворіють епізодично

Групи	PPI (n=25)	EPI (n=17)	Референтні значення	p
IgG1, мг/мл	5,77 2,35–7,97	6,03 4,50–9,51	4,9–11,4	p>0,05
IgG2, мг/мл	0,00 0,00–1,73	0,91 0,00–2,53	1,5–6,4	p>0,05
IgG3, мг/мл	0,41 0,27–1,00	0,27 0,20–0,55	0,2–1,1	p>0,05
IgG4, мг/мл	0,56 0,27–1,11	0,22 0,14–0,32	0,08–1,40	Z=3,38, U=80,5 p<0,05

Висновки

Зміни імунотрибуни відповіді у дітей молодшого віку в ранньому відновлювальному періоді рекурентних респіраторних інфекцій характеризуються дискоординованою взаємодією ланок: синдромом компенсаторних змін збоку фагоцитарної ланки імунотрибуни (зменшення абсолютної кількості фагоцитуючих нейтрофілів та одночасне підвищення їхньої функціонально-метаболическої активності) та дисоціації імунотрибуни відповіді (на тлі зниження абсолютної кількості лейкоцитрибуни і лімфотрибуни зареєстровано збільшення абсолютних показників CD3+ та їхніх субпопуляцій CD4+, CD8+, посилення експресії рецепторів апоптозу). Можливо, ці зміни зумовлені неповною ерадикацією збудника інфекційного процесу, що призводить до розвитку рекурентного перебігу вірусно-бактеріальних інфекцій у дітей молодшого віку.

**Список літератури**

1. Беш Л.В. Лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей, які часто хворіють: прості відповіді на складні запитання : Текст / Л.В. Беш, О.І. Мацюра// Здоров'я України. – 2012. – № 4. – С. 51–52.
2. Муквіч О.М. Профілактика гострих респіраторних інфекцій у дітей шкільного віку : Текст / О.М. Муквіч, Л.І. Омельченко // Дитячий лікар. – 2013. – № 6(27). – С. 65–70.
3. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии: Текст / Г.А. Самсыгина, Г.С. Коваль//Лечащий врач. – 2009. – № 1. – С. 66–74.
4. Майданник В.Г. Педіатрія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів : [Текст]/ В.Г. Майданник. – 2-е вид. – Х.: Фолио, 2002. – 1125 с.

References

1. Besh, L.V., & Matsiura, O.I. (2012). Likuvannia hostrikh respiratornykh virusnykh infektsii u ditei, yaki chasto khvoriut: prosti vidpovidi na skladni zapytannia. *Zdorovia Ukrainy*, 4, 51–52. [in Ukrainian].
2. Mukvich, O. M., & Omelchenko, L.I. (2013). Profilaktyka hostrykh respiratornykh infektsii u ditei shkilnoho viku. *Dytiachyi likar*, 6(27), 65–70. [in Ukrainian].
3. Samsygina, G. A., Koval', G. S. (2009). Chastoboleyushhiedeti: problemy diagnostiki, patogeneza i terapii. *Lechashhij vrach*, 1, 66–74. [in Russian].
4. Maidannyk, V. H. (2002). *Pediatrica*. Kharkiv: Folio. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Боярська Л.М., к. мед. н., професор, зав. каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет,

E-mail: kaf.pediatric.fpo@gmail.com.

Герасімчук Т.С., асистент каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Котлова Ю.В., к. мед. н., доцент каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Давидова А.Г., к. мед. н., асистент каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцію 07.07.2014 г.



УДК: 617.735-007.281-005-089-08

Н. Г. Завгородня^{1,2}, А. В. Дедов¹, О. М. Ивахненко²**Гемодинамічний фон у пацієнтів із регматогенним відшаруванням сітківки**¹ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ,²Запорізький державний медичний університет**Ключові слова:** регматогенне відшарування сітківки, регіонарна гемодинаміка, периферична вітреохоріоретинальна дистрофія.

При відшаруванні сітківки атрофічні процеси призводять до незворотного зниження функцій уже через 4–6 діб; це відбувається на тлі низького очного кровотоку. З метою оцінювання ступеня порушення регіонарної гемодинаміки у хворих на відшарування сітківки обстежили 52 особи із регматогенним відшаруванням сітківки, а також 24 пацієнтів із міопією та решітчастою формою периферичної вітреохоріоретинальної дистрофії. Порівнювали дані доплерографії та реографії, за якими виявили суттєве зниження показників кровотоку в пацієнтів із відшаруванням сітківки, відсутність різниці між ураженим і парним оком у цих пацієнтів, тісну зворотну залежність рівня очного кровотоку від ступеня міопії у пацієнтів контрольної групи. Це свідчить про доцільність заходів із покращення регіонарного кровотоку в пацієнтів, яких оперували з приводу відшарування сітківки.

Гемодинамический фон у пациентов с регматогенной отслойкой сетчаткиН. Г. Завгородня^{1,2}, А. В. Дедов¹, Е. М. Ивахненко²

При отслойке сетчатки атрофические процессы приводят к необратимому снижению функций уже через 4–6 суток; это происходит на фоне низкого глазного кровотока. С целью оценки степени нарушения регионарной гемодинамики у пациентов с отслойкой сетчатки обследовали 52 лица с регматогенной отслойкой сетчатки и 24 больных миопией с решетчатой формой периферической витреохориоретинальной дистрофии. Сравнивали данные доплерографии и реографии, установлено значительное снижение показателей кровотока у пациентов с отслойкой сетчатки, отсутствие различий между пораженным и парным глазом у этих пациентов, отмечена тесная зависимость уровня глазного кровотока от степени миопии у пациентов контрольной группы. Это свидетельствует о целесообразности мер по улучшению регионарного кровотока у пациентов, оперированных по поводу отслойки сетчатки.

Ключевые слова: регматогенная отслойка сетчатки, регионарная гемодинамика, периферическая витреохориоретинальная дистрофия.*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 66–69***Ocular hemodynamics in patients with rhegmatogenous retinal detachment**

N. H. Zavgorodnya, A. V. Dedov, Ye. M. Ivakhnenko

Aim. In case of retinal detachment atrophic processes lead to irreversible loss of functions within 4–6 days, it happens on underlying low ocular blood flow. In order to evaluate the degree of violation of regional hemodynamics in patients with retinal detachment two groups of patients were examined: the main group (52 patients with rhegmatogenous retinal detachment) and the control group (24 myopic patients with lattice form of peripheral chorioretinal dystrophy).

Methods and results. Doppler and reography results had been compared, significant decrease of blood flow in patients with retinal detachment was found. No differences between affected and fellow eye in these patients, close negative correlation between the level of ocular blood flow and the degree of myopia in the control group.

Conclusion. This demonstrates the feasibility of actions to improve regional blood flow in patients operated on for retinal detachment.

Key words: Retinal Perforations, Retinal Detachment, Hemodynamics, Chorioretinitis, Retinal Dystrophies, Proliferative Vitreoretinopathy.*Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 66–69*

Незважаючи на стрімкий розвиток і досягнення сучасної офтальмохірургії, проблема лікування регматогенних відшарувань сітківки (РВС) була, є і ще довго буде однією з основних причин сліпоти та інвалідизації населення. Це пов'язано зі швидкими атрофічними змінами фоторецепторів відшарованої сітківки, що призводить до зниження функціональних результатів лікування [1,3,6]. Так, загальновідомо, що регматогенні відшарування сітківки найчастіше трапляються через розриви сітчастої оболонки, які виникають у місцях дистрофічних змін її та навколишнього склоподібного тіла – у вогнищах периферичної вітреохоріоретинальної дистрофії (ПВХРД). У спеціалізованій літературі є відомості про розвиток ПВХРД на тлі зниження кровотоку в артеріях ока [4], тому актуальною є розробка комплексної програми хірургічного лікування хворих на регматогенні відшарування сітківки екстрасклеральними методами, що поєднують блокування розриву і корекцію гемодинамічних порушень для покращення репаративних умов для сітківки.

Мета роботи

Оцінювання ступеня порушення регіонарної гемодинаміки в пацієнтів із регматогенним відшаруванням сітківки щодо такого у хворих на міопію з решітчастою формою периферичної вітреохоріоретинальної дистрофії.

Пацієнти і методи дослідження

До основної групи ввійшли 52 особи, яких прооперували екстрасклеральними методами з приводу РВС у період із 2010 до 2013 р. у відділенні катарактальної та вітреоретинальної хірургії КУ «ЗОКЛ ЗОР». Серед пацієнтів цієї групи було 28 жінок (53,8%) та 24 чоловіки (46,2%) віком від 36 до 73 років (середній вік – 55,75±1,21 року). Повне прилягання сітківки досягнуто в усіх пацієнтів після першого втручання. Офтальмогемодинамічні обстеження здійснювали на доопераційному етапі. Контрольна група – 24 пацієнти (48 очей) із міопічною рефракцією очей (від -14,5 D до -0,5 D (у середньому – -3,37±0,51 D)). Контрольну групу становили 14 жінок (58,3%) і 10 чоловіків (41,7%) віком від 39 до 62

© Н. Г. Завгородня, А. В. Дедов, О. М. Ивахненко, 2014



років (середній вік – 53,58±1,24 року). Всі пацієнти цієї групи мали також решітчасту форму ПХРД.

Пацієнти обох груп не страждали на цукровий діабет, не мали втручань на задньому відрізку ока в анамнезі, а також не отримували вазоактивних препаратів щонайменше за місяць перед дослідженням.

Допплерографію (ДГ) артерій ока з визначенням рівня кровообігу в них виконували за допомогою апарата ультразвукового діагностичного SA8000 виробництва General Electric, що дало змогу виміряти пікову швидкість викиду (ПШВ) та середню швидкість викиду (СШВ) в очничній артерії (ОА), центральній артерії сітківки (ЦАС), задніх коротких циліарних артеріях (ЗКЦА) та порівняти його з віковою нормою та парним оком. Розраховували індекс резистентності (ІР) як відношення різниці максимальної систолічної та кінцевої діастолічної швидкостей крові до максимальної систолічної швидкості.

Реофтальмографію (РОГ) виконували за допомогою реографічного комплексу «Реоком» за стандартною методикою, що розроблена виробником. Це дало змогу виміряти об'ємні характеристики кровообігу в циліарному тілі і хоріоїдеї та порівняти його з віковою нормою та парним оком.

Статистичне опрацювання даних передбачало розрахунок середньої арифметичної варіаційного ряду (М) та її стандартної помилки (m). Для порівняння кількісних величин у парних рядах використовували t-критерій Стьюдента. Для обчислення ступеня зв'язку між ознаками, що задані в кількісному вигляді, використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r). Систематизацію матеріалу і представлення результатів розрахунків виконали з використанням статистичного пакета електронних програм «Microsoft Excel 2003», «STATISTICA® for Windows 10.0» (StatSoft Inc.).

Результати та їх обговорення

За даними РОГ, що дає змогу реєструвати імпеданс біологічних тканин, зокрема переднього відрізка очного яблука,

та його зміни під час коливання тиску крові в судинах циліарного тіла і хоріоїдеї [5], виявили: на очах із відшаруванням сітківки показники кровотоку були значно знижені щодо таких у групі порівняння. Ці показники не мали суттєвих відмінностей на очах із відшаруванням сітківки та на парних очах (табл. 1).

Порівнюючи показники пацієнтів основної групи, виявили зниження кровотоку в циліарному тілі та хоріоїдеї на 38% для пульсового об'єму крові (ПОК) з боку ураження та на 37% на парному оці, для хвилиного об'єму крові (ХОК) дефіцит становив 28% на оці з відшаруванням сітківки та 27% – на парному оці. Зниженим був також географічний коефіцієнт (РК), котрий характеризує максимальний об'єм крові у судинному руслі цього сегмента – у пацієнтів основної групи дефіцит становив 55% для обох очей. Відмінності характеристик кровотоку між очима з відшаруванням сітківки та парними очима були незначними: різниця не перевищувала значення стандартної помилки середнього відповідних величин.

Результати свідчать про значний гемодинамічний дефіцит у циліарному тілі та преекваторіальній зоні хоріоїдеї очей у пацієнтів основної групи. Характерним є симетричне зниження показників регіонарної гемодинаміки на обох очах. Враховуючи, що до контрольної групи входили пацієнти з міопією та решітчастою формою хоріоретинальної дистрофії, очевидно, що кровотік при РВС ще нижчий, ніж у пацієнтів тільки з ПВХРД.

Ультразвукова ДГ дає змогу вимірювати гемодинамічні характеристики не тільки прицільно в задньому відрізку ока, але й диференційовано між різними басейнами. За даними цього обстеження, кровопостачання ока знижувалось нерівномірно в різних судинах. Результати вимірювання наведені в таблиці 2.

Таблиця 1

Стан очного кровотоку на очах із регматогенним відшаруванням сітківки та очах без такого за даними РОГ, (М±m)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група		Група порівняння, n=48
	Око з відшаруванням сітківки, n=52	Парне око, n=52	
Пульсовий об'єм крові, мм ³	6,88±0,16*	7,01±0,16*	11,23±0,23
Хвилиний об'єм крові, мм ³	573,50±17,29*	586,50±17,69*	804,91±12,62
Реографічний коефіцієнт, %	1,27±0,07*	1,28±0,07*	2,85±0,03

Примітки: * – відмінності між показниками основної групи і групи порівняння вірогідні, p<0,001.

Таблиця 2

Показники кровотоку в різних басейнах заднього відрізка очей із регматогенним відшаруванням сітківки та без такого за даними ДГ (М±m)

Досліджувана судина	Показник, одиниці вимірювання	Основна група, n=52		Група порівняння, n=48
		Око з відшаруванням сітківки	Парне око	
Очна артерія	ПШВ, см/с	40,13±0,47*	40,50±0,45*	45,18±0,40
	СШВ, см/с	20,06±0,40*	19,94±0,42*	24,27±0,22
	ІР	0,74±0,01	0,74±0,01	0,73±0,01
Центральна артерія сітківки	ПШВ, см/с	12,58±0,20*	12,50±0,24*	13,93±0,20
	СШВ, см/с	7,12±0,15*	7,10±0,15*	8,73±0,17
	ІР	0,63±0,01	0,63±0,01	0,62±0,01
Задні короткі циліарні артерії	ПШВ, см/с	13,82±0,18*	14,15±0,17*	15,83±0,25
	СШВ, см/с	9,31±0,21*	9,42±0,18*	14,82±0,26
	ІР	0,63±0,01	0,63±0,01	0,62±0,01

Примітки: * – відмінності між показниками основної групи і групи порівняння вірогідні, p<0,01.



За даними цього методу, різниця показників кровотоку між очима з відшаруванням сітківки та парними очима дуже незначна – на рівні значення стандартної помилки середнього. Крім того, у групі порівняння дефіцит пікової швидкості в ОА дорівнював 11%, середньої швидкості в ній – 17%; дефіцит пікової швидкості в ЦАС – 9%, дефіцит середньої швидкості в ній – 18%; найбільш виражене зниження швидкості кровотоку в пацієнтів основної групи щодо показників групи порівняння було в ЗКЦА – на 12% для пікової та 37% для середньої швидкості. Зміни ІР зафіксували на рівні значення стандартної помилки середнього.

Дефіцит кровотоку в ОА та ЦАС був доволі незначним, і це збігається з відсутністю будь-яких ішемічних або гіповолемічних змін в інших структурах очного яблука. Найбільший дефіцит кровотоку щодо групи порівняння спостерігали в ЗКЦА, які беруть участь у кровопостачанні хоріоїдеї. Це може пояснити формування вогнищ ПВХРД, що пов'язані із РВС, саме в умовах хоріоїдальної гіповолемії.

Проаналізували зв'язок між передньо-заднім розміром ока та показниками кровотоку в ньому. У групі порівняння виявили такі кореляційні зв'язки: $r=-0,86$ для ПОК, $r=-0,81$ для ХОК, $r=-0,75$ для РК, $r=-0,81$ для ПШВ в ОА, $r=-0,49$ для ПШВ в ЦАС, $r=-0,78$ для ПШВ в ЗКЦА, $r=-0,72$ для СШВ в ОА, $r=-0,67$ для СШВ в ЦАС, $r=-0,92$ для СШВ в ЗКЦА.

Найважливішим судинним басейном для кровонаповнення хоріоїдеї є ЗКЦА, графічне зображення залежності СШВ у них від рефракції ока наведено на *рис. 1*.

Зі збільшенням ступеня міопії та ПЗР ока збільшується площа сітчастої та судинної оболонок. Тому зниження кровотоку в ЗКЦА є негативним явищем, а якщо збільшується площа тканин, які є перфузованими з басейну цих судин, воно призводить до розвитку дистрофічних змін.

Виявили, що у пацієнтів із РВС відбувається значне зниження об'ємних і лінійних характеристик кровотоку щодо таких у пацієнтів контрольної групи. Наші дані підтверджують результати інших авторів [2].

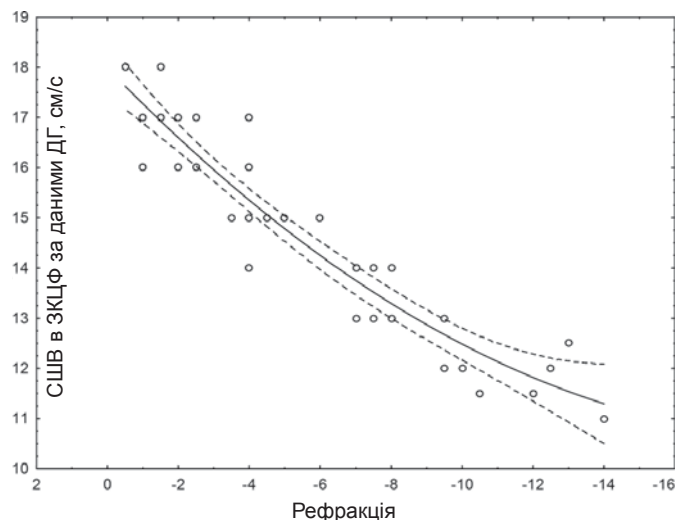


Рис. 1. Залежність СШВ у ЗКЦА від рефракції ока в пацієнтів групи порівняння за даними ДГ. Наведено довірчий інтервал у 95%.

Це зниження може зумовлювати розвиток не тільки більшої кількості вогнищ «злукісних» форм ПВХРД, але і зміни у вітреоретинальному інтерфейсі в цих ділянках із формуванням патологічної адгезії.

Висновки

На очах із РВС об'ємні характеристики регіонарної гемодинаміки нижчі на 27–55%, швидкісні характеристики – на 9–37%, ніж на очах із міопічною рефракцією та супутньою решітчастою ПВХРД. Найбільший дефіцит (37%) визначили у ЗКЦА.

У пацієнтів із РВС не виявили вірогідної різниці між характеристиками кровотоку на очах із відшаруванням сітківки на парних очах.

Установили тісний зворотний кореляційний зв'язок між показниками регіонарної гемодинаміки і ступенем міопії в пацієнтів групи порівняння.

Список літератури

1. Байбородов Я.В. Прогнозирование функциональных исходов хирургического лечения отслойки сетчатки / Я.В. Байбородов, Т.М. Джусоев // Материалы III Евроазиатской конференции по офтальмохирургии. – Екатеринбург, 2003. – С. 101–102.
2. Гундорова Р.А. Исследование показателей микроциркуляции глаза при травматической отслойке сетчатки до и после оперативного лечения / Р.А. Гундорова, Н.Л. Лепарская, П.И. Шалдин // Сборник научных трудов конференции «Восток–Запад». – Уфа, 2011. – С. 466–468.
3. Динамика структурно-функциональных изменений заднего отрезка глаза после хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки / А.П. Якимов, В.А. Зайка, А.Г. Щуко и др. // Офтальмохирургия. – 2013. – № 2. – С. 42.
4. Евграфов В.Ю. Гемодинамика глаз при оперативном лечении отслойки сетчатки : автореферат дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / В.Ю. Евграфов. – М., 1992. – 22 с.
5. Завгородняя Н.Г. Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему: монография / Н.Г. Завгородняя, Н.В. Пасечникова. – Запоріжжя ; Одеса : Орбита-ЮГ, 2010. – 37 с.
6. Прогнозирование восстановления зрительных функций у

пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки после хирургического лечения / В.А. Зайка, А.П. Якимов, Ю.В. Курсакова и др. // Вестник ОГУ. – 2013. – № 4. – С. 94–98.

References

1. Bayborodov, Ya. V., & Jhuseov, T. M. (2003). Prognozirovaniye funktsional'nykh iskhodov khirurgicheskogo lecheniya otslojki setchatki [Functional outcomes prognosing of surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment]. *Proceedings of the 3rd Euro-Asian Conference on ophthalmic surgery*. (pp. 101–102). Ekaterinburg. [in Russian].
2. Gundorova, R. A., Leparskaya, N. L., & Shaldin, P. I. (2011). Issledovanie pokazatelej mikrocirkulyacii glaza pri travmaticheskoy otslojke setchatki do i posle operativnogo lecheniya [Study of microcirculation in eyes with traumatic retinal detachment before and after surgery]. *Vostok-Zapad*; Proceedings of the Conference, (pp. 466–468). Ufa. [in Russian].
3. Yakimov, A., Zaika, V., Shchuko, A., & Malyshev, V. (2013). Dinamika strukturmno-funktsional'nykh izmenenij zadnego otrezka glaza posle khirurgicheskogo lecheniya regmatogennoj otslojki setchatki [Dynamics of structural and functional changes of posterior segment after surgery for rhegmatogenous retinal



- detachment]. *Oftal'mokhirurgiya*, 2, 42. [in Russian].
4. Evgrafov, V. (1992). *Gemodinamika glaz pri operativnom lechenii otslojki setchatki* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Eye hemodynamics in the surgical treatment of retinal detachment] (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow [in Russian].
 5. Zavgorodnyaya, N., & Pasechnikova, N. (2010). *Pervichnaya glaucoma. Noviy vzglyad na staruyu problemu* [Primary glaucoma. New look at old problem] Zaporizhzhya; Odesa: Orbita-YUG. [in Ukrainian].
 6. Zaika, V. A., Yakimov, A. P., Kursakova, U. V., Michalevich, I. M. (2013). Prognozirovanie vosstanovleniya zritel'nykh funktsij u pacientov s regmatogennoj otslojkoj setchatki posle khirurgicheskogo lecheniya [Prediction of visual functional restoration in patients with rhegmatogenous retinal detachment after surgery]. *Vestnik Oregburgskogo gosudarstvennogo universiteta*, 4, 94–98. [in Russian].

Відомості про авторів:

Завгородня Н.Г., д. мед. н., професор, зав. каф. очних хвороб, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», зав. каф. офтальмології, Запорізький державний медичний університет.

Дедов А.В., аспірант каф. очних хвороб, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»,

E-mail: andreydedov@ukr.net.

Івахненко О.М., к. мед. н., асистент каф. офтальмології, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцію 03.09.2014 г.



УДК 617.753.2-039.36-053.2-07

Т. Е. Цыбульская

Сравнительная характеристика морфометрических, биометрических и биомеханических параметров миопических глаз у детей с разными видами прогрессирующей близорукости

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: прогрессирующая близорукость, дети, рефракция глаза, аксиальная длина глаза, оптическая когерентная томография.

При прогрессировании миопического процесса у детей отмечают изменения морфометрических, биометрических и биомеханических показателей глазного яблока. С целью изучения данных параметров при осевой и рефракционной близорукости обследовали 32 пациента (64 глаза) с осевой и 26 больных (46 глаз) рефракционной миопией. Установлено, что у пациентов с осевой и рефракционной прогрессирующей миопией в 56,4% отмечается снижение толщины слоя перипапиллярных нервных волокон и толщины слоя ганглионарных клеток, повышение роговично-компенсированного внутриглазного давления в 1,3 раза, а также снижение корнеального гистерезиса в 1,2 раза. Данные изменения не зависят от степени рефракции и связаны с увеличением аксиальной длины глаза и снижением биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы независимо от вида близорукости.

Порівняльна характеристика морфометричних, біометричних і біомеханічних параметрів міопічних очей у дітей із різними видами короткозорості, що прогресує

Т. Є. Цибулська

Якщо короткозорість прогресує, у дітей відзначають зміни морфометричних, біометричних і біомеханічних показників очного яблука. З метою вивчення цих параметрів при осьовій і рефракційній короткозорості обстежили 32 пацієнтів (64 ока) з осьовою та 26 хворих (46 очей) на рефракційну міопію. У пацієнтів з осьовою і рефракційною міопією, що прогресує, в 56,4% виявили зниження товщини шару перипапільної зони нервових волокон і товщини шару гангліонарних клітин, підвищення роговково-компенсованого внутрішньоочного тиску в 1,3 раза, а також зниження корнеального гістерезису в 1,2 раза. Ці зміни не залежать від ступеня рефракції та пов'язані зі збільшенням аксіальної довжини ока і зниженням біомеханічних властивостей корнеосклеральної капсули незалежно від виду короткозорості.

Ключові слова: короткозорість, діти, рефракція ока, аксіальна довжина ока, оптична когерентна томографія.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 70–73

Comparative characteristics of morphometric, biometric and biomechanical parameters of myopic eyes in children with different types of progressive myopia

Т. Е. Tsybul'skaya

Aim. With the progression of myopic process in children the changes of morphometric, biometric and biomechanical parameters of eyeball are observed. In order to study these parameters in the axial and refractive myopia 32 patients (64 eyes) with axial and 26 patients (46 eyes) with refractive myopia have been examined.

Methods and results. It has been established that in patients with axial and refractive progressive myopia in 56.4% of cases there is a decrease of peripapillary zone thickness of nerve fiber and decrease of ganglion cells layer thickness, an increase of corneal-compensated intraocular pressure by 1.3 times, and also the reduce of corneal hysteresis by 1.2 times.

Conclusion. These changes do not depend on the degree of refraction and are associated with an increase in axial length of the eye and decrease in the biomechanical properties of the root-scleral capsule regardless the type of myopia.

Key words: Progressive Myopia, Children, Ocular Refraction, Eye Axial Length, Optical Coherence Tomography.

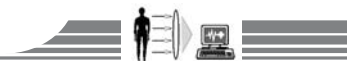
Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 70–73

Возросший удельный вес близорукости в общей структуре слабовидения детского населения предполагает как можно более раннее установление и предупреждение прогрессирования данной аномалии рефракции [16].

Исследования патогенетических механизмов развития близорукости указывают на ведущую роль повышения внутриглазного давления (ВГД) и снижения прочностных характеристик фиброзной оболочки как существенных причин миопизации глаза. Так, работы Н.Г. Завгородней, В.В. Страхова, Е.П. Тарутты и других исследователей убедительно показывают нарушение равновесия в комплексе «офтальмотонус-прочностные свойства капсулы глаза» при развитии близорукости [2–4]. В ходе предыдущих исследований установили, что снижение биомеханических свойств

корнеосклеральной капсулы (корнеального гистерезиса, фактора резистентности роговицы) при миопии, а также повышение внутриглазного роговично-компенсированного давления происходит при прогрессивном увеличении передне-задней длины глазного яблока независимо от степени близорукости [5]. Многие исследователи придерживаются мнения, что и при осевой, и при рефракционной форме миопии ее прогрессирование происходит за счет увеличения аксиальной длины глаза и сопровождается изменениями на глазном дне [1]. Впрочем, комплексная оценка факторов, приводящих к прогрессированию миопического процесса у детей, остается предметом дискуссии среди практикующих врачей.

В течение последних лет наиболее популярным методом



оценки морфологических изменений глазного дна является оптическая когерентная томография (ОКТ). Специализированная литература последних лет по применению ОКТ в педиатрической практике содержит данные о снижении толщины слоя перипапиллярных нервных волокон зрительного нерва, начальных дистрофических изменениях в макулярной области у пациентов с осевой миопией [6–8, 10].

В доступных источниках специализированной литературы не обнаружили сведений о состоянии морфометрических и биомеханических показателей глазного яблока у детей с рефракционной прогрессирующей близорукостью. Вопрос о характере взаимоотношений между названными параметрами у детей с прогрессирующим течением миопии остается недостаточно изученным. Это обусловило актуальность проведенной работы.

Цель работы

Изучить особенности морфометрических параметров диска зрительного нерва и центральной зоны сетчатки при осевой и рефракционной близорукости, их взаимосвязь с биометрическими и биомеханическими свойствами глаза и роль в прогрессировании заболевания.

Пациенты и методы исследования

Среди обследованных детей осевую миопию диагностировали у 32 пациентов (64 глаза) – I группа наблюдения, рефракционную миопию – у 26 больных (46 глаз) – II группа наблюдения. Слабую степень близорукости установили на 84 глазах, среднюю – на 26 глазах. Возраст пациентов – от 7 до 14 лет. Контрольную группу составили 16 детей (32 глаза) того же возраста без офтальмологической патологии с эметропией. Острота зрения у детей, имеющих близорукость, с коррекцией составила 1,0. Кроме стандартного офтальмологического обследования пациентам определяли толщину слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне (ТСПНВ), а также толщину слоя ганглионарных клеток (ГК) по стандартным протоколам на оптическом когерентном томографе Stratus OCT 3000. Аксиальную длину глазного яблока и рефрактометрию определяли на биометрическом аппарате IOL Master (Carl Zeiss, Germany). Биомеханические показатели корнеосклеральной капсулы глазного яблока: корнеальный гистерезис (СН), ВГД, роговично-компенсированное ВГД (ИОРсс) определяли на анализаторе биомеханических свойств роговицы (ORA, Reichert, США). Для исключения кератоконуса всем пациентам с рефракционной миопией проводили кератотопографию.

Полученные данные обработаны с помощью программы «Statistica for Windows 6,0». Для оценки отличий в двух группах использовали t-критерий Стьюдента с предварительной оценкой нормальности распределения в вариационном ряду. При отсутствии нормального распределения величин в исследуемых выборках применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с осевой миопией отмечено снижение ТСПНВ до $87,3 \pm 3,1$, что достоверно ниже в сравнении с пациентами контрольной группы ($p = 0,01$). У пациентов с рефракционной миопией показатель ТСПНВ практически не отличался от значений группы детей с эметропией ($95,5 \pm 1,8$ и $99,7 \pm 1,5$ соответственно).

У пациентов с рефракционной миопией и осевой миопией отмечено снижение толщины слоя ганглионарных клеток центральной зоны сетчатки (ТСГК) в сравнении с контрольной группой, более выраженное при осевой миопии ($p = 0,002$ и $p = 0,0001$ соответственно).

У пациентов с осевой миопией средний показатель аксиальной длины глазного яблока составил $24,9 \pm 0,1$ мм, что достоверно выше показателей пациентов с рефракционной миопией ($23,3 \pm 0,1$ мм; $p < 0,05$), а также контрольной группы ($22,7 \pm 0,06$ мм; $p < 0,01$).

Значения роговично-компенсированного ВГД (ИОРсс) у пациентов в группе с осевой миопией отличались в сторону достоверного увеличения этого показателя до $18,5 \pm 0,6$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Отсутствуют различия показателей ИОРсс между пациентами с рефракционной миопией и эметропией – $14,8 \pm 0,6$ мм рт.ст. и $13,3 \pm 0,3$ мм рт.ст. соответственно.

Величина корнеального гистерезиса в группах детей с осевой и рефракционной миопией была снижена в сравнении с группой эметропов ($13,8 \pm 0,2$) и составила $11,5 \pm 0,1$ и $12 \pm 0,3$ мм рт.ст. соответственно ($p < 0,01$) (табл. 1).

Следующий этап исследования – установление различий показателей морфометрических параметров заднего отрезка глаза, биометрических, биомеханических показателей и ВГД у пациентов с осевой и рефракционной миопией в зависимости от прогрессирования миопического процесса. Для этого пациентов каждой из групп наблюдения разделили на 2 подгруппы: 1 – больные со стабильным, 2 – с прогрессирующим течением близорукости (табл. 2). Критерии прогрессирования близорукости: усиление исходной рефракции в условиях

Таблица 1

Состояние морфометрических, биометрических и биомеханических показателей глазного яблока у детей с осевой и рефракционной близорукостью

Группы наблюдения	Показатель, ед. измерения				
	ТСПНВ, мкн	ТСГК, мкн	Аксиальная длина глазного яблока, мм	ИОРсс, мм рт.ст.	СН, мм рт.ст.
I группа наблюдения (осевая миопия), n=64	$87,3 \pm 3,1^*$	$79 \pm 1,1^*$	$24,9 \pm 0,1^{*\diamond}$	$18,5 \pm 0,6^{*\diamond}$	$11,5 \pm 0,1^*$
II группа наблюдения (рефракционная миопия), n=46	$95,5 \pm 1,8$	$78 \pm 1,2^*$	$23,3 \pm 0,1^\diamond$	$14,8 \pm 0,6^*$	$12 \pm 0,3^*$
Группа контроля (эметропия), n=32	$99,7 \pm 1,5$	$90 \pm 0,8$	$22,7 \pm 0,06$	$13,3 \pm 0,3$	$13,8 \pm 0,2$

Примечания: *р – статистически достоверные отличия в сравнении с контрольной группой; \diamond р – статистически достоверные отличия между группами наблюдения.



Состояние морфометрических, биометрических и биомеханических показателей глазного яблока у детей с осевой и рефракционной близорукостью в зависимости от прогрессирования заболевания

Подгруппы наблюдения	ТСПНВ, мкн	ТСГК, мкн	Аксиальная длина глазного яблока, мм	ЮРСс, мм рт.ст.	СН, мм рт.ст.
Осевая миопия (стабильное течение), n=28	97,8±1,9	86,2±1,1	23,8±0,1*	16,5±0,7*	11,8±0,3*
Осевая миопия (прогрессирующее течение), n=36	86,3±3,1*	79±1,2*	24,9±0,1*	18,8±0,5*	11,5±0,1*
Рефракционная миопия (стабильное течение), n=20	93±2,7	82±1,4	23,3±0,1	14,7±0,8	12,5±0,4*
Рефракционная миопия (прогрессирующее течение) n=26	87,2±1,2*	77±1,4*	23,6±0,1*	16,2±0,8*	12,0±0,4*
Группа контроля (эмметропия) n=32	99,7±1,5	90±0,8	22,7±0,06	13,3±0,3	13,8±0,2

Примечания: *р – статистически достоверные отличия между подгруппами наблюдения; •р – статистически достоверные отличия с группой контроля.

циклоплегии на 0,5–1,0 дптр в год, увеличение аксиальной длины глазного яблока в среднем на 0,8–1,0 мм в год, а также офтальмоскопические изменения (формирование или увеличение миопического конуса у диска зрительного нерва, наличие перипапиллярного дугообразного рефлекса Вейна с носовой стороны) [1].

При прогрессирующем течении и осевой, и рефракционной близорукости происходит снижение ТСПНВ до 86,3±3,1 мкн и 87,2±1,2 мкн соответственно в сравнении с глазами со стабильным ее течением и группой контроля (р<0,05). Также отмечено и достоверное снижение ТСГК до 79±1,2 мкн и 77±1,4 мкн соответственно (р<0,05). При стабильном и прогрессирующем течении осевой миопии установлено повышение ЮРСс в среднем до 16,5±0,7 мм рт.ст. и до 18,8±0,5 мм рт.ст. соответственно. У пациентов с рефракционной миопией ЮРСс достоверно несколько выше при прогрессирующем течении – 16,2±0,8 мм рт.ст. Показатель СН снижается (хотя и в разной степени) при всех видах миопии независимо от прогрессирующего или стабильного ее течения и достоверно отличается от группы контроля (табл. 2).

Анализ представленных данных позволяет предположить, что при прогрессировании близорукости, наряду с увеличением аксиальной длины глазного яблока, информативными у пациентов с осевой и рефракционной формой могут быть морфометрические показатели – ТСПНВ и ТСГК. Коэффициенты корреляции между ТСПНВ и аксиальной длиной глазного яблока при осевой и рефракционной миопии составили $r = -0,43$ (р<0,05) и $r = -0,33$ (р<0,05) соответственно, что согласуется с данными других авторов [7,8,10]. Однако в большей степени мы отметили отрицательную корреляционная зависимость между аксиальной длиной глазного яблока и ТСГК: $r = -0,64$; р<0,01 при осевой близорукости и $r = -0,58$; р<0,01 при рефракционной. Также установлена положительная корреляционная связь между СН и ТСГК: коэффициент корреляции составил $r = 0,54$; р<0,01 при осевой и $r = 0,65$;

р<0,01 при рефракционной форме близорукости. Показатель ЮРСс отрицательно коррелировал с ТСГК: $r = -0,46$; р<0,05 при осевой и $r = -0,68$; р<0,01 при рефракционной форме миопии. Отсутствие зависимости между показателями ТСПНВ и ТСГК со степенью нарушения рефракции позволяет предположить, что именно аксиальная длина и биомеханические свойства корнеосклеральной капсулы оказывают влияние на прогрессирование близорукости в детском возрасте, что, в свою очередь, сопровождается изменениями морфометрических параметров глазного яблока.

Выводы

1. У пациентов с осевой прогрессирующей миопией в 56,2% отмечено снижение толщины слоя перипапиллярных нервных волокон и толщины слоя ганглионарных клеток в среднем на 11,5 мкн и 7,2 мкн, а у 56,5% больных рефракционной миопией эти показатели снижены в среднем на 5,8 мкн и 5,2 мкн в сравнении с глазами со стабильным течением миопии.

2. При стабильном и прогрессирующем течении осевой миопии отмечено повышение ЮРСс в 1,2 и 1,4 раза соответственно. У пациентов с рефракционной миопией достоверное повышение ЮРСс в 1,3 раза установлено только при прогрессирующем течении процесса.

3. Снижение корнеального гистерезиса отмечено при всех видах прогрессирующей близорукости (в среднем в 1,2 раза).

4. Изменения морфометрических показателей глаза и биомеханические параметры не зависят от степени рефракции и связаны с увеличением аксиальной длины глаза и снижением биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы независимо от вида близорукости.

Перспективы дальнейших исследований касаются разработки дифференциально-диагностических тестов для определения риска развития и темпов прогрессирования миопии в детском возрасте с учетом морфометрических, биомеханических и биометрических показателей корнеосклеральной капсулы глаза.

Список литературы

- Бушуева Н.Н. Современные аспекты патогенеза и лечения прогрессирующей миопии / Н.Н. Бушуева // Научно-практична конф. дитячих офтальмологів України з міжнародною участю: тези та лекції (4–5 жовтня, 2012 р., м. Севастополь). – К., 2012. – С. 282–291.
- Завгородняя Н.Г. Изменение гидродинамики миопического

- глаза под влиянием зрительной нагрузки и её роль в прогрессировании заболевания / Н.Г. Завгородняя, Т.Н. Барковская // Офтальмологический журнал. – 1998. – № 1. – С. 31–35.
- Страхов В.В. Особенности прогрессирования миопии на фоне различного уровня ВГД / В.В. Страхов, Е.Г. Гулидова // Российская педиатрическая офтальмология. – 2011. – № 1. – С. 15–19.
- Тарутта Е.П. Акустическая плотность склеры как фактор



- прогноза розвитку периферических витреохориоретинальних дистрофій при міопії: результати 10-літнього динамічного спостереження / Е.П. Тарутта, М.В. Максимова, Г.В. Кружкова, Н.В. Ходжабекян, Г.А. Маркосян // Вестник офтальмології. – 2012. – Том. 129. – № 1. – С. 16–21.
5. Цыбульская Т.Е. Особенности биомеханических и биометрических параметров корнеосклеральной капсулы глазного яблока у детей с миопией / Т.Е. Цыбульская, Т.С. Завгородняя // Сучасні медичні технології. – 2013. – № 4(20). – С. 115–119.
 6. Тарутта Е.П. Взаимосвязь биомеханических особенностей корнеосклеральной капсулы и стереометрических параметров диска зрительного нерва при врожденной и приобретенной миопии / Е.П. Тарутта, Г.А. Маркосян, Е.Н. Иомдина, Ю.М. Аксенова, Г.В. Кружкова // Вестник офтальмології. – 2013. – Том. 129. – № 4. – С. 29–34.
 7. Горбатюк Т.Л. Морфоструктурные особенности зрительного нерва и перипапиллярных волокон у детей с миопией / Т.Л. Горбатюк, И.М. Бойчук // Офтальмологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 41–45.
 8. Zhao Z. Effect of myopia on ganglion cell complex and peripapillary retinal nerve fibre layer measurements: a Fourier-domain optical coherence tomography study of young Chinese persons / Z. Zhao, C. Jiang // Clinical & experimental ophthalmology. – 2013. – Vol. 41(6). – P. 561–566.
 9. Szumiński M. Assessment of retinal ganglion cells thickness in high myopia / M. Szumiński, A. Bakunowicz-Łazarczyk // Klin Oczna. – 2012. – Vol. 114. – № 3. – P. 180–183.
 10. Takeyama A. Influence of axial length on ganglion cell complex (GCC) thickness and on GCC thickness to retinal thickness ratios in young adults / A. Takeyama, Y. Kita, R. Kita, G. Tomita // Japanese journal of ophthalmology. – 2014. – Vol. 58(1). – P. 86–93.
- References**
1. Bushueva, N. N. (2012) Sovremennyye aspekty patogeneza i lecheniya progressiruyushey miopii [Modern aspects of the pathogenesis and treatment of progressive myopia]. *Abstracts and lectures of Papers of the Scientific and Praktscal Conference*, (pp. 282–291). Kyiv. [in Ukrainian].
 2. Zavgorodnyaya, N. G., & Barkovskaya, T. N. (1998) Izmenenie gidrodinamiki miopicheskogo glaza pod vliyaniem zritel'noy nagruzki i eyo rol' v progressirovaniy zabollevaniya [Change hydrodynamics myopic eyes under the influence of visual load and its role in disease progression]. *Oftalmologicheskij zhurnal*, 1, 31–35. [in Ukrainian].
 3. Strakhov, V. V., & Gulidova, E. G. (2011) Osobennosti progressirovaniya miopii na fone razlichnogo urovnya VGD [Features of the progression of myopia, depending on the level of intraocular pressure]. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*, 1, 15–19. [in Russian].
 4. Tarutta, E. P., Maksimova, M. V., Kruzhkova, G. V., Khodzhabekian, N. V., & Markosian, G. A. (2013) Akusticheskaya plotnos't sklery kak faktor prognoza razvitiya perifericheskikh vitreohorioretinalnykh distrofij pri miopii: rezul'taty 10-letnego dinamicheskogo nablyudeniya [Acoustic density of sclera as a prognostic factor of peripheral vitreochorioretinal degenerations in myopia: results of 10-years follow-up]. *Vestnik oftal'mologii*, 129(1), 16–21. [in Russian].
 5. Cybul'skaya, T. E., & Zavgorodnyaya, T. S. (2013) Osobennosti biomekhanicheskikh i biometricheskikh parametrov korneoskleral'noy kapsuly glaznogo yabloka u detey s miopiey [Features biomechanical and biometrics corneoscлерal capsule of the eyeball in children with myopia]. *Suchasni medychni tekhnologii*, 4(20), 115–119. [in Ukrainian].
 6. Tarutta, E. P., Markosian, G. A., Iomdina, E. N., Aksenova, Iu. M., & Kruzhkova, G. V. (2013) Vzaimosvyaz' biomekhanicheskikh osobennostey korneoskleral'noy kapsuly i stereometricheskikh parametrov diska zritel'nogo nerva pri vrozhdennoy i priobretennoy miopii [Correlation between biomechanical properties of the corneoscлерal tunic and stereometric parameters of the optic nerve head in congenital and acquired myopia]. *Vestnik oftal'mologii*, 129(4), 29–34. [in Russian].
 7. Gorbatyuk, T. L., & Boychuk, I. M. (2011) Morfostrukturnye osobennosti zritel'nogo nerva i peripapillyarnykh volokon u detey s miopiey [Morphostructural features of the optic nerve and peripapillary fibers in children with myopia] *Oftalmologicheskij zhurnal*, 1, 41–45. [in Ukrainian].
 8. Zhennan, Z., & Jiang, C. (2013) Effect of myopia on ganglion cell complex and peripapillary retinal nerve fibre layer measurements: a Fourier-domain optical coherence tomography study of young Chinese persons. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 4(6), 561–566. doi: 10.1111/ceo.12045.
 9. Szumiński, M., & Bakunowicz-Łazarczyk, A. (2012) Assessment of retinal ganglion cells thickness in high myopia. *Klin Oczna*. 114(3), 180–183.
 10. Takeyama, A., Kita, Y., Kita, R., & Tomita, G. (2014) Influence of axial length on ganglion cell complex (GCC) thickness and on GCC thickness to retinal thickness ratios in young adults. *Jpn J Ophthalmol.*, 58(1), 86–93. doi: 10.1007/s10384-013-0292-2.

Відомості про автора:

Цыбульская Т.С., к. мед. н., ассистент каф. офтальмології, Запорізький державний медичний університет, E-mail: Tamila.72@mail.ru.

Поступила в редакцию 10.09.2014 г.



УДК 618.3-008.6-06:575:616-098

Т. О. Лоскутова

Вплив спадкових і набутих форм гіпергомоцистеїнемії на розвиток ускладнень при преєклампсії

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: преєклампсія, гіпергомоцистеїнемія, поліморфізм генів, ускладнення.

Актуальність роботи зумовлена високою частотою преєклампсії та тяжкістю супутніх ускладнень. З метою визначення ролі поліморфізму гена МТНFR і гіпергомоцистеїнемії у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень при преєклампсії у 133 вагітних вивчили концентрацію гомоцистеїну та виконали аналіз на наявність поліморфізму гена МТНFR 677 С→Т. Встановили, що ймовірність акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із преєклампсією значно збільшена при гіпергомоцистеїнемії. Відносний ризик розвитку ускладнень, якщо концентрація гомоцистеїну перевищує 15 мкмоль/л, збільшений у 2,31 раза (95% ДІ 1,5–3,5). Однією з причин збільшення концентрації гомоцистеїну в сироватці крові є мутація МТНFR 677ТТ. Патологічний алель 677Т у групі із преєклампсією та ускладненнями виявляють в 1,78 раза частіше, він збільшує відносний ризик розвитку ускладнень в 1,63 раза (95% ДІ 1,18–2,3).

Влияние наследственных и приобретенных форм гипергомоцистеинемии на развитие осложнений при преэклампсии

Т. А. Лоскутова

Актуальность работы обусловлена высокой частотой преэклампсии и тяжестью сопутствующих осложнений. С целью определения роли полиморфизма гена МТНFR и гипергомоцистеинемии в развитии акушерских и перинатальных осложнений при преэклампсии у 133 беременных изучили концентрацию гомоцистеина и провели анализ на наличие полиморфизма гена МТНFR 677 С→Т. Установлено, что вероятность акушерских и перинатальных осложнений у беременных с преэклампсией значительно увеличена при гипергомоцистеинемии. Относительный риск развития осложнений при концентрации гомоцистеина больше чем 15 мкмоль/л увеличен в 2,31 раза (95% ДИ 1,5–3,5). Одна из причин увеличения концентрации гомоцистеина в сыворотке крови – мутация МТНFR 677ТТ. Патологический аллель 677Т в группе с преэклампсией и осложнениями отмечают в 1,78 раза чаще, он увеличивает относительный риск развития осложнений в 1,63 раза (95% ДИ 1,18–2,3).

Ключевые слова: преэклампсия, гипергомоцистеинемия, полиморфизм генов, осложнения.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 74–77

Impact of genetic and acquired forms of hyperhomocysteinemia on development of complications in preeclampsia

Т. О. Лоскутова

Aim. High frequency of preeclampsia and the severity of associated complications make this problem actual. In order to determine the role of МТНFR gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia in the development of obstetric and perinatal complications in preeclampsia, 133 pregnant women have been examined in terms of homocysteine concentration and analyzed for the presence of МТНFR 677 С→Т gene polymorphisms.

Methods and results. It has been established that the probability of obstetric and perinatal complications in pregnant women with preeclampsia is significantly increased in the presence of hyperhomocysteinemia.

Conclusion. One of the reasons for the increased homocysteine concentration in the blood serum is mutation of МТНFR 677ТТ.

Key words: Preeclampsia, Hyperhomocysteinemia, Genetic Polymorphism, Complications.

Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 74–77

Протягом тривалого часу преєклампсія (ПЕ) залишається однією з основних причин материнської та перинатальної захворюваності і смертності. Головну загрозу становлять пов'язані із преєклампсією ускладнення: передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНRP), передчасні пологи, кровотечі, порушення мозкового кровообігу, відшарування сітківки, еклампсія. Серед ускладнень необхідно виділити прогресуючу плацентарну дисфункцію, затримку розвитку плода (ЗРП), дистрес плода та його антенатальну загибель (АЗП). Проте не кожен випадок ПЕ супроводжується названими ускладненнями, тобто відзначають і відносно сприятливий перебіг захворювання. Є докази існування двох різновидів ПЕ: ранньої та пізньої [5]. Рання супроводжується порушенням плацентадії, збільшенням маркерів ендотеліальної дисфункції, раннім початком, тяжким перебігом, розвитком ускладнень; завершується індукованими передчасними пологами. Пізня

пов'язана з «материнським внеском»: метаболічний синдром, гіпертонічна хвороба, рідко супроводжується ЗРП; має відносно сприятливий перебіг [5].

Нині досліджують роль мутацій метилентетрагідрофолатредуктази (МТНFR)677 С→Т і гіпергомоцистеїнемії в патогенезі основних акушерських ускладнень [1,2,4,8] у зв'язку з їхнім ендотеліотоксичним і тромбофілічним впливом. Аутоокислення гомоцистеїну стимулює продукцію активних форм кисню, включаючи супероксид аніони, перекис водню й гідроксильні радикали, що активують перекисне окислення ліпідів і пошкоджує мембрану ендотеліальних клітин. Крім того, гомоцистеїн активує V фактор системи згортання крові, знижує вироблення тромбомодуліну, пригнічує вироблення гепаран-сульфату. Доведено, що гомоцистеїн викликає прозапальні зміни ендотелію, чинить проліферативну дію на гладку мускулатуру і збільшує вироблення колагену. Гіперкоагуляція пов'язана з підвищенням



утворенням тканинного фактора, активацією тромбоцитів і синтезом тромбоксану [8]. Гомоцистеїн (ГЦ) індукує апоптоз клітин трофобласта і значно знижує вироблення хоріонічного гонадотропіну, що може бути причиною розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних із порушенням імплантації [1].

Дані щодо розподілу патологічних генних поліморфізмів у жінок із ПЕ різняться. У дослідженні М.Г. Спірідонової та співавт. (2007) відзначено: мутацію МТНFR 677 ТТ удвічі частіше виявляють у жінок із прееклампсією. Автори встановили також пряму залежність між наявністю мутації МТНFR і тяжкістю прееклампсії [3]. Опубліковані відомості про те, що частота гетеро- і гомозиготних мутацій МТНFR у жінок із легкою, середньою та тяжкою прееклампсією в анамнезі однакова, але найвищу концентрацію гомоцистеїну виявили у пацієнок із тяжкою ПЕ в анамнезі [1,6].

Є також дані, що свідчать: рівень ГЦ не залежить від наявності мутантної форми МТНFR 677ТТ, але рівень гомоцистеїну вище у жінок із прееклампсією, ніж при неускладненому перебігу вагітності [4,7]. Дослідження генних поліморфізмів МТНFR і рівня гомоцистеїну у вагітних із ПЕ мають деякі розбіжності, але загалом обґрунтовують дію збільшеного рівня гомоцистеїну у крові на розвиток ендотеліальної дисфункції.

Мета роботи

Визначити роль поліморфізму гена МТНFR та гіпергомоцистеїнемії в розвитку акушерських і перинатальних ускладнень при ПЕ.

Пацієнти і методи дослідження

Здійснили проспективне когортне дослідження, котре охоплювало 133 жінки у другій половині вагітності. Критерій залучення в дослідження – наявність ПЕ відповідно до наказу МОЗ України № 676. Основну (О) групу дослідження сформували 46 жінок із ПЕ та ускладненнями з боку матері або плода. Як ускладнення розглядали передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (4 жінки – 8,7%), еклампсію (1 – 2,17%), HELLP-синдром (1 – 2,17%), ЗРП (23 – 50,0%), АЗП (6 – 13,04%), дистрес плода під час вагітності (21 пацієнтка – 45,65%). Групу порівняння (П) становили 87 вагітних із ПЕ, які не мали ускладнень.

Поліморфізм гена МТНFR 677 С→Т дослідили за допомогою алейспецифічної полімеразної ланцюгової реакції з наступною детекцією методом електрофорезу в 3% агарозному гелі. Використовували комплект реагентів «SNP-експрес» (НВФ «Літех», Російська Федерація). Для аналізу використовували ДНК із лейкоцитів крові, яку виділяли за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» (НВФ «Літех», Російська Федерація). Концентрацію гомоцистеїну у плазмі крові визначали імуноферментним методом, використовуючи реактиви Axis® «Axis-Shield AS» (Норвегія) на приладі «Stat-Fax» (США). Концентрацію гомоцистеїну визначали у 20 жінок О групи (43,5%) та 30 осіб групи П (34,5%).

Статистично результати опрацювали на персональному комп'ютері. Для обчислень використали комп'ютерну

програму Graph Pad Prism. Для порівняння груп використовували дисперсійний аналіз, непарний t-тест, тест Манна – Уїтні, критерій χ^2 із перетворенням таблиць спряженості та поправкою Йейтса, точний критерій Фішера. Для зручності розрахунків кожному генотипу (нормальна гомозигота, гетерозигота і патологічна гомозигота) привласнювали номер – 1, 2 і 3 відповідно. Для визначення статистичних зв'язків розраховували критерій рангової кореляції (r). Основним для всіх розрахунків уважали рівень вірогідності $p < 0,05$. Для оцінювання зв'язку розраховували відносний ризик (RR – relative risk) і показник відношення шансів (OR – odds ratio). Для кожного з показників розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ).

Результати та їх обговорення

Середній вік жінок і розподіл за віковими категоріями між групами практично не відрізнявся: в О групі – $26,98 \pm 0,9$ року, у групі П – $28,98 \pm 0,65$ року ($p > 0,05$).

Аналіз репродуктивної функції засвідчив: кількість жінок із пологами в анамнезі та середня кількість пологів у однієї жінки у групі з акушерськими ускладненнями була меншою, ніж у групі без ускладнень. Відповідно, кількість первісток у О групі вірогідно більша 35 (76,09%), ніж у групі порівняння 44 (50,57%) ($p < 0,05$, OR=3,1; 95% ДІ 1,4–6,9, RR=1,5, 95% ДІ 1,16–1,96). ПЕ однаково часто ускладнювала акушерський анамнез у групах дослідження.

Середній строк початку ПЕ в О групі ($29,02 \pm 0,55$ тижня), що в 1,19 раза менше, ніж у групі П ($34,45 \pm 0,25$ тижня) ($p < 0,001$) (рис. 1). Тривалість існування ПЕ у групі з ускладненнями ($4,48 \pm 0,47$ тижня) більша в 1,7 раза, ніж у групі П ($2,63 \pm 0,18$ тижня, $p < 0,001$). З'ясували, що дебют прееклампсії в термін 28 тижнів гестації або раніше збільшує відносний ризик розвитку ускладнень у 34,04 раза ($p < 0,001$, RR=34,04, 95% ДІ 4,69–247,1), а тривалість існування ПЕ більша ніж 5 тижнів збільшує відносний ризик розвитку ускладнень у 3,57 раза (95 % ДІ 1,73–7,38).

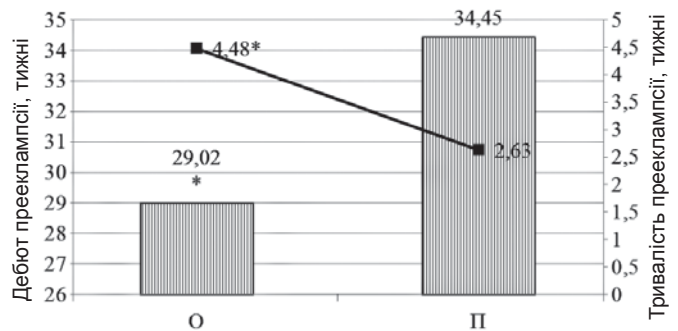


Рис. 1. Середній термін початку і тривалість прееклампсії у вагітних.

Примітка: * – різниця показників статистично вірогідна ($p < 0,05$).

Середній гестаційний вік на момент пологів у О групі ($33,50 \pm 0,57$) був на 3,44 тижня менше, ніж у групі порівняння ($36,94 \pm 0,27$, $p < 0,001$). Це пов'язано з тяжкістю прееклампсії та розвитком ускладнень, що потребувало дострокових пологів. В основній групі прееклампсією легкого ступеня мали 7 (15,22%) жінок; це менше, ніж у



групи порівняння (57 – 65,52%, $p < 0,001$; $OR = 0,09$; 95% ДІ 0,04–0,25). У групі з ускладненнями прееклампсією середнього або важкого ступеня мали 39 (84,78%) жінок, що більше, ніж у групі П – 30 (34,48%) ($p < 0,001$; $OR = 10,59$; 95% ДІ 4,23–26,5, $RR = 2,46$, 95% ДІ 1,79–3,37). Набряки різного ступеня вираженості відзначили у більшості жінок обох груп: у 41 (89,13%) особи О групи, 69 (79,31%) групи П ($p > 0,05$).

Аналіз рівня гомоцистеїну виявив істотні відмінності між групами. В О групі ($n = 20$) рівень гомоцистеїну був у 1,23 раза більше ($19,41 \pm 1,42$ мкмоль/л), ніж у групі П ($n = 30$) ($15,72 \pm 0,98$ мкмоль/л) ($p < 0,05$). Крім того, в О групі у більшій кількості жінок рівень гомоцистеїну перевищував значення 15 мкмоль/л – 15 (75%) у порівнянні з групою П – 8 (26,67%) ($OR = 4,78$, 95% ДІ 1,84–12,4, $p = 0,002$). Однією з причин збільшеного рівня гомоцистеїну є мутація МТНFR. Це підтверджується кореляційним зв'язком ($r = 0,344$, $p = 0,015$), який ми визначили. Відносний ризик розвитку ускладнень, якщо рівень гомоцистеїну перевищує 15 мкмоль/л, в О групі вищий у 2,31 раза у порівнянні з групою П (95% ДІ 1,5–3,5). Гіпергомоцистеїнемія корелює з розвитком ускладнень, про що свідчить прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,302$, $p = 0,03$).

Аналіз частот алелів і генотипів МТНFR 677 С→Т показав зниження частоти нормального генотипу СС в О групі (табл. 1). Його частота знижена в 1,5 раза, порівнюючи з групою П ($p < 0,05$, $OR = 0,38$, 95% ДІ 0,18–0,79; $RR = 0,54$, 95% ДІ 0,34–0,86). Кількість гетерозигот 677 СТ МТНFR, патологічних гомозигот 677 ТТ між групами дослідження вірогідно не відрізнялась. Порівнюючи частоти алелів С і Т визначили, що алель Т у групі із прееклампсією та ускладненнями трапляється в 1,78 раза частіше, ніж у групі без ускладнень ($p < 0,05$, $OR = 2,22$; 95% ДІ 1,26–3,88). Це збільшує відносний ризик розвитку ускладнень у 1,63 раза (95% ДІ 1,18–2,3).

Таблиця 1

Частота генотипів та алелів МТНFR 677С→Т у вагітних, n (P%)

Групи дослідження	Генотип			Алелі	
	СС	СТ	ТТ	677С	677Т
О ($n = 46$)	21(45,65)*	17(36,96)	8(17,39)	59(64,13)*	33(35,87)*
П ($n = 87$)	60(68,97)	19(21,84)	8(9,2)	139(79,89)	35(20,11)

Примітка: * – різниця показників статистично вірогідна з групою П ($p < 0,05$).

Несприятливий вплив мутації МТНFR на розвиток ускладнень пояснюємо порушеннями в системі гемостазу: підвищення агрегації, адгезії тромбоцитів, згортаючих властивостей крові. Це призводить до порушення мікроциркуляції в матково-плацентарній системі. Тромбофілічний вплив поліморфізму, який досліджували, підтверджує

Список літератури

1. Влияние гипергомоцистеинемии на тяжесть гипертензии у беременных и перинатальные исходы / Л.Е. Мурашко, Ф.С. Бадоева, З.Т. Бадоева Л.З. Файзуллин // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 24–27.

прямий кореляційний зв'язок між концентрацією Д-дімеру та мутацією МТНFR 677 ТТ, що дорівнює 0,250 ($p < 0,01$).

Попередні дослідження [2] показали, що алельні варіанти 677 СТ (39,3%) і 677 ТТ (17,8%) траплялись частіше у плацентах жінок із ПЕ, ніж у контрольній групі (42,5% і 5% відповідно). Відомо, що каталітична активність цих варіантів становить відповідно 65% і 30% каталітичної активності при генотипі 677 СС. Крім того, при прееклампсії носії 677 ТТ генотипу мають знижений рівень фолатів і підвищений рівень ГЦ. Гіпергомоцистеїнемія збільшує ризик пошкодження судин плаценти у 2,28 раза, мутація МТНFR 677 ТТ – в 3,29 раза, а комбінація цих чинників – у 3,4 раза [7].

Спадкова причина ендотеліальної дисфункції (мутації МТНFR) – чинник, що підтримує та посилює знижену перфузію плаценти внаслідок її тромбування. На ранніх етапах це призводить до розвитку дистресу плода, ЗРП, вресіт – до ПВНПП, АЗП. Між поліморфізмом гена МТНFR 677 С→Т і розвитком ускладнень, кількісними характеристиками стану плода встановили кореляційний зв'язок (табл. 2).

Таблиця 2

Аналіз взаємозв'язків поліморфізму гена МТНFR677 С→Т із розвитком ускладнень і характеристиками стану плода (коефіцієнти кореляції Спірмена)

Показники	МТНFR 677 С→Т	Р
Розвиток ускладнень (ні – 0, так – 1)	0,225*	0,009
Вага новонародженого, кг	-0,185*	0,038
Зріст новонародженого, см	-0,131	0,143
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв, бали	-0,076	0,39
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв, бали	-0,08	0,39
Індекс резистентності артерії пуповини	0,22	0,121
Систолю-діастолічне співвідношення артерії пуповини	0,228	0,108
Оцінка децелерацій, бали	-0,267*	0,007
Сумарна оцінка КТГ, бали	-0,115	0,205

Примітка: * – оцінювання статистичної значущості коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$).

Висновки

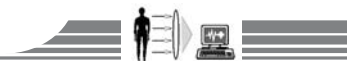
Імовірність акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із ПЕ значно збільшена при гіпергомоцистеїнемії.

Однією із причин збільшеної концентрації гомоцистеїну в сироватці крові є мутація МТНFR 677ТТ.

Носії алелю Т мають збільшений відносний ризик розвитку ускладнень в 1,63 раза (95% ДІ 1,18–2,3).

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці прогностичного алгоритму для визначення ризику розвитку прееклампсії та пов'язаних із нею ускладнень у вагітних із мутацією МТНFR та при гіпергомоцистеїнемії.

2. Марценюк О.П. Фолат-залежні процеси у плаценті людини: роль фолієвої кислоти, гомоцистеїну та поліморфізму ген аметилентетрагідрофолатредуктази : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к.біол.н. : спец. 03.00.04 «Молекулярна біологія» / О.П. Марценюк. – К., 2010. – 20 с.



3. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложненным протеканием беременности / М.Г. Спиридонова, Е.А. Трифонова, С.В. Фадюшина и др. // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6. – № 7. – С. 38-42.
 4. Мурашко Л.Е. Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина В12 в крови беременных с преэклампсией / Л.Е. Мурашко, Л.З. Файзуллин, Ф.С. Бадоева // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 22–25.
 5. Ходжаева З.С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика / З.С. Ходжаева, А.М. Холин, Е.М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 4–11.
 6. Homocysteine induces trophoblast cell death with apoptotic features / N. DiSimone, N. Maggiano, D. Caliandro et al. // Biol. Reprod. – 2003. – Vol. 69. – № 4. – P. 1129–1134.
 7. Khosrowbeygi A. Circulating levels of homocysteine in preeclamptic women / A. Khosrowbeygi, H. Ahmadvand // Bangladesh Med. Res. Counc. Bull. – 2011. – Vol. 7. – № 3. – P. 106–109.
 8. Makedos G. Homocysteine, folic acid and B12 serum levels in pregnancy complicated with preeclampsia / G. Makedos, A. Papanicolaou, A. Hitoglou // Arch. Gynecol. Obstet. – 2007. – Vol. 275. – № 2. – P. 121–124.
- References**
1. Murashko, L. Ye., Badoyeva, Z. T., Badoyeva, F. S., Faizullin, L. Z. (2010). Vliyaniye gipergomocisteinemii na tyazhest' gipertenzii u beremennykh i perinatal'nye iskhody [Impact of hyperhomocystinemia on the severity of hypertension in pregnant women and on perinatal outcomes]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 3, 24–27. [in Russian].
 2. Martseniuk, A. P. (2010) *Folat-zalezni protsesy u platsenti liudyny: rol foliievoi kysloty, homotsysteinu ta polimorfizmu hena metylenetetrahidrolatreduktazy* (Avtoref. dis... kand. biol. nauk). [Folate-dependent processes in human placenta: the role of folate, homocysteine and polymorphism methylenetetrahydrofolate reductase] (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
 3. Spiridonova, M. G., Trifonova, E. A., Fadushyna, S. V., Didenko, L. I., Eremina, E. R., Minaicheva, L. I., et al. (2007) Molekulyarno-geneticheskij analiz polimorfnykh markerov genov, otvetstvennykh za funkcionirovaniye faktorov endotelial'noj sistemy v svyazi s oslozhnennym protekaniem beremennosti [Molecular-genetics analysis of the polymorphic markers of the genes involved in endothelial system function in connection with abnormal pregnancy]. *Medicinskaya genetika*, 6(7), 38–42. [in Russian].
 4. Murashko, L. E., Faizullin, L. Z., Badoyeva, F. S. (2012). Soderzhanie gomocisteina, folatov i vitamina B12 v krovi beremennykh s pree'klampsiej [Levels of Homocysteine, Folate, and Vitamin B₁₂ in the blood of pregnant women with preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 4, 22–25. [in Russian].
 5. Khodzhaeva, Z. S., Kholin, A. M., Vikhlyayeva, E. M. (2013). Rannyya i pozdnyaya pree'klampsiya: paradigmy patobiologii i klinicheskaya praktika [Early and late preeclampsia: pathobiology paradigms and clinical practice]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 10, 4–11. [in Russian].
 6. Di Simone, N., Maggiano, N., Caliandro, D., Riccardi, P., Evangelista, A., Carducci, B., & Caruso, A. (2003) Homocysteine induces trophoblast cell death with apoptotic features. *Biol Reprod*, 69, 1129–1134. doi: <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.103.015800>.
 7. Khosrowbeygi, A., & Ahmadvand, H. (2011). Circulating levels of homocysteine in preeclamptic women. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 37(3), 106–109.
 8. Makedos, G., Papanicolaou, A., Hitoglou, A., Kalogiannidis, I., Makedos, A., Vrazioti, V., & Goutzioulis, M. (2007). Homocysteine, folic acid and B12 serum levels in pregnancy complicated with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 275(2), 121–124. doi: 10.1007/s00404-006-0223-2.

Відомості про автора:

Лоскутова Т.О., к. мед. н., доцент каф. акушерства та гінекології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
E-mail: Loskutovata@gmail.com.

Поступила в редакцію 14.09.2014 г.



Л. С. Куприянова

Патоморфологические особенности строения яичников плодов от матерей, беременность у которых протекала на фоне плацентарной дисфункции

Харьковский национальный университет внутренних дел МВД Украины

Ключевые слова: плод, яичники, плацентарная недостаточность, плода развития задержка.

Плацентарная дисфункция приводит не только к развитию адаптивных реакций плода, но и обуславливает патологические изменения в фетальных органах и тканях. С целью установления патоморфологических особенностей строения яичников плодов от матерей, беременность у которых протекала на фоне плацентарной дисфункции, изучено строение гонад у 22 антенатально погибших плодов. Использовали антропометрический, органомерический, гистологический, гистохимический, морфометрический и статистический методы исследования. Обнаружили, что строение яичников плодов от матерей с осложненной беременностью соответствует гипопластическому типу и свидетельствует о низкой функциональной активности фетальных гонад.

Патоморфологічні особливості будови яєчників плодів від матерів, вагітність у яких перебігала на тлі плацентарної дисфункції

Л. С. Купріянова

Плацентарна дисфункція призводить не тільки до розвитку адаптивних реакцій плода, але й зумовлює патологічні зміни у фетальних органах і тканинах. З метою виявлення патоморфологічних особливостей будови яєчників плодів від матерів, вагітність у яких перебігала на тлі плацентарної дисфункції, вивчили будову гонад у 22 антенатально загиблих плодів. Використовували антропометричний, органомеричний, гістологічний, гістохімічний, морфометричний і статистичний методи дослідження. Встановили, що будова яєчників плодів від матерів з ускладненою вагітністю відповідає гіпопластичному типу і свідчить про низьку функціональну активність фетальних гонад.

Ключові слова: плід, яєчники, плацентарна недостатність, плода розвитку затримка.

Zaporizhkyi medychny journal. – 2014. – №5 (86). – С. 78–81

Pathomorphological peculiarities of the structure of the fetus ovaries from the mothers with placental dysfunction

L. S. Kupriyanova

Aim. Placental dysfunction not only leads to fetus adaptive responses, but also causes pathological changes in fetal tissues and organs. In order to identify the pathological features of the structure ovaries of the 22 dead fetuses in utero were studied.

Methods and results. All fetuses were taken from mothers whose pregnancies were accompanied with placental dysfunction. Anthropometric, organometric, histological, histochemical, morphometric and statistical methods were used.

Conclusion. It was found that the fetuses ovaries structure corresponds to hypoplastic type and indicates a low functional activity of the fetal gonads.

Key words: Fetus, Ovary, Placental Insufficiency, Fetal Growth Retardation.

Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 78–81

Функции, выполняемые плацентой, находятся в прямой тесной взаимосвязи с развитием и дифференцировкой сопряженных органов и систем плода на ранних этапах эмбриогенеза [1,2]. Регуляторно-метаболические взаимоотношения в системе мать-плацента-плод обеспечивают становление и дальнейшую функциональную активность собственных регулирующих механизмов плода при переходе на постнатальный тип гомеостаза [3]. Структурные изменения в фето-плацентарном комплексе приводят к нарушению закладки и формирования основных систем и органов плода. Характер и степень изменений варьируют в соответствии со сроком гестации, в котором развились изменения: от адаптивных реакций плода до патологических изменений в структуре фетальных органов и систем [4,5]. Известно, что закладка фетальных гонад осуществляется уже на четвертой неделе внутриутробного развития, поэтому структурно-функциональные изменения в плаценте будут способствовать развитию выраженных изменений в яичниках плодов [6].

Несмотря на многочисленные публикации относительно патологических изменений органов и тканей плодов под

влиянием плацентарной дисфункции, патоморфологические особенности строения яичников плодов при данной патологии не изучены.

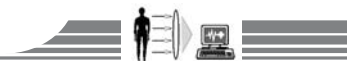
Цель работы

Установление патоморфологических особенностей строения яичников плодов от матерей, беременность у которых протекала на фоне плацентарной дисфункции.

Материалы и методы исследования

Изучили 22 случая аутопсий плодов от матерей, беременность у которых протекала на фоне плацентарной дисфункции (группа сравнения), а также провели 25 наблюдений аутопсий плодов от матерей, беременность у которых протекала физиологично (группа контроля). Все плоды погибли антенатально в сроке гестации 21–28 недель вследствие острого расстройства маточно-плацентарного кровообращения (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), а также патологии пуповины (абсолютная короткость пуповины, истинные узлы пуповины).

В случаях гибели плодов в сроке 26–28 недель дисфункция плаценты подтверждена данными доплерометрического



исследования, а в наблюдениях, в которых срок гестации достигал 21–25 недель внутриутробного развития – гистологически.

Гистологические особенности строения плаценты в группе сравнения подтверждены достоверным снижением показателя плацентарно-плодового коэффициента. Так, в группе контрольных наблюдений усредненный показатель составил $0,46 \pm 0,08$ (соответствует физиологической норме); в группе сравнения – $0,29 \pm 0,07$.

Необходимо отметить, что в наших наблюдениях описанные изменения в плаценте можно расценивать как реакцию стромы и эпителия ворсин на снижение маточно-плацентарного кровообращения под влиянием таких факторов: юный возраст первородящей, сильные психоэмоциональные переживания в раннем сроке гестации, прием антибактериальных препаратов, профессиональные вредности. Наличие инфекционного агента в данных случаях исключено путем проведения клинико-лабораторного обследования беременной, а также бактериологическим анализом участков тканей плода и плаценты.

После определения показателей основных размеров и веса яичников из фетальных гонад вырезали по 3 кусочка из разных участков органа. Полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили по спиртам возрастающей концентрации и заливали целлоидин-парафином. Застывшие кусочки наклеивали на промаркированные деревянные блоки, с которых в дальнейшем производили срезы толщиной 1–3 мкм [7]. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином, пикрофуксином по ван-Гизон. Для идентификации дезоксирибонуклеопротеидов (ДНП) использовали реакцию Фельгена-Россенбека, рибонуклеопротеиды (РНП) определяли реакцией Браше с контролем кристаллической рибонуклеазой. Для обнаружения нейтральных и кислых гликозаминогликанов ставили ШИК-реакцию [8]. Морфометрическое и статистическое исследование проводили на микроскопе Olympus BX-41 с использованием программ DP-Soft 4 (Version 3:1) и Microsoft Excel. Полученные цифровые данные обработали методами вариационной статистики [9].

Результаты и их обсуждение

Антропометрическим методом установлено, что показатель длины тела плодов группы контроля в среднем составил $0,28 \pm 0,03$ м, а в группе сравнения – $0,16 \pm 0,05$ м (соответствует 16–18 неделям внутриутробного развития). Усредненный показатель массы тела плодов достиг в группе контроля $0,480 \pm 0,351$ кг, а в группе сравнения – $0,350 \pm 0,040$ кг (соответствует 16–18 неделям гестации). Таким образом, показатели массы и длины тела плодов группы сравнения достоверно снижены в сравнении с таковыми в группе контрольных наблюдений. Однонаправленные изменения отмечены и при вычислении показателя массы фетальных гонад: в группе контрольных наблюдений масса органа в среднем составила $1,87 \pm 1,02 \times 10^{-3}$ кг, в группе сравнения – $1,24 \pm 0,08 \times 10^{-3}$ кг.

Макроскопически яичники были миндалевидной формы, белесовато-розоватого цвета. На разрезе ткань гонад была серовато-розоватого цвета; иногда отмечали одиночные

кисты, выполненные серозным содержимым. При обзорном гистологическом исследовании яичников плодов исследуемых групп установлено, что органы представлены корковым и мозговым слоями, граница между которыми нечетко выражена. В большинстве случаев корковый слой преобладает над мозговым и составляет до 2/3 яичника.

Изучение срезов, окрашенных гистологическими и гистохимическими методами, показало отличия в строении органов плодов исследуемых групп. Так, при микроскопическом изучении препаратов установлено, что поверхность гонад плодов группы контроля ровная, а органов плодов группы сравнения – неровная, с узкими углублениями, проникающими в толщу яичника до 0,3 см и выстланными кубическим эпителием.

Показатель толщины белочной оболочки яичников плодов группы контроля составил $25,17 \pm 0,88 \times 10^{-3}$ м, а в группе сравнения – $19,62 \pm 0,68 \times 10^{-3}$ м.

В корковом слое фетальных гонад группы контроля определяются единичные примордиальные и первичные фолликулы. В строении коркового слоя органов плодов группы сравнения установлены половые тяжи, а также многочисленные погибающие примордиальные фолликулы. Обращает внимание изменение количественного показателя примордиальных фолликулов в корковом слое гонад плодов исследуемых групп. Так, количество фолликулов в группе контроля достигло в среднем $3,3 \pm 0,1$ в поле зрения, а в группе сравнения – $2,40 \pm 0,08$ в поле зрения. Диаметр примордиальных фолликулов варьирует в пределах $21,41 \pm 0,74 \times 10^{-3}$ м в группе контрольных наблюдений и достигает $15,62 \pm 0,54 \times 10^{-3}$ м в группе сравнения. Оценивая полученные показатели, можно сделать вывод, что в гонадах плодов группы сравнения достоверно снижены показатели как количества примордиальных фолликулов, так и их диаметра.

Половые клетки во всех наблюдениях локализируются преимущественно в поверхностных слоях яичника. В гонадах плодов от матерей с плацентарной дисфункцией установлено наличие единичных кистозно расширенных форм, а также большое количество овогониев с пикнотичными ядрами и фрагментированной, резко эозинофильной цитоплазмой.

Тека-ткань в отдельных фолликулах гонад плодов группы сравнения гипертрофирована.

Мозговой слой яичников плодов группы контроля представлен многочисленными сосудами с тонкими стенками, которые местами спазмированы. Сосудистый компонент гонад плодов группы сравнения отличается преобладанием расширенных, переполненных кровью форм, отдельные из которых с явлениями гиалиноза в стенках.

Строма коркового слоя органов плодов группы контроля преимущественно клеточная, а мозгового представлена нежными волокнами соединительной ткани. В стромальном компоненте гонад плодов группы сравнения отмечено массивное разрастание соединительной ткани, что подтверждается окраской срезов пикрофуксином по ван-Гизон.

Гистохимическим методом установлено, что интенсивность окрашивания при реакции на ДНП равномерна в структурах яичников плодов группы контроля. В органах



плодов группы сравнения установлено усиление реакции в ядрах клеток покровного эпителия и половых тяжей. Оптическая плотность составила в группе контроля $0,157 \pm 0,006$, в группе сравнения – $0,138 \pm 0,004$.

В цитоплазме клеток фолликулярного эпителия оптическая плотность при реакции на РНП достигла в группе контроля $0,148 \pm 0,005$, в группе сравнения – $0,129 \pm 0,003$. Таким образом, в гонадах плодов от матерей с плацентарной дисфункцией отмечено достоверное снижение оптической плотности при реакции на ДНП и РНП в сравнении с соответствующими показателями в группе контрольных наблюдений.

Использование ШИК-реакции показало умеренное выраженное красное окрашивание в базальной мембране покровного эпителия и в субстанции между клетками фолликулярного эпителия одиночно растущих и атрезиирующихся фолликулов, а также в стенке сосудов мозгового слоя.

По данным современной научной литературы, описанные морфологические особенности строения яичников плодов от матерей, беременность у которых осложнена плацентарной дисфункцией, являются одним из звеньев стрессовой реакции, формирующейся у плода при данном осложнении беременности [10].

Таким образом, описанные особенности строения яичников плодов от матерей с плацентарной дисфункцией соответствуют гипопластическому типу гонад с элементами эмбрионального периода.

Выводы

1. У плодов от матерей, беременность у которых осложнена плацентарной дисфункцией, в сравнении с плодами группы контроля отмечается достоверное снижение показателей массы и длины тела и массы фетальных яичников.

2. Гистологическими методами в органах плодов группы сравнения установлено преобладание атрофических и склеротических процессов как в фолликулярном, так и в стромальном компонентах.

3. Гистохимическое исследование показало снижение функциональной активности фетальных гонад.

4. Описанный тип строения яичников плодов от матерей с плацентарной дисфункцией соответствует гипопластическому и может привести в дальнейшем к нарушению герминативной функции женского организма.

Перспективы дальнейших исследований состоят в установлении иммуноморфологическим методом гормон-продуцирующей активности яичников плодов от матерей, беременность у которых осложнена плацентарной дисфункцией, изучении особенностей коллаген-синтезирующей функции сосудистого компонента яичников плодов от матерей с осложненной беременностью, обнаружении наличия и установлении характера взаимосвязи между гормон-продуцирующей функцией яичников плодов, их антропометрическими показателями, степенью выраженности плацентарной дисфункции.

Список литературы

1. Бербец А.Н. Дисфункция плаценты у женщин с невынашиванием / А.Н. Бербец // Сб. материалов V Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (г. Гомель, 7–8 мая, 2013 г.). – Гомель : Гом ГМУ, 2013. – Вып. 5. – № 3. – С. 57–59.
2. Белова О. Прогноз розвитку дітей з дуже малою масою тіла при народженні: міжнародний і вітчизняний досвід / О. Белова // Зб. матеріалів XIII медичного конгресу студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 27–29 квітня, 2009 р.). – Тернопіль, 2009. – С. 101.
3. Волкова А. Фактори ризику невиношування вагітності / А. Волкова, Г. Медведєва // Зб. матеріалів XIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13–15 квітня, 2010 р.). – Тернопіль, 2010. – С. 148.
4. Данкович Н.О. Особливості соматичної захворюваності, розумового, психоемоціонального та фізичного розвитку дівчаток, які народились із затримкою внутрішньоутробного розвитку / Н.О. Данкович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 1. – С. 138–140.
5. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Л.С. Марова. – М. : Медицина, 2000. – С. 433–447.
6. Афанасьев Ю.И. Гистология / Ю.И. Афанасьев, Н.Л. Юрина. – М. : Медицина, 1989. – 600 с.
7. Гистологическая техника / М.Я. Субботин, С.С. Лагучев, Т.Г. Оганесян и др. ; под ред. В.Г. Елисеєва. – М. : Медгиз, 1954. – 167 с.
8. Багрий М.М. Гістохімічні методи дослідження екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини / М.М. Багрий, М.В. Дем'янчук, І.В. Мельник та ін. // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 2. – Т. 1. – С. 248–251.

9. Боровков А.А. Математическая статистика / А.А. Боровков. – М. : Наука, 1984. – 286 с.
10. Василенко Н.В. Стан здоров'я дітей першого року життя, які народилися доношеними із затримкою внутрішньоутробного розвитку / Н.В. Василенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 2. – С. 40–45.

References

1. Berbec, A. N. (2013) Disfunkciya placenty u zhenshchin s nevnashivaniem [Placental dysfunction in women with miscarriage]. *Problemy i perspektivy rozvitya srovennoy medycyny*; Proceedings of the 5th Republican Scientific and Practical Conference, 5(3), (pp. 57–59). Gomel [in Belarus].
2. Belova, O. (2009) Prohnoz rozvytku ditei s duzhe maloiu masoiu tila pry narodzhenni: mizhnarodnyi i vitchizniani dosvid [Forecast of development of children with very low birth weight: international and domestic experience]. *Proceedings of the 13th Medical Congress*, (p. 101). Ternopil. [in Ukrainian].
3. Volkova, A., & Medvedeva, G. (2010) Factory ryzyku nevnoshuvannia vahitnosti. *Proceedings of the 9th International Medical Congress*, (p. 148). Ternopil. [in Ukrainian].
4. Dankovych, N. O. (2004). Osoblyvosti somatychnoi zakhvoriuvanosti, rozumovoho, psykhoeotsionalnoho ta fizychnoho rozvytku divchatok, yaki narodyls iz zatrymkoiu vnutrishnoutrobnoho rozvytku. [Features somatic morbidity, mental, and physical development psyhoemotsionalnoho girls who were born with intrauterine growth retardation]. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekolohiia*, (1), 138–140. [in Ukrainian].
5. Dedov, I I., Balabolkin, M. I., & Marova, L. S. (2000) *Bolezni organov e'ndokrinnoy sistemy* [Diseases of the endocrine system]. Moscow: Medicine. [in Russian].
6. Afanas'ev, Yu., & I Yurina, N. L. (1989) *Gistologiya* [Histology]. Moscow: Medicine. [in Russian].
7. Subbotin, M. Ya., Laguchev, S. S., Oganesyana T. G., et al. (1954)



- Gistologicheskaya tekhnika [Histology equipment]*. V. G. Eliaeva (Ed). Moscow: Medgiz. [in Russian].
8. Bahrii, M. M., Demianchuk, M. V., & Melnyk, I. V. (2011). Histokhimichni metody doslidzhennia ekstratseliularnoho matryksu spoluchnoi tkanyny [Histochemical methods extracellular matrix of connective tissue]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 2(1), 248–251. [in Ukrainian].
 9. Borovkov, A. A. (1984) *Matematicheskaya statistika [Mathematical Statistics]*. Moscow: Nauka. [in Russian].
 10. Vasylenko, N. V. (2003). Stan zdorovia ditei pershoho rocku zhyttia, yaki narodylsia donoshenymy iz zatrymkoiu vnutrishnoutrobnoho rozvytku [The health status of infants who were born full term with intrauterine growth]. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekologhiia*, (2), 40–45. [in Ukrainian].

Сведения об авторе:

Куприянова Л.С., к. мед.н., доцент каф. криминалистики, судебной медицины и психиатрии, Харьковский национальный университет внутренних дел МВД Украины, E-mail: lara_kupriyanova@ukr.net.

Поступила в редакцию 08.09.2014 г.



УДК 618.131/138-007.43/44-036.87-092-07-089-036.83

Р. М. Банахевич¹, К. Б. Акімова¹, К. О. Парієнко², О. А. Вдовіченко¹**Аналіз екстрагенітальних чинників розвитку рецидиву генітального пролапсу**¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,²КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня №9»**Ключові слова:** матки пролапс, рецидив, сполучна тканина.

Генітальний пролапс залишається доволі поширеною гінекологічною патологією, що посідає третє місце у структурі захворювань пацієнток літнього віку, в яких не завжди вчасно та правильно вирішується питання хірургічної реабілітації. З метою уточнення ролі екстрагенітальної патології в патогенезі рецидиву генітального пролапсу виконали ретроспективний аналіз обстежень 1795 жінок. Виявили, що розвиток дистрофічних порушень фасціально-лігаментарного апарату статевих органів має поліетіологічний характер: тривале або надмірне підвищення внутрішньочеревного тиску і дистрофічні зміни у фасціально-лігаментарному апараті статевих органів. Одну із ключових позицій у патогенезі розвитку рецидиву генітального пролапсу посідає дисплазія сполучної тканини. Її ознаки на тлі станів, що викликають підвищення внутрішньочеревного тиску, слід враховувати як фактор високого ризику формування рецидиву в пацієнток, яким планується первинне оперативне втручання з приводу генітального пролапсу.

Анализ экстрагенитальных факторов развития рецидива генитального пролапса

Р. Н. Банахевич, К. Б. Акімова, Е. А. Парієнко, Е. А. Вдовіченко

Генитальный пролапс остается достаточно распространенной гинекологической патологией, которая занимает третье место в структуре заболеваний пациенток пожилого возраста, у которых не всегда вовремя и правильно решается вопрос хирургической реабилитации. С целью уточнения роли экстрагенитальной патологии в патогенезе рецидива генитального пролапса провели ретроспективный анализ обследованных 1795 женщин. Установлено, что развитие дистрофических нарушений фасциально-лигаментарного аппарата половых органов носит полиэтиологический характер: длительное или чрезмерное повышение внутрибрюшного давления и дистрофические изменения в фасциально-лигаментарном аппарате половых органов. Одну из ключевых позиций в патогенезе развития рецидива генитального пролапса занимает дисплазия соединительной ткани. Ее признаки на фоне состояний, которые вызывают повышение внутрибрюшного давления, следует учитывать как фактор высокого риска формирования рецидива у пациенток, у которых планируется первичное оперативное вмешательство по поводу генитального пролапса.

Ключевые слова: матки пролапс, рецидив, соединительная ткань.*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 82–84***Analysis of extragenital factors in the development of recurrence of genital prolapse**

R. M. Banakhevyich, K. B. Akimova, K. A. Parienko, O. A. Vdovichenko

Aim. To analyze the extragenital factors in the development of recurrence of genital prolapsed.

Methods and results. 1795 women with recurrent genital prolapse (RGP) were examined. Retrospectively was analyzed that the development of dystrophic disturbances of the fascial-ligamentary apparatus of genitals is polietiologic character: prolonged or excessive increase intraabdominal pressure and dystrophic changes in fascial-ligamentary apparatus of genitals, what is responsible for their anatomical position. Incidence and nature of concomitant extragenital pathology in patients with recurrent genital prolapse were estimated in the article. The average rate of extragenital pathology was 3.2±0,1 diseases for one patient.

Conclusion. Retrospective analysis showed that one of the key positions in the pathogenesis of the development of recurrence of genital prolapse is connective tissue dysplasia. Extragenital forms of connective tissue dysplasia were observed in the form of a somatic pathology of cardio-vascular (r=0,25), broncho-pulmonary system (r=0,34) and gastrointestinal tract (r=0,35), varicose veins of the lower extremities (r=0,32), toe valgus deformity I (r=0,33), abdominal wall hernia (r=0,21), increased mobility of joints, loss of skin turgor. The incidence of diseases of these systems was 84,5%.

Key words: Uterine Prolapse, Recurrence, Connective Tissue.*Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 82–84*

Генітальний пролапс (ГП) залишається доволі поширеним гінекологічним захворюванням, що посідає третє місце у структурі захворювань пацієнток літнього віку, в яких не завжди вчасно та правильно вирішується питання хірургічної реабілітації, яка створює умови для розвитку рецидиву генітального пролапсу (РГП) та негативно впливає на якість їхнього життя. Окремі дослідники вважають, що в основі формування РГП лежать тривале або надмірне підвищення внутрішньочеревного тиску і дистрофічні зміни у фасціально-лігаментарному апараті статевих органів (ФЛАСО), що відповідає за їхнє анатомічне положення.

Автори стверджують, що розвиток дистрофічних порушень ФЛАСО має поліетіологічний характер. Більшість із цих факторів так чи інакше виявляють майже в усіх жінок. Поряд із тим у доступній фаховій літературі не виявили узагальнених робіт, в яких наведений багатфакторний аналіз причин розвитку РГП із визначенням ступеня впливу на його реалізацію. Відсутність повноцінного вирішення цього питання не дає можливості обґрунтовано визначити групи ризику формування РГП і окреслити шляхи його профілактики. У зв'язку з цим відзначають велику кількість рецидивів після хірургічного лікування генітального



пролапсу, частота яких, за інформацією різних авторів, має широкі межі – від 30 до 72%.

Мета роботи

На підставі ретроспективного аналізу уточнити роль екстрагенітальної патології у патогенезі рецидиву генітального пролапсу.

Пацієнти і методи дослідження

На клінічній базі кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», в міському центрі пластичної хірургії в гінекології КЗ «Дніпропетровська МКЛ №9 ДОР» із 2005 до 2013 р. обстежили 1795 пацієнток із рецидивом пролапсу II–IV стадій за класифікацією POP-Q (ICS, 1996 р.). Опис локалізації та виду дефекту здійснювали за класифікацією К.Ф. Славянського та Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ 10), клінічне оцінювання стадії пролапсу – за класифікацією POP-Q [2]. Для визначення причин розвитку РГП пацієнток ретроспективної групи поділили на дві групи.

До першої ретроспективної групи (Р) включили 1795 хворих із ознаками рецидиву генітального пролапсу. До другої (К) – 116 пацієнток без скарг та ознак генітального пролапсу.

Для порівняльного аналізу результатів дослідження та розробки прогностичних критеріїв ступеня ризику ускладнень і виникнення рецидиву ГП використали математичні та статистичні методи, котрі покладені в основу сучасних принципів доказової медицини: t-критерій, дисперсійний аналіз, методи непараметричного аналізу (χ^2 , точний метод Фішера), кореляційний аналіз (розрахунки коефіцієнтів Spearman (R) і Kendall (τ)). Для визначення прогностичних показників використовували дискримінантний аналіз, який дає змогу знаходити різницю між двома групами об'єктів (і більше ніж двома) одночасно за кількома змінними величинами. Статистично вірогідними вважали різницю при $p < 0,05$. Аналіз виконали за допомогою програми «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc. 2001) [5].

Результати та їх обговорення

Оцінювали частоту і характер супутньої екстрагенітальної патології у пацієнток із РГП (табл. 1). Майже в усіх хворих виявили різні види супутньої екстрагенітальної патології – в однієї пацієнтки із РГП діагностували від 1 до 5 таких захворювань. Частина їх могла бути причиною або однією з ланок патологічного процесу. У середньому цей показник становив $3,2 \pm 0,1$ захворювання на одну пацієнтку. Передусім це захворювання, які викликають підвищення внутрішньочеревного тиску (ХОЗЛ, сезонні алергії). Аналіз показав провідну роль хронічного підвищення внутрішньочеревного тиску в генезі РГП: закрепи у пацієнток із патологією ШКТ – 154 (8,6%), захворюваннями прямої кишки, а також кашель при хронічних захворюваннях органів дихання – 185 (10,3%). Хронічні захворювання могли спричинити появу та прогресування прихованої чи ятрогенно створеної патології ФЛАСО.

Майже у кожній п'ятій пацієнтки групи Р виявили патологію серцево-судинної системи: ГХ – у 388 (21,4%),

Таблиця 1

Екстрагенітальна патологія у пацієнток із рецидивом генітального пролапсу

Характер екстрагенітальної патології	Групи	
	Р	К
	n, (%)	n, (%)
Гіпертонічна хвороба 2–3 стадій	388 (21,4)	32 (27,6)
Ішемічна хвороба серця	317 (17,6)	30 (25,9)
Варикозна хвороба	198 (11,0)*	9 (7,7)
ХОЗЛ, бронхіальна астма	185 (10,3)*	4 (3,4)
Хр. захворювання ШКТ	154 (8,6)*	7 (6,0)
Цукровий діабет	21 (1,2)*	6 (5,1)
Хр. захворювання сечовидільної системи	205 (11,4)*	11 (9,4)
Захворювання хребта	142 (8,0)*	6 (5,1)
Деформація пальців стопи	286 (15,9)*	6 (5,1)
Грижі черевної стінки	48 (2,7)*	2 (1,7)
Дисплазія сполучної тканини	469 (26,1)*	9 (7,7)
Варикозна хвороба прямої кишки	421 (23,5)*	15 (12,9)

Примітка: * – статистично вірогідна різниця з показником групи контролю, ($p < 0,05$).

ІХС – у 317 (17,6%) хворих. Порушення вуглеводного і жирового обмінів у групі Р встановили у 1,2% та 4,8% хворих відповідно. Слід відзначити, що усі випадки діабету діагностували до операції. У 21 (1,2%) пацієнтки групи Р виявили цукровий діабет 2 типу, тільки в одному випадку – діабет 1 типу.

У 286 (15,9%; $r=0,34$) пацієнток протягом обстеження виявили деформацію пальців стопи, грижі різних локалізацій діагностовано у 48 (2,7%; $r=0,21$) хворих, що також необхідно розцінювати як одну з ознак дисплазії сполучної тканини (ДСТ). Діагностування цих патологічних станів опосередковано могло свідчити про існування в пацієнтки ДСТ. У цьому випадку деформація суглобів може бути однією з її клінічних ознак.

До клінічних ознак ДСТ належать також захворювання хребта – 142 (8,0%; $r=0,23$), захворювання на бронхіальну астму та інші обструктивні захворювання легень – 185 (10,3%; $r=0,30$). Середня кількість хвороб, які характеризували ДСТ, на 1 пацієнтку становила $1,8 \pm 0,3$.

Гіпотезу про вплив ДСТ на частоту розвитку РГП підтверджує частота виявлення ознак варикозної хвороби нижніх кінцівок (198 – 11,0%) та венозної системи прямої кишки (421 – 23,5%).

Типові ознаки ДСТ у пацієнтів групи Р: грижі різної локалізації – 48 (2,7%), варикозне розширення вен – 198 (11,0%), деформація дрібних суглобів нижніх кінцівок – 286 (43,8%), артрозо-артрити кульшових суглобів із деформацією та обмеженням їхньої рухливості – 156 (8,7%) хворих.

Поєднання етіологічних факторів формування РГП визначили у 71,8% пацієнток ретроспективної групи. Це були ознаки системної ДСТ на тлі станів, що викликали підвищення внутрішньочеревного тиску.

Екстрагенітальну патологію діагностували у 84,5% жінок ($r=0,31$). Сезонні алергії та ХОЗЛ – у 10,3% хворих ($r=0,34$). Хронічні захворювання ШКТ, що супроводжуються стійкими закріпами, виявили у 8,6% обстежених ($r=0,35$).



У результаті дослідження встановили, що у 71,8% пацієнток ретроспективної групи були ознаки ДСТ ($r=0,38$). При цьому легкий ступінь визначили у 17,3% хворих, середньої тяжкості – у 21,7%, тяжкий – у 32,8% жінок. Сімейний характер пролапсу відзначали 18,3% жінок ($r=0,33$), які підтверджували теорію про спадковий характер системної ДСТ.

Висновки

Результати вказують на провідну роль ДСТ у патогенезі РГП. Дисплазію сполучної тканини різного ступеня тяжкості визначили у 71,8% пацієнток ретроспективної групи: легкий ступінь – у 17,3%, середньої важкості – у 21,7%, важка – у 32,8% жінок.

У 71,8% пацієнток із РГП спостерігали поєднання етіологічних факторів ризику: ознаки системної ДСТ на тлі станів, які викликали підвищення внутрішньочеревного тиску.

Ознаки ДСТ на тлі станів, що викликають підвищення внутрішньочеревного тиску, варто враховувати як чинник високого ризику формування РГП у пацієнток, яким планується первинне оперативне втручання з приводу генітального пролапсу.

Перспективи подальших досліджень полягають в аналізі екстрагенітальних чинників розвитку рецидиву генітального пролапсу залежно від виду та локалізації рецидиву.

Список літератури

1. Безменко А.А. Этиология и патогенез генитального пролапса / А.А. Безменко, И.В. Берлев // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60. – № 1. – С. 129–138.
2. Тарабанова О.В. Эффективность реконструктивных операций на тазовом дне у гинекологических больных / О.В. Тарабанова, А.Н. Григорова, Е.В. Белохвостикова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60. – № 1. – С. 78–82.
3. Сравнительная характеристика эффективности реконструкции сегментов влагалища / В.А. Потапов, Р.М. Банахевич, К.Б. Акимова и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII. – № 5. – С. М40–М41.
4. Fialkow M.F. Incidence of recurrent pelvic organ prolapse 10 years following primary surgical management: a retrospective cohort study / M.F. Fialkow, K.M. Newton, N.S. Weiss // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. – 2008. – Vol. 19. – № 11. – P. 1483–1487.
5. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. – К. : Малий друк, 2006. – 558 с.

References

1. Bezmenko, A. A., Berlev, I. V. (2011). Etiologia i patogeneza genital'nogo prolapsa [The etiology and pathogenesis of genital prolapse]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*, 60(1), 129–138. [in Russian].
2. Tarabanova, O. V. (2011). E'ffektivnost' rekonstruktivnykh operacij na tazovom dne u ginekologicheskikh bol'nykh [The effectiveness of reconstructive operations on pelvic bottom of gynecological patients]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*, 60(1), 78–82. [in Russian].
3. Potapov, V. O., Banakhevich, R. M., & Akimova, K. B. (2009). Sravnitel'naya kharakteristika segmenta vlagalishha [Comparative description of efficiency of reconstruction of segments of vagina]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*, 58(5), 40–41. [in Russian].
4. Fialkow, M. F., Newton, K. M., & Weiss, N. S. (2008). Incidence of recurrent pelvic organ prolapse 10 years following primary surgical management: a retrospective cohort study. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct*, 19(11), 1483–1487. doi: 10.1007/s00192-008-0678-8.
5. Antomonov, M. Yu. (2006). *Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannykh* [Mathematical treatment and analysis of biomedical data]. Kyiv [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Банахевич Р.М., к. мед. н., доцент каф. акушерства та гінекології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», E-mail: banahevich@yandex.ru.

Акімова К.Б., к. мед. н., доцент каф. акушерства та гінекології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Парієнко К.О., лікар, КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня №9 Дніпропетровської обласної ради».

Вдовіченко О. А., каф. акушерства та гінекології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Поступила в редакцію 25.06.2014 г.



УДК 616.697-06:616.65-002-036.1]-085.324

О. А. Нікіфоров

**Ефективність застосування препаратів біологічно активних пептидів,
що отримані з тканини простати великої рогатої худоби, під час лікування
екскреторно-токсичного безпліддя, ускладненого хронічним абактеріальним простатитом**
Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: безпліддя, простатит, лікування.

З метою дослідження ефективності терапії із включенням препаратів біологічно активних пептидів, що отримані з тканини простати великої рогатої худоби, під час лікування екскреторно-токсичного безпліддя, яке ускладнене хронічним абактеріальним простатитом, обстежили 126 хворих. Пацієнтів поділили на 2 групи: перша отримувала терапію за загальноприйнятими схемами, другий крім стандартної терапії призначали препарати групи біологічно активних пептидів із тканини простати биків, які досягли статевої зрілості. Оцінювали виразність симптомів у динаміці лікування, а також лабораторні показники еякуляту. Встановили, що застосування препаратів групи біологічно активних пептидів, які отримали із тканини простати великої рогатої худоби, дає змогу досягти кращих результатів лікування хворих на екскреторно-токсичне безпліддя, котре ускладнене хронічним абактеріальним простатитом, і досягти стійкого клінічного ефекту, поліпшення показників еякуляту.

**Эффективность применения препаратов биологически активных пептидов, полученных
из ткани простаты крупного рогатого скота, в лечении экскреторно-токсического бесплодия,
осложненного хроническим абактериальным простатитом**

О. А. Никифоров

С целью изучения эффективности терапии с включением препаратов биологически активных пептидов, полученных из ткани простаты крупного рогатого скота, в лечении экскреторно-токсического бесплодия, осложненного хроническим абактериальным простатитом, обследовали 126 больных. Пациентов разделили на 2 группы: первая получала терапию по общепринятым схемам, второй кроме стандартной терапии назначали препараты группы биологически активных пептидов из ткани простаты быков, достигших половой зрелости. Оценивали выраженность симптомов в динамике лечения, а также лабораторные показатели эякулята. Установили, что использование препаратов группы биологически активных пептидов, полученных из ткани простаты крупного рогатого скота, позволяет достичь лучших результатов лечения больных экскреторно-токсическим бесплодием, осложненным хроническим абактериальным простатитом, и получить стойкий клинический эффект, улучшение показателей эякулята.

*Ключевые слова: бесплодие, простатит, лечение.**Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 86–88*

**The efficacy of biologically active peptides derived from prostate tissue of bulls, in the treatment
of excretory-toxic infertility, complication of chronic abacterial prostatitis**

O. A. Nikiforov

Aim. The paper discusses aspects of the etiopathogenesis of chronic abacterial prostatitis, results of the treatment of 126 patients with this pathology.

Methods and results. The patients were divided into II group. I group received usual therapy, group II – standard drugs plus group of biologically active peptides derived from prostate tissue of bulls that have reached sexual maturity. The results analysis shows that use of biologically active peptides derived from prostate tissue of bulls, the age of sexual maturity, allows to achieve the best results of treatment of patients with excretory-toxic infertility, that is complication of chronic abacterial prostatitis compared with the control group.

Conclusion. This new drug use helps to achieve a stable clinical effect and enhance the performance of the ejaculate.

*Key words: Infertility, Prostatitis, Therapy.**Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 86–88*

За даними більшості урологів, на екскреторно-токсичне безпліддя, що ускладнене хронічним абактеріальним простатитом, страждають 30–45% чоловіків. Нині вважають, що тільки 5–10% випадків хронічного простатиту мають бактеріальну природу, майже 60–65% – небактеріальні простатити, 30–35% – простатодинія. Є теорія, що безпліддя – наслідок простатиту у чоловіків [1,2].

Лікування при хронічному простатиті залежить від ступеня вираженості захворювання, його тривалості, приєднання порушень статевих функцій. Однак ефективність лікування низька, відновити функцію передміхурової залози дуже складно. У пацієнтів молодого віку може розвинути ерек-

тильна дисфункція, порушується репродуктивна функція. У зв'язку з цим дуже актуальним є пошук нових методів лікування цього захворювання.

Мета роботи

Визначити ефективність лікування екскреторно-токсичного безпліддя, що ускладнене хронічним абактеріальним простатитом, із застосуванням препаратів біологічно активних пептидів.

Пацієнти і методи дослідження

На лікуванні та під спостереженням у клініці «Обласний медичний центр репродукції людини» перебували 126 хворих на безпліддя, що зумовлене хронічним абактеріальним



простатитом. Середній вік пацієнтів – $24,2 \pm 2,5$ року (від 20 до 35 років). Тривалість захворювання – від 6 місяців до 3 років (в середньому – $2,2 \pm 1,1$ року). Діагноз верифікували на основі збору анамнезу, пальцевого дослідження передміхурової залози, лабораторних (аналіз секрету передміхурової залози; дослідження виділень з уретри на специфічну та неспецифічну флору, а також інфекції, що передаються статевим шляхом; мікробіологічне дослідження виділень з уретри і секрету передміхурової залози) та ультразвукового досліджень [2].

Під час звернення та у процесі лікування виконали анкетування за модифікованою міжнародною системою оцінювання симптомів при захворюваннях передміхурової залози. У матеріалах II (1993) та III (1996) Міжнародних нарад із питань доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) і хронічного простатиту опублікована й рекомендована як офіційний інструмент для оцінювання симптомів ДГПЗ Міжнародна система оцінювання симптомів при захворюваннях передміхурової залози (International Prostate Symptom Score – IPSS) [3, 7, 8]. Nickel J.C. і Sorensen R. [9] пропонують для суб'єктивного оцінювання стану хворого на хронічний простатит модифікацію міжнародної системи IPPS. У роботі [9] здійснена сумарна кількісна характеристика симптоматики хронічного простатиту, котра дещо не збігається із такою при доброякісній гіперплазії передміхурової залози, але адаптація її змісту до простатиту, на наш погляд, є доволі вдалою. Тест зручний для кількісного оцінювання суб'єктивних проявів хвороби, що дає можливість зробити висновок про ефективність лікування.

Якість життя – один із суб'єктивних критеріїв вираженості тривалих патологічних процесів, що порівняно недавно ввійшов у практику. Він дає змогу оцінити актуальність і значущість для пацієнта наявності у нього хронічного запалення передміхурової залози.

Хворих поділили на 2 групи, що зіставні за діагнозом і віком. До першої групи ввійшли 52 пацієнти, яких лікували за загальноприйнятими схемами, що включали неспецифічні протизапальні, імунокорегуючі препарати, фізіотерапію з масажем передміхурової залози. Пацієнти другої групи (74 особи) отримували комплексне лікування та препарати групи біологічно активних пептидів, що отримані із тканини простати бичків, котрі досягли статевої зрілості, – «Вітапрост» (ВАТ «Нижфарм», м. Нижній Новгород, Російська Федерація) (таблетки, 50 мг внутрішньо, по 1 таблетці двічі на день протягом 2 місяців).

Фармакологічна дія препарату групи біологічно активних пептидів, що отримані із тканини простати великої рогатої худоби, ґрунтується на його специфічному органотропному впливі на передміхурову залозу. Він сприяє відновленню функцій передміхурової залози, покращенню її трофіки. Дія препарату спрямована на ліквідацію причин, що призводять до морфофункціональних розладів передміхурової залози. Препарат нормалізує процеси мікроциркуляції, сприяє зменшенню набряку передміхурової залози, лейкоцитарної інфільтрації та тромбозу поверхневих венул, нормалізує секреторну функцію епітеліальних клітин, збільшує кількість

лецитинових зерен у секреті ацинусів, стимулює м'язовий тонус сечового міхура, запобігає розтягненню синусів, застою секрету у них і виявляє опосередковану бактеріостатичну дію на мікрофлору секрету. Препарат має антиагрегантні властивості та зменшує тромбоутворення, послаблює біль і дискомфорт. Призначають його при хронічному простатиті, доброякісній гіперплазії передміхурової залози, з метою профілактики загострень хронічного абактеріального простатиту, при станах до і після оперативних втручань на передміхуровій залозі.

Усі пацієнти, які були залучені в дослідження, підписали інформовану згоду на участь.

Статистично дані опрацювали за допомогою ліцензійної програми «Statistica for Windows 6,0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Для визначення відмінностей у двох групах використовували t-критерій Стьюдента з попереднім оцінюванням нормальності розподілу. У разі відсутності нормального розподілу величин у вибірках використовували непараметричний критерій Манна – Уїтні. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Унаслідок хронічного запального процесу в передміхуровій залозі, сім'яних пухирцях, сечовивідному каналі знижується секреторна і ферментативна активність. Змінюється архітектоніка передміхурової залози, відзначають порушення дренажу, виникнення застійних осередків, що призводить до розвитку явищ патоспермії, зміни рН еякуляту в основний бік, а також зміни метаболізму тестостерону в передміхуровій залозі, порушення продукції гонадотропіну як основних стимуляторів сперматогенезу. Ці явища і є етапами етіопатогенезу при екскреторно-токсичному безплідді, що ускладнене хронічним простатитом [1].

Уже на етапі збору анамнезу і скарг можна зробити припущення про наявність у хворого простатиту, але процес виявлення скарг суто суб'єктивний. IPSS [3] створено для стандартизації скарг і контролю за динамікою симптомів протягом лікування. Анкету, що включала 8 запитань, заповнював пацієнт. Відповіді на перші 7 запитань коливаються від 0 до 5 залежно від ступеня вираженості симптому (максимум становив 35 балів). Залежно від суми балів розрізняють ступені виразності симптоматики: 0–7 – слабо виражена, 8–19 – помірна, 20–35 – виражена. Восьме питання показує вплив захворювання на якість життя пацієнта, оцінюється від 0 до 6 балів.

Результати анкетування наведені у таблиці 1. Так, у пацієнтів I групи сумарний бал за IPSS до лікування становив (S – 1–7 запитання анкети) $27,40 \pm 0,31$; індекс оцінювання якості життя (L – 8 запитання) – $3,20 \pm 0,05$; оцінювання загального стану за сумою балів (S+L) – $30,6 \pm 0,3$. Після 30 днів лікування: IPSS – $17,2 \pm 0,2$; L – $4,80 \pm 0,05$; (S+L) – $22,0 \pm 0,2$. Через 70 днів лікування: IPSS – $8,60 \pm 0,05$; L – $3,20 \pm 0,05$; (S+L) – $11,8 \pm 0,1$.

У пацієнтів II групи, які разом із комплексною терапією отримували препарати групи біологічно активних пептидів, що отримані із тканини простати бичків, які досягли статевої зрілості, сумарний бал за IPSS до лікування становив



28,8±0,3; индекс оцінювання якості життя L – 4,30±0,05; оцінювання загального стану за сумою балів (S+L) – 33,10±0,28. Через 30 днів лікування: IPSS – 11,4±0,1; L – 2,80±0,05; (S+L) – 14,2±0,23. Через 70 днів лікування: IPSS – 2,40±0,05; L – 1,5±0,05; (S+L) – 3,90±0,05 (табл. 1).

Таблиця 1

**Результати оцінювання симптомів
у процесі лікування за Міжнародною шкалою
оцінювання симптомів простатиту (M±m)**

Показник, одиниці вимірювання	До початку лікування	Через 30 днів після лікування	Через 70 днів після лікування
I група, n=52			
S, бал	27,4±0,31	17,2±0,2	8,6±0,05
L, бал	3,2±0,05	4,8±0,05	3,2±0,05
S+L, бал	30,6±0,3	22,0±0,2	11,8±0,1
II група, n=74			
S, бал	28,8±0,3	11,4±0,1	2,4±0,05*
L, бал	4,3±0,05	2,8±0,05*	1,5±0,05*
S+L, бал	33,1±0,28	26,2±0,23*	16,8±0,1*

Примітка: *р – статистично вірогідна різниця до та після лікування між I та II групами дослідження.

Від 30 до 70 дня лікування спостерігали позитивну динаміку в обох групах хворих. За результатами анкетування, хворі II групи після 70 днів лікування відзначали слабо виражену симптоматику (після 30 днів – помірну), а пацієнти, які отримували лікування за загальноприйнятою схемою, – помірно виражену (на 30 день терапії – виражену). Так, показники S та L в I групі дослідження становили 8,6±0,05 бала та 3,2±0,05 бала відповідно, а у II групі дослідження – 2,4±0,05 та 1,5±0,05 відповідно (р<0,05). Показник, що характеризує оцінку загального стану пацієнта за сумою балів (S+L) у I групі дослідження, був значно нижчий від II групи – 11,8±0,1 та 16,8±0,1 відповідно (р<0,05).

Крім суб'єктивного оцінювання пацієнтами власного стану, здійснили контроль лабораторних показників еякуляту в динаміці лікування. Оцінювали консистенцію, в'язкість, кінезисграму, аглютинацію сперматозоїдів, кількість лейкоцитів, слизу. У таблиці 2 наведені результати хворих I і II груп до лікування, після 30 і 70 днів терапії.

За даними, що наведені в таблиці 2, у динаміці лікування відзначається загальне покращення показників еякуляту через 30 і 70 днів терапії в пацієнтів II групи, яким призначали препарати біологічно активних пептидів, що отримані із тканин передміхурової залози биків. Так, аналізуючи основні показники еякуляту (консистенція, концентрація активно рухливих форм сперматозоїдів, кількість лейкоцитів), виявили, що в пацієнтів II групи через 70 днів після лікування час розрідження еякуляту скоротився втричі (до 20'±1,4), на відміну від пацієнтів I групи, де зниження цього показника відбулось в 1,7 раза (до 35'±1,2) (р<0,05). У кінезисграмі II групи дослідження підвищення концентрації активно рухливих форм сперматозоїдів спостерігали більше ніж удвічі (до 84,3±1,4%), а у пацієнтів I групи – лише в 1,4 раза (до 55,1±1,2%) (р<0,05). Кількість лейкоцитів у еяку-

Таблиця 2

**Результати оцінювання показників еякуляту
у процесі лікування (M±m)**

Показник, одиниці вимірювання	До початку лікування	Через 30 днів після лікування	Через 70 днів після лікування
I група, n=52			
Консистенція (час до розрідження), хвилини	60'±4,3	45'±1,5	35'±1,2
В'язкість, см	4,2±1,5	3,4±1,2	1,2±1,4
Кінезисграма (активно рухливі форми), %	40,0±1,2%	54,0±1,1%	55,1±1,2%
Аглютинація, сперматозоїдів	+++	++	+
Лейкоцити, в п/з	60,4±1,2	40,1±1,4	23,4±1,3
Слиз	+++	++	++
II група, n=74			
Консистенція (час до розрідження), хвилини	60'±5,4	45'±1,2	20'±1,4*
В'язкість, см	4,6±1,4	1,5±0,7*	0,5±0,2*
Кінезисграма (активно рухливі форми), %	40,4±1,2	62,3±1,2*	84,3±1,4*
Аглютинація сперматозоїдів	+++	+	-*
Лейкоцити, в п/з	61,3±1,4	35,2±1,7	6,8±1,2*
Слиз	+++	+	-*

Примітки: *р – статистично вірогідна різниця до та після лікування між I та II групами дослідження; +++ – виражений, ++ – помірно виражений, + – слабо виражений.

ляті пацієнтів обох груп була вірогідно нижче від початку лікування (р<0,05), однак у II групі цей показник становив 6,8±1,2%, що в 3,4 раза менше I групи (23,4±1,3%).

Застосування препаратів групи біологічно активних пептидів, що отримані із тканин передміхурової залози биків, у хворих на хронічний простатит дало можливість вірогідно зменшити прояв симптомів запалення нижніх сечових шляхів і підвищити якість життя. Цей факт, а також хороша інтолерантність до препарату, зумовлює достатню комплаєнтність до лікування серед осіб, яким воно показане. Наші результати збігаються з даними інших дослідників [5,6], які довели суб'єктивну й об'єктивну ефективність препаратів цієї групи при ліванні чоловічого безпліддя, котре ускладнене хронічним простатитом. Автори [4] показали: препарати, які містять біологічно активні пептиди, що отримані із тканин передміхурової залози великої рогатої худоби, є ефективним засобом лікування неспецифічних (неінфекційних) хронічних простатитів, зокрема, за їхніми даними, клінічна ефективність лікування становила 83,3%.

Отже, вважаємо за доцільне призначення препаратів групи біологічно активних пептидів, що отримані із тканин передміхурової залози великої рогатої худоби, в дозі 10 мг на добу в комплексну терапію екскреторно-токсичного безпліддя, що ускладнене хронічним абактеріальним простатитом.

**Висновки**

1. Застосування препаратів групи біологічно активних пептидів, що отримані із тканин передміхурової залози биків, призводить до покращення показників еякуляту, зокрема до зменшення часу розрідження еякуляту в середньому в 1,8 раза, підвищення концентрації активно рухливих форм сперматозоїдів у 1,5 раза, а також зниження кількості лейкоцитів у спермограмі в 3,4 раза на відміну від пацієнтів, які не отримували лікування препаратами цієї групи.

2. Результати дослідження свідчать про доцільність вклю-

чення препаратів групи біологічно активних пептидів, що отримані з тканин передміхурової залози великої рогатої худоби, в дозі 10 мг на добу в комплексну терапію екскреторно-токсичного безпліддя, котре ускладнене хронічним абактеріальним простатитом.

3. Призначення препаратів цієї групи в комплексну терапію екскреторно-токсичного безпліддя, що ускладнене хронічним абактеріальним простатитом, підвищує показники якості життя (суб'єктивне оцінювання пацієнтами), покращує показники еякуляту вже через 30 днів після лікування та сприяє збереженню клінічного ефекту у 74,2%.

Список літератури

1. Практический опыт комплексного лечения больных экскреторно-токсическим бесплодием [Электронный ресурс] / И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, П.М. Клименко, В.В. Спиридоненко // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 18(341). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14430>.
2. Экскреторно-токсическое бесплодие и его комплексное лечение с использованием препарата Зиман (руководство для практических врачей) / И.И. Горпинченко, Л.П. Имшинецкая, Ю.Н. Гурженко и др. – К., 2009. – 13 с.
3. International Prostate Symptom Score (I-PSS) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.urospec.com/uro/Forms/ipss.pdf>.
4. Горпинченко И.И. Использование суппозиторий Витапрост Плюс в комплексном лечении больных хроническим неспецифическим простатитом / И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко // Здоровье мужчины. – 2013. – № 1(44). – С. 93–97.
5. Литвинець О.А. Ефективність використання препарату Вітапрост Форте в лікуванні хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози / О.А. Литвинець // Здоровье мужчины. – 2011. – № 2. – С. 143–144.
6. Бойко А.І. Новий погляд на застосування препарату Вітапрост у пацієнтів із захворюваннями передміхурової залози / А.І. Бойко, М.Д. Соснін, А.О. Губарь // Урология. – 2014. – № 1(11). – С. 29–33.
7. Barry M.J. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia / M.J. Barry, F.Jr. Fowler, M.P. O'Leary // J. Urol. – 1992. – Vol. 148. – P. 1549–1557.
8. The third International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) / A.T.K. Cockett, S. Khoury, Y. Aso et al. // Proceedings. – 1996. – 651 p.
9. Nickel J.C. Transurethral microwave thermotherapy for non-bacterial prostatitis / J.C. Nickel, R. Sorensen // J. Urol. – 1996. – Vol. 155.
10. ence in the complex treatment of patients with excretory-toxic infertility]. *Novosti medicyny i farmacii*, 18(341), Retrieved from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14430>. [in Ukrainian].
11. Gorpınchenko, I. I., Imshineckaya, L. P., Gurzhenko, Yu. N., Shulyak, A. V., Spiridonenko, V. V., & Lyubarskiy, A. V. (2009) *E'kskretorno-toksicheskoe besplodie i ego kompleksnoe lechenie s ispolzovaniem preparata Ziman (rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachej)* [Excretory-toxic infertility and its complex treatment with the drug Ziman (a guide for practitioners)]. Kyiv. [in Ukrainian].
12. International Prostate Symptom Score (I-PSS) Retrieved from: <http://www.urospec.com/uro/Forms/ipss.pdf>.
13. Gorpınchenko, I. I., & Gurzhenko, Yu. N. (2013) *Ispol'zovanie suppozitoriev Vitaprost Plyus v kompleksnom lechenii bo'lynykh khronicheskim nespecificheskim prostatitom* [The use of suppositories Vitaprost Plus in the complex treatment of patients with chronic nonspecific prostatitis]. *Zdorov'e muzhchiny*, 1(44), 93–97. [in Ukrainian].
14. Lytvynets, O. A. (2011) *Efektivnist vykorystannia preparatu Vitaprost Forte v likuvanni khvorykh na dobroiakisnu giperplaziyu peredmikhurovoyi zalozy* [Efficiency drug Vitaprost Forte in the treatment of benign prostatic hyperplasia] *Zdorov'e muzhchiny*, 2, 143–144. [in Ukrainian].
15. Boyko, A. I., Sosnin, M. D., & Gubar, A. O. (2014) *Novyj pogliad na zastosuvannia preparatu Vitaprost u pacientiv iz zakhvoriuvanniamy peredmikhurovoyi zalozy* [A new look at the drug Vitaprost in patients with diseases of the prostate]. *Urologiya*, 1(11), 29–33. [in Russian].
16. Barry, M. J., Fowler, F. Jr., O'Leary, M. P., & Measurement Committee of the American Urological Association (1992). The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, 148, 1549–1557.
17. Cockett, A. T. K., Khoury, S., Aso, Y., et al. (1996) The third International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *Proceedings*.
18. Nickel, J. C., & Sorensen, R. (1996). Transurethral Microwave Thermotherapy for Nonbacterial Prostatitis: A Randomized Double-Blind Sham Controlled Study Using New Prostatitis Specific Assessment Questionnaires. *The Journal of Urology*, 155(6), 1950–1955.

Відомості про автора:

Нікіфоров О.А., к. мед. н., доцент каф. акушерства, гінекології, репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: zoctrfs@mail.ru.

Поступила в редакцію 02.09.2014 г.



УДК 618.179+616.697]-07

Н. В. Авраменко

Современные методы диагностики в репродуктологии

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: нарушение репродуктивной функции, этапы обследования, клинические, ультразвуковые, инструментальные, рентгенологические, патогистологические, генетические методы.

Бесплодный брак – одна из важнейших медицинских, социальных и демографических проблем современности. Сохранение и восстановление репродуктивного здоровья является важнейшим медицинским заданием государственного значения. Поэтому современную диагностику с последующим лечением бесплодия необходимо расценивать как резерв рождения желаемых детей и увеличения репродуктивного потенциала населения. С целью систематизации наиболее рациональных и достоверных методов обследования инфертильных пар для уточнения причин бесплодия и определения тактики лечения провели обзор современной специализированной литературы. Установили, что обязательными методами диагностики бесплодия являются тщательный сбор анамнеза, осмотр, клинические, ультразвуковые, инструментальные, рентгенологические, патогистологические, генетические. Следует отметить, что бесплодие – состояние, характеризующее именно пару, а не отдельный организм, поэтому алгоритмы диагностики должны рассматривать обоих партнеров.

Сучасні методи діагностики в репродуктології

Н. В. Авраменко

Безплідний шлюб – одна із найскладніших медичних, соціальних і демографічних проблем сучасності. Збереження і відновлення репродуктивного здоров'я є найважливішим медичним завданням державного значення. Тому сучасну діагностику з наступним лікуванням безпліддя необхідно розглядати як резерв народження бажаних дітей і збільшення репродуктивного потенціалу населення. З метою систематизації найбільш раціональних і вірогідних методів обстеження інфертильних пар для уточнення причин безпліддя і визначення тактики лікування здійснили огляд фахової літератури. Встановили, що обов'язковими методами діагностики безпліддя є ретельний збір анамнезу, огляд, клінічні, ультразвукові, інструментальні, рентгенологічні, патогістологічні, генетичні. Треба відзначити, безпліддя – стан, що характеризує пару, а не окремий організм, тому алгоритми діагностики мають розглядати обох партнерів.

Ключові слова: порушення репродуктивної функції, етапи дослідження, клінічні, ультразвукові, інструментальні, рентгенологічні, патогістологічні, генетичні методи.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 89–96

Modern methods of diagnostics in the reproduction

N. V. Avramenko

An important component of modern medicine is the problem of infertility. Saving and restoring reproductive health – major medical task with state values. Therefore, modern diagnosis and subsequent treatment of infertility should be regarded as a reserve of the birth of desired children and increase the reproductive potential of the population.

Aim. Review of the modern rational and evidence based methods for the examination of the infertile couples was done.

Methods and results. Carefully collected medical history, physical examination, clinical, ultrasound, instrumental, radiological, histopathological, genetic research methods should be used to clarify the causes of infertility.

Conclusion. It should be noted that infertility is a condition that characterizes exactly a couple, not an individual organism. Therefore, the diagnostic algorithms should consider both partners.

Key words: Reproductive Health, Clinical Trial, Ultrasonography, Instrumentation, Radiologic Technology, Histological Techniques, Genetic Techniques.

Запорожье medical journal 2014; №5 (86): 89–96

Бесплодный брак – одна из важнейших медицинских, социальных и демографических проблем современности. Бесплодным принято считать брак, в котором беременность не наступает в течение года регулярной половой жизни без применения контрацепции [5]. В мире частота бесплодия колеблется от 8% до 29% [5].

В Запорожской области в течение последних 10 лет отмечается рост нарушений детородной функции у женщин и мужчин. За последние 3 года в области на 27 455 человек уменьшилось количество женщин репродуктивного возраста. Количество бесплодных пар составляет 20% (по Украине – 15%).

Беременность и роды, кормление, воспитание ребенка – ни с чем не сравнимые по силе положительного действия на

организм факторы. Бесплодие же является причиной мучительных переживаний для супругов и тяжелым испытанием для супружеского союза. [1].

Цель работы

На основе данных современной специализированной литературы систематизировать и представить алгоритм наиболее рациональных и достоверных методов обследования инфертильных пар для уточнения причин бесплодия и определения тактики дальнейшего лечения.

Высокая частота бесплодия является отражением катастрофического ухудшения репродуктивного здоровья населения [12]. По определению ВОЗ, репродуктивное здоровье – «состояние полного физического, психического и социального благополучия, обеспечивающее возможность



вести безопасную и эффективную половую жизнь в сочетании с воспроизведением потомства в сроки и количестве, которые определяются самим индивидуумом».

К сожалению, наши современники подвержены ряду негативных факторов, порой необратимо снижающих репродуктивный потенциал. Речь идет как о факторах внешней среды, так и об особенностях образа жизни. В зависимости от повреждающего фактора происходит сбой определенных звеньев репродуктивной системы [5].

Часто причиной бесплодия становится не один, а несколько факторов. Поэтому задачей врача, обследующего бесплодную пару, является установление всех причин бесплодия и определение наиболее короткого и рационального пути к преодолению проблемы с учетом оптимальных затрат времени и материальных ресурсов семьи [5].

Следует отметить, что бесплодие – состояние, характеризующее именно пару, а не отдельный организм. Поэтому алгоритмы диагностики должны рассматривать обоих партнеров. Установлено, что частота мужского и женского бесплодия почти одинакова. Приблизительно треть случаев бесплодия в паре вызвано причинами со стороны женщины, столько же – со стороны мужчины, в оставшихся случаях патологию обнаруживают у обоих партнеров [15].

Обследование супружеской пары специалистами по бесплодию (врачами-репродуктологами) включает совместный осмотр мужа и жены для оценки состояния репродуктивной функции супругов. Работа с обоими супругами позволяет наметить общий план обследования.

Супружеская пара должна быть предупреждена, что средняя частота наступления беременности составляет 30–35%, а также что после полного клинико-лабораторного обследования у 5–10% пар причина бесплодия остается не выясненной. Установить причину бесплодия в большинстве случаев возможно при комплексном обследовании бесплодных пар. При этом важно правильно организовать и наладить поэтапную диагностику и лечение супругов. Обследование бесплодных пар должно проводиться по плану в течение нескольких месяцев (2–3 месяца, максимум 6 месяцев) [18].

На симпозиуме ВОЗ (1976 г.) предложена схема комплексного обследования супружеской пары, состоящая из 5 этапов.

- I этап включает сбор анамнеза и обследование супружеской пары. Выясняются все факторы, имеющие отношение к возникновению бесплодия (соматический анамнез, перенесенные операции, инфекции, характер и особенности становления половой функции, социальные условия, возможные неблагоприятные влияния внешних факторов на состояние репродуктивных органов и т.д.). На этом этапе женщинам проводят гинекологическое обследование, УЗИ органов малого таза. Параллельно проводят комплексное обследование мужа и инфекционный скрининг обоих супругов;
- II этап – подтверждение овуляции различными методами (изучение характера графиков базальной температуры, определение уровня половых гормонов, взятие биопсии эндометрия, другие тесты функциональной

диагностики для оценки деятельности яичников, УЗ-фолликулометрия);

- III этап – изучение цервикальной слизи и спермы, а также их совместимости. Проводятся тесты для изучения характера слизи цервикального канала и определения степени проникновения сперматозоидов в слизь канала шейки матки *in vitro* и *in vivo* (ТКСЦС, ПКТ);
- IV этап включает определение проходимости маточных труб. Исследование проводится амбулаторно либо в условиях стационара (лапароскопия, гистероскопия, гистеросальпингография и др.);
- V этап – проведение специальных методов исследования для подтверждения установленных на предыдущих этапах патологических изменений.

Анамнез и обследование супружеской пары

Полнота сбора жалоб пациентов позволяет заподозрить ту или иную гормональную дисфункцию (*табл. 1*) [1,5,12].

Первичный опрос каждой пары – очень важный этап обследования, так как позволяет получить представление о возможных причинах бесплодия со стороны мужчин и женщин с учетом их взаимодействия. Подробный анамнез супружеской пары включает перенесенные заболевания (терапевтические, хирургические, гинекологические, инфекционные, эндокринные и др.), социальные условия, возможные вредные воздействия, становление менструальной, половой функции.

Необходимо уточнить особенности психологического, эмоционального и сексуального поведения обеих партнеров.

Важные аспекты анамнеза женщин: длительность бесплодия, менструальная функция, наличие и характеристика предыдущих беременностей, наличие беременностей с другими партнерами, предшествующая контрацепция, частота половых контактов и наличие сексуальных дисфункций, гинекологические, соматические заболевания и операции, прием лекарственных препаратов, результаты и методы предыдущего лечения бесплодия.

Важные аспекты анамнеза у мужчин: длительность бесплодия, были ли беременности в связях с другими женщинами, перенесенные заболевания и хирургические операции, прием лекарственных препаратов, злоупотребление алкоголем, наркотиками, курение, воздействие физических факторов (тепловой, химической, радиационной), сексуальные дисфункции, ношение плотного белья, частые горячие ванны, сауны, результаты и методы предыдущего лечения бесплодия.

Очень важен объективный статус пациентов: необходимо определение роста, массы тела, внешнего вида, физических особенностей и проведение общего медицинского осмотра (*табл. 2*) [9,14].

Ультразвуковые исследования. УЗИ органов малого таза проводят всем пациенткам с бесплодием на 5–7 день менструального цикла. Исследование позволяет диагностировать новообразования и аномалии развития внутренних половых органов, а также внутриматочные патологии. УЗИ молочных желез – неинвазивный скрининговый метод обследования женщин с бесплодием в возрасте до 35 лет



Признаки, характеризующие самочувствие пациента, и характер гормональных нарушений, на которые они могут указывать

Признаки	Гипотеза (характер гормональных нарушений)
Стеничность	
Слабость, вялость, утомляемость и т.д.	Гипофункция щитовидной железы, гипер- и гипокортицизм
Сон	
Бессонница Сонливость	Гиперфункция щитовидной железы Гипофункция щитовидной железы
Артериальное давление	
Пониженное Повышенное	Гипофункция щитовидной железы, гипокортицизм Гиперфункция щитовидной железы, гиперкортицизм
Аппетит	
Повышенный Пониженный	Гиперфункция щитовидной железы, гипоталамический синдром Гипофункция щитовидной железы
Потливость	
Повышена Снижена	Гиперфункция щитовидной железы Гипофункция щитовидной железы
Нервозность	Гиперфункция щитовидной железы
Приступы сердцебиения	Гиперфункция щитовидной железы
Депрессия	Гипофункция щитовидной железы, гипозэстрогения
Головные боли	Гиперфункция щитовидной железы, гиперпролактинемия как патологический процесс в головном мозге
Приливы	гипергонадотропное состояние, гиперфункция щитовидной железы
Зябкость	Гипофункция щитовидной железы
Нарушение сексуальной функции	Может быть при любой эндокринной патологии, заставляет более пристально искать конкретный источник
Температура тела	
Повышена Понижена	Гиперфункция щитовидной железы Гипофункция щитовидной железы
Особенности поведения	
Суетливость Плаксивость Агрессивность Возбудимость Заторможенность	Гиперфункция щитовидной железы Гиперфункция щитовидной железы Гиперфункция щитовидной железы Гиперфункция щитовидной железы Гипофункция щитовидной железы
Нарушение мочеиспускания	Может быть признаком гипозэстрогении
Поносы	Гиперфункция щитовидной железы, гипокортицизм, гипопаратиреоз
Запоры	Гипофункция щитовидной железы

для оценки состояния молочных желез и исключения опухолевидных образований перед предстоящей гормональной терапией.

Маммография – рентгенологический метод исследования – проводится по показаниям в зависимости от данных клинического осмотра и УЗИ. У пациенток старше 40 лет маммография является более информативным методом обследования по сравнению с УЗИ молочных желез.

В связи с высокой частотой воспалительных заболеваний половых путей у женщин детородного возраста и их отрицательным влиянием на состояние репродуктивной системы, необходимо обследование всех женщин с бесплодием на наличие инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [20,21].

Фолликулогенез – УЗ исследование, проводимое в течение менструального цикла. Позволяет уже на 7–9 день менструального цикла отметить появление в яичнике зреющего фолликула в виде эконегативного образования округлой формы средним диаметром 8–10 мм, который к середине менструального цикла увеличивается до 19–22 мм (максимально – 25 мм, в среднем 2–3 мм/сутки). Одним из признаков наступившей

овуляции считается появление свободной жидкости в позадматочном пространстве, отсутствие доминирующего фолликула и появление на его месте желтого тела.

Для проверки проходимости маточных труб используется серия тестов, которые в ряде случаев дополняют друг друга:

- Гистеросальпингография (ГСГ) – рентгенологический метод исследования с применением рентгенконтрастных веществ;
- Фертилоскопия – осмотр органов малого таза посредством введения эндоскопа через задний Дуглас;
- Лапароскопия – инвазивный метод исследования, позволяющий визуально обследовать матку и трубы со стороны брюшной полости. Для определения проходимости маточных труб проводится хромосальпингоскопия [6,12,13,24];
- Эхогидротубация – ультразвуковой метод исследования с применением эхоконтрастных веществ;
- Пертубация – продувание маточных труб углекислым газом или воздухом под контролем давления.

Лабораторные исследования. Ввиду того, что шеечные



Признаки объективного статуса, которые нужно учитывать при медицинском осмотре

Признаки объективного статуса	Гипотеза (характер гормональных нарушений)
Телосложение	
по мужскому типу	гиперандрогения
подростковое	гиперфункция щитовидной железы, гипергонадотропный гипогонадизм
гиперстеничное	гипофункция щитовидной железы, гиперандрогения
астеничное	гипергонадотропный гипогонадизм, гиперфункция щитовидной железы
Рост	
патологически низкий	гипофункция щитовидной железы, гипопитуитаризм, дисгенезия гонад
патологически высокий	гипергонадотропный гипогонадизм, гиперфункция щитовидной железы, акромегалия
Вторичные половые признаки	
Молочные железы: гипоплазия гипертрофия	гипоэстрогения гиперэстрогения
Соски: бледные гиперпигментированные плоские галакторея	гипоэстрогения гиперэстрогения гипоэстрогения, гипопрогестеронемия гиперпролактинемия
Оволосение: гирсутизм	гиперандрогения
Масса тела	
Ожирение	гипоталамический синдром, гиперкортицизм, гипофункция щитовидной железы, гипопролактинемия (синдром Моргани-Мореля-Стюарта, опухоли мозга)
Дефицит массы тела	гиперфункция щитовидной железы, гипокортицизм, гипопитуитаризм
Состояние кожи и ее придатков (кожа – зеркало эндокринной системы)	
Цвет: 1. бледность 2. гиперемия (плетора лица) 3. пигментация в местах трения одежды (симптом «грязной шеи») 4. пигментация диффузная 5. пигментация складок, рубцов, межфаланговых суставов 6. пигментация пятнистая 7. витилиго	1. гипофункция щитовидной железы 2. гиперкортицизм 3. гиперинсулинизм 4. гипокортицизм (бронзовая болезнь) 5. гиперкортицизм 6. гипопитуитаризм 7. гиперфункция щитовидной железы, гипокортицизм
Сухость	гипофункция щитовидной железы, гипопитуитаризм
Влажность	гиперфункция щитовидной железы
Акне	гиперандрогения, гиперкортицизм
Стрии	гипоталамический синдром, гиперкортицизм
Волосы: облысение очаговое поредение, ломкость, сухость, жирность выпадение латеральной части бровей отсутствие волос на лобке и под мышками отсутствие бровей	гиперфункция щитовидной железы гипофункция щитовидной железы, гипоэстрогения гипопитуитаризм гипопитуитаризм, гипокортицизм гипофункция щитовидной железы, гипокортицизм
Дермографизм резко выраженный	гиперфункция щитовидной железы
Ногти: ломкость гиперкератоз явления себореи ксантоматозные пятна	гипофункция щитовидной железы гипофункция щитовидной железы гиперандрогения, гиперкортицизм гипофункция щитовидной железы
Особенности облика экзофтальм двусторонний экзофтальм односторонний тремор кистей отечность крыловидные шейные складки	гиперфункция щитовидной железы, опухоль мозга (возможна гиперпролактинемия) опухоль мозга (возможна гиперпролактинемия) гиперфункция щитовидной железы гипофункция щитовидной железы гипогонадизм (синдром Шерешевского—Тернера)
Сопутствующие заболевания	их наличием могут быть объяснены симптомы, приписываемые при других условиях эндокринным расстройствам



факторы как причина бесплодия встречаются довольно часто (3–15%), их изучение необходимо начинать с определения количества слизи, pH, вязкости, растяжимости, наличия клеток.

Исследуют мазок из влагалища для определения степени чистоты, влагалищное содержимое – для оценки микробиоты, мазок из цервикального канала – для обнаружения хламидий, уреаплазм, микоплазм, вируса простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), кровь – для исследования на токсоплазмоз (при привычном невынашивании беременности в анамнезе).

Для оценки гормональной активности яичников и подтверждения овуляции в настоящее время используют домашний тест на овуляцию Клиаплан, основанный на реакции на преовуляторный выброс лютеинизирующего гормона в моче. Информативным является также изучение графика базальной температуры.

Обязательно определение феномена кристаллизации шеечной слизи, симптом «зрочка» [1,5,7].

Посткоитальный тест (ПКТ) – доступная скрининговая проба, позволяющая оценить биологическую совместимость сперматозоидов и цервикальной слизи. Проводить ПКТ необходимо по стандартам, так как их игнорирование ведет к ложным результатам, а значит и к неудачному лечению.

Тест контакта спермы и цервикальной слизи (ТКСЦС). Если индекс посткоитального теста меньше 30, то при помощи ТКСЦС изучается пенетрационная способность сперматозоидов.

В современной репродуктивной иммунологии выделено 5 категорий иммунных проблем, которые являются причинами репродуктивных потерь и часто существуют в комбинации [26]: НЛА-совместимость партнеров, тромбофилии, антицилеарные антитела к ДНК и гистонов ткани плода и плаценты, антиспермальные антитела у половых партнеров, повышение качества и активности некоторых иммунных клеток, натуральных киллеров (НК) в крови, определение СД 57 клеток в матке, появление антител к гормонам и антител к нейротрансмитерам.

Показания к проведению иммунологических исследований супружеской пары: аутоиммунные заболевания щитовидной железы, инсулинорезистентность, заболевания сердечно-сосудистой системы, хламидиоз, депрессии, синдром хронической усталости, бесплодие неясного генеза. Определяется репродуктивный иммунологический фенотип, соотношение Th1/Th2, наличие антиспермальных антител в крови, проводится MAR-тест, ПКТ, ТКСЦС.

Иммунологические нарушения процесса фертилизации спермы и раннего эмбриогенеза связаны с наличием специфических антител к гаметам, в частности к сперматозоидам.

Различают спермобилизирующие, спермолутиенирующие, спермолизирующие антиспермальные тела (АСАТ). Их можно обнаружить в сыворотке крови, различных секретах репродуктивной системы (цервикальная слизь, эякулят) у одного либо у обоих половых партнеров. В настоящее время основным скрининговым иммунологическим методом

обследования является MAR-тест, с помощью которого определяют АСАТ в эякуляте. Наличие АСАТ свидетельствует о наличии иммунного фактора бесплодия. Норма для MAR-теста – менее или 30%. Показатели MAR-теста, превышающие 30%, служат основанием для установления диагноза иммунологической формы бесплодия у мужа и проведения лечения с помощью искусственного осеменения спермой мужа (ИОСМ) или экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ИКСИ).

К специальным методам исследования относятся [2,7,8,11,17]:

Гормональный скрининг. Эндокринные нарушения могут быть как самостоятельной причиной бесплодия, так и фактором, сопутствующим любой другой его причине. При наличии у женщин неизмененного менструального цикла на начальном этапе достаточно определение прогестерона, пролактина и тестостерона. При олиго- и аменорее обязательным является определение в плазме крови пролактина, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, тиреотропного гормона, эстрадиола (Е2), тестостерона, кортизола, ДЭА-С, трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4) по показаниям – дегидроэпиандростерона (ДЭА) и 17-оксипрогестерона (17-ОП).

Рентгенограмма черепа и турецкого седла производится больным с нарушением ритма менструаций для диагностики нейроэндокринных заболеваний. Отличается малой информативностью и самостоятельного значения не имеет.

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография показаны пациенткам с увеличением уровня пролактина в плазме крови при подозрении на микроаденому гипофиза.

УЗИ щитовидной железы показано пациенткам с нарушением менструального цикла по типу олиго- и аменореи.

В диагностике мужского бесплодия можно выделить основные моменты [22]. Клинические методы: первичный опрос (сбор анамнеза), общее медицинское обследование, урогенитальное обследование, обследование терапевтом, генетиком, сексологом.

Лабораторная диагностика мужского бесплодия предусматривает исследование эякулята и секрета предстательной железы. Резервные тесты позволяют определить функциональное состояние сперматооонозов независимо от показателей спермограммы (резистентность, окислительно-восстановительная способность, скорость движения, утомляемость, длительность сохранения подвижности сперматооонозов, количество спермиев с прямолинейным движением).

Для оценки эякулята проводят макро- и микроскопическое исследование, определяют концентрацию сперматооонозов, количество подвижных, живых и патологических форм, проводят также исследование фруктозы и лимонной кислоты, устанавливают наличие включений (лецитиновые зерна, клетки эпителия, лейкоциты, эритроциты, сперматофаги и т.п.). Учитывая волнообразный характер сперматогенеза, эякулят нужно исследовать 2–3 раза с интервалом в 1–2 не-



дели и при этом ориентироваться на лучшие показатели. Результаты исследования заносятся в бланк анализа эякулята.

Для оценки оплодотворяющей способности эякулята ВОЗ было предложено использовать понятие «фертильный пул», что означает минимальное количество живых, морфологически нормальных и хорошо подвижных спермиев, достаточное для оплодотворения яйцеклетки. Величина фертильного пула составляет 20 млн спермиев с нормальными характеристиками. Наличие фертильного пула в эякуляте пациента свидетельствует о сохраненной оплодотворяющей способности.

Секрет предстательной железы получают методом пальцевого массажа простаты после 2–3 дневного воздержания от половой жизни, исследуют нативную каплю. Определяют наличие и количество в секрете лецитиновых зерен, лейкоцитов, эпителия, эритроцитов, сперматозоонов, микрофлоры, трихомонад и т.п.

Лабораторно-диагностические методы для определения причин мужского бесплодия: исследование на хламидии, уреаплазмоз, микоплазмоз, ВПЧ, бактериологический анализ спермы, определение АСАТ, УЗИ органов малого таза, УЗИ щитовидной железы, термография органов мошонки, гормональный скрининг, медико-генетическое исследование, рентгенологические методы (исследования черепа, почечная флебография), тестикулярная флебография.

Дополнительные обследования для уточнения диагноза мужского бесплодия:

1. Экскреторное бесплодие: общий анализ мочи в 3 порциях; бактериологические исследования уретральных выделений, мочи, спермы, секрета предстательной железы на наличие патогенных и сапрофитных микроорганизмов, грибов, микоплазм, уреаплазм, соскоб уретры на наличие хламидий, трихомонад; РСК крови с хламидийным антигеном, с моноклональными антигенами; функциональные пробы со сперматозоидами, парные пробы. При подозрении на обтурацию проводят 3-кратное исследование эякулята на наличие клеток сперматогенеза в центрифугате. При отсутствии клеток сперматогенеза показана гениотография с одновременной биопсией яичек. Исследуют также гонадотропные гормоны.

2. Секреторное бесплодие: биохимическое исследование эякулята, фруктозы, лимонной кислоты, фруктолиза, микроэлементов. Определение экскреции половых гормонов (ФСГ, ЛГ, Т, ПРЛ, 17-КС, эстрогенов) и их фракций; функциональные гормональные пробы с ХГ, с ХГ и дексаметазоном. Проводят цитогенетические исследования (половой хроматин, кариотипирование), исследование функции надпочечников, печени, щитовидной железы, симпат-адреналовой системы (катехоламинов), основного обмена, рентгенологические и сосудистые исследования, биопсию яичек (по показаниям).

Обязательна медико-генетическая консультация.

3. Сочетанное бесплодие возникает при сочетании 2 и более факторов бесплодия, в зависимости от которых применяются соответствующие дополнительные методы диагностики.

4. Иммунологическое бесплодие: определение в эякуляте степени спермагглютинации и количества сперматозоидов с качательным и маятникообразным движением, ПКТ, ТКЦС (прямой и перекрестный), АСАТ в сперме, цервикальной слизи, сыворотке крови супругов, СИАТ (спермиммобилизирующих антител по Kibrick), СААТ (спермагглютинирующих антител по Izojima и Lehmann). Используют непрямой иммунофлуоресцентный метод, иммунограмму и др.

5. Относительное бесплодие: сексологическое, урологическое, гинекологическое, инструментальное и рентгенологическое обследования, исследование посткоитальной мочи и др.

6. Психогенное бесплодие: психологическое, патопсихологическое, психиатрическое обследование, выяснение возможных скрытых механизмов психогении [23].

К цитогенетическим исследованиям нужно прибегать всегда, если в клинику обращаются пациенты с первичной аменореей и пациенты с олигозооспермией III–IV ст. (менее 5 млн сперматозоидов в 1 мл эякулята), азооспермией и аспермией.

Примерно у 4% больных с первичной аменореей устанавливают отклонения генетического плана. Чаще всего у женщин это различные варианты синдрома Тернера, синдром тестикулярной феминизации, но могут быть и варианты «чистой» дисгенезии гонад. Нарушением генетического кода у мужчин чаще всего является синдром Клайнфельтера (1:400–1:500 в популяции).

Выводы

1. Бесплодие – патологическое состояние, которое в большинстве случаев поддается лечению. Правильно разработанный алгоритм диагностики позволяет решить вопросы реализации репродуктивной функции в оптимальные сроки.

2. Бесплодие – состояние, характеризующее супружескую пару, а не отдельный организм. Алгоритмы диагностики должны рассматривать обоих партнеров.

3. Тщательно собранный анамнез, осмотр, клинические, ультразвуковые, инструментальные, рентгенологические, патогистологические, генетические методы исследований должны быть выполнены для уточнения диагноза.

4. Учитывая, что обследование фертильных пар представляет физическую и эмоциональную нагрузку, все консультации должны ставить перед собой задачу формирования позитивных рабочих отношений для определения цели и алгоритма обследования супружеской пары.

Список литературы

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. – 2-е изд. испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.
2. Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: ГЭО-

ТАР-Медиа, 2013. – 272 с.

3. Гаджимурадова С.М. Репродуктивное здоровье многодетной женщины. Медико-социальные аспекты / С.М. Гаджимурадова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11. – № 3. – С. 35–40.
4. Гафійчук Н.В. Оптимізація діагностики та лікування гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції у жінок із ановуляторним



- безпліддя / Н.В. Гафійчук // Здоровье женщины. – 2013. – № 10. – С. 163–168.
5. Данкович Н.А. Причины и формы бесплодия. Современные возможности диагностики и лечения / Н.А. Данкович, В.Н. Воробей-Виховская // Здоровье женщины. – 2013. – № 3. – С. 192–197.
 6. Диагностические возможности оптической интроскопии в выявлении причин нарушения репродуктивного здоровья женщин / О.Г. Пантелеева, А.Н. Зиновьев, К.Э. Юнусова, М.Ю. Кириллин, Н.М. Шахова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13. – № 5. – С. 53–57.
 7. Диагностические тесты в оценке состояния репродуктивной системы у больных с синдромом поликистозных яичников / А.Т. Терешин, Н.К. Ахкубекова, О.Ю. Ермолаев, Р.Г. Гагаулина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11. – № 2. – С. 65–69.
 8. Камінський В.В. Діагностичні критерії гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції у жінок із ановуляторним безпліддям / В.В. Камінський, Н.В. Гафійчук, А.Л. Лавриненко // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т. 15. – № 3. – С. 94–96.
 9. Ласачко С.А. Репродуктивные потери (понятие, причины, патогенез, последующая реабилитация пациенток) / С.А. Ласачко, Н.В. Шудрикова // Университетська клініка. – 2012. – Т. 8. – № 1. – С. 83–88.
 10. Машиева Н.Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва / Н.Г. Мишиева // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – № 6. – С. 117–127.
 11. Молчанов Д. Современные возможности лабораторной диагностики. Гормоны репродуктивной сферы / Д. Молчанов // Здоров'я України. – 2013. – № 3 (Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія). – С. 42.
 12. Нікітін О.Д. Діагностика безпліддя в сучасних умовах (трубно-перитонеальний фактор) / О.Д. Нікітін, Л.А. Жабіцька // Здоровье женщины. – 2011. – № 3. – С. 234–237.
 13. Оптическая интроскопия – новый метод диагностики в репродуктивной медицине / О.Г. Пантелеева, Б.Е. Шахов, К.Э. Юнусова, М.Ю. Кириллин, Н.М. Шахова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2012. – № 4. – С. 50–55.
 14. Подольський В.В. Оцінка впровадження сучасних медичних технологій у діагностиці та лікуванні безплідності для покращення репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку / В.В. Подольський, А.Є. Дубчак // Здоровье женщины. – 2011. – № 7. – С. 200–202.
 15. Пустотина О.Л. Репродуктивное здоровье женщины в XXI веке. Обзор конференции / О.Л. Пустотина, В.И. Медведь // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 3. – С. 48–52.
 16. Резников А.Г. Репродуктивная эндокринология: от фундаментальных исследований к клинической медицине / А.Г. Резников // Здоров'я України. – 2012. – № 2 (Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія). – С. 16–17.
 17. Репродуктивне здоров'я жінки – сучасний погляд на медичну проблему / О.В. Грищенко, С.М. Коровай, О.Л. Черняк, Н.В. Лісіцина // Жіночий лікар. – 2010. – № 2. – С. 35–37.
 18. Репродуктивне здоров'я населення України як основний критерій ефективності соціально-економічної політики держави / Р.О. Моїсеєнко, С.Є. Мокрецов, О.О. Дудіна, Н.П. Кризина // Україна. Здоров'я нації. – 2012. – № 2/3. – С. 86–91.
 19. Репродуктивное здоровье женщины в XXI веке. Обмен международным опытом в Киеве // Здоровье женщины. – 2013. – № 3. – С. 17–22.
 20. Репродуктивное здоровье женщины в XXI веке. Обмен международным опытом в Киеве / Т.В. Овсянникова, Т.Ф. Татарчук, В.И. Медведь, Ю.В. Давыдова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 4. – С. 111–118.
 21. Рутинский А.И. Особенности диагностики идиопатического мужского бесплодия (обзор литературы) / А.И. Рутинский // Медико-социальные проблемы сім'ї. – 2013. – Т. 18. – № 1. – С. 116–121.
 22. Тавокина Л.В. Молекулярно-цитогенетическая диагностика в лечении пациентов с нарушением / Л.В. Тавокина // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 9. – С. 73–77.
 23. Фальконе Т. Репродуктивная медицина и хирургия : пер. с англ. / Т. Фальконе, В.В. Херд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 948 с.
 24. Чермак І.І. Безпліддя у жінок пізнього репродуктивного віку: діагностика і тактика лікування / І.І. Чермак // Здоровье женщины. – 2011. – № 10. – С. 134–136.
 25. Яремчук Т.П. Репродуктивні втрати імунного генезу. (Діагностика та лікування хворих з репродуктивними втратами імунного генезу. Частина II) [Текст] / Т.П. Яремчук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73. – № 6. – С. 112–117.

References

1. Suhii, G. T., & Nazarenko, T. A. (Eds.) (2010) *Besplodnyj brak. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Barren marriage. Modern approaches to diagnosis and treatment: manual]*. Moscow: GEOTAR-Media. [in Russian].
2. Manukhin, B., Tumilovich, L. G., & Gevorkyan, M. A. (2013) *Ginekologicheskaya e'ndokrinologiya. Klinicheskie lektsii: rukovodstvo dlya vrachej [Gynecological endocrinology. Clinical lectures: a guide for physicians]*. Moscow: GEOTAR-Media. [in Russian].
3. Gadzhimuradova, S. M. (2011) *Reproduktivnoe zdorov'e mnogodetnoj zhenshchiny. Mediko-social'nye aspekty [The reproductive health of a woman having many children: Sociomedical aspects]*. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*, 11(3), 35–40. [in Russian].
4. Hafiichuk, N. V. (2013) *Optimizatsiia diahnozyky ta likuvannia hipotalamo-hipofizarnoi dysfunktsii u zhinkoz iz anovuliatornym bezpliddiam [Optimization of diagnosis and treatment hypothalamic-pituitary dysfunction in women with anovulatory infertility]*. *Zdorov'e zhenshchiny*, 10, 163–168. [in Ukrainian].
5. Dankovich, N., Vorobei-Vykchovsky, V. (2013) *Prichiny i formy besplodiya. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya [The course and forms of infertility. The opportunity of diagnostic and treatment today]*. *Zdorov'e zhenshchiny*, 3, 192–197. [in Ukrainian].
6. Panteleeva, O. G., Zinov'ev, A. N., Iunusova, K. É., Kirillin, M. Iu., & Shakhova, N. M. (2013) *Diagnosticheskie vozmozhnosti opticheskoy introskopii v vyyavlenii prichin narusheniya reproductivnogo zdorov'ya zhenshchin [Diagnostic possibilities of optical introscopy in revealing the causes of impaired reproductive health in women]*. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*, 13(5), 53–57. [in Russian].
7. Tereshin, A. T., Akhukbekova, N. K., Ermolaev, O. Iu., & Gataulina, R. G. (2011) *[Diagnostic tests in the evaluation of the reproductive system in patients with polycystic ovary syndrome]*. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*, 11(2), 65–69 [in Russian].
8. Kaminskyi, V. V., Hafiichuk, N. V. & Lavrynenko, A. L. (2011) *Diahnostychni kryterii hipotalamo-hipofizarnoi dysfunktsii u zhinkoz iz anovuliatornym bezpliddiam [Diagnostic criteria of the hypothalamic-pituitary dysfunction in women with anovulatory infertility]*. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*, 15(3), 94–96. [in Ukrainian].
9. Lasachko, S. A., Shudrikova, N. V. (2012) *Reproduktivnye poteri (ponyatie, prichiny, patogenezy, posleduyushchaya reabilitatsiya pacientok) [Reproductive loss enhancement (the concept, causes, pathogenesis, subsequent rehabilitation). Review of literature]*. *Universitet'ska klinika*, 8(1), 83–88. [in Ukrainian].
10. Mashieva, N. G. (2012) *Besplodie u zhenshchin pozdnego reproductivnogo vozrasta: principy diagnostiki i lecheniya v zavisimosti ot ovarial'nogo rezerva [Infertility in women of late reproductive age: principles of diagnosis and treatment depend-*



- ing on the ovarian reserve]. *Mizhnarodnyj e'ndokrinologichnyj zhurnal*, 6, 117–127. [in Ukrainian].
11. Molchanov, D. (2013) Sovremennye vozmozhnosti laboratornoj diagnostiki. Gormony reproduktivnoj sfery [Modern possibilities of laboratory diagnostics. The hormones of the reproductive]. *Zdorovia Ukrainy*, 3, 42. [in Ukrainian].
 12. Nikitin, O. D. & Zhabitska, L. A. (2011) Diahnostyka bezpliddya v suchasnykh umovakh (trubno-peritonealniy faktor) [Diagnosis of infertility (tubal-peritoneal factor)]. *Zdorov'e zhenshchiny*, 3, 234–237. [in Ukrainian].
 13. Panteleyeva, O. G., Shakhov, B. E., Yunusova, K. E., Kirillin, M. Yu., & Shakhova, N. M. (2012) Opticheskaya introskopiya – novyj metod diagnostiki v reproduktivnoj medicine [Optical introscopy is a new diagnostic technique in reproductive medicine]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*, 4, 50–55. [in Russian].
 14. Podolskiy, V. V., & Dubchak, A. Ye (2011) Otsinka vprovadzhennia suchasnykh medychnykh tekhnolohii u diahnostytsi ta likuvanni bezplidnosti dlia pokrashchennia reproduktivnoho zdorovia zhinkov fertyl'nogo viku [Evaluation of the introduction of modern medical technologies in the diagnosis and treatment of infertility, to improve the reproductive health of women of childbearing age]. *Zdorov'e zhenshchiny*, 7, 200–202. [in Ukrainian].
 15. Pustotina, O. L., & Medved', V. I. (2013) Reproduktyvnoe zdorov'e zhenshchiny v XXI veke. Obzor konferencii [Women's reproductive health in the XXI century. Conference overview]. *Medicinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny*, 3, 48–52. [in Ukrainian].
 16. Reznikov, A. G. (2012) Reproduktyvnaya e'ndokrinologiya: ot fundamental'nykh issledovaniy k klinicheskoy medicine [Reproductive endocrinology: from fundamental research to clinical medicine]. *Zdorovia Ukrainy*, 2, 16–17. [in Ukrainian].
 17. Hryshchenko, O. V., Korovai, S. M., Cherniak, O. L., & Lisitsina, N. V. (2010) Reproduktyvne zdorovia zhinky – suchasnyi pohliad na medychnu problemu [Women's reproductive health – a modern view of health problem]. *Zhinochyi likar*, 2, 35–37. [in Ukrainian].
 18. Moiseienko, R. A., Mokretsov, S. Ye, Dudina, O. O., & Kryzyna, N. P. (2012) Reproduktyvne zdorovia naselennia Ukrainy yak osnovnyi kryterii efektyvnosti sotsialno-ekonomichnoi polityky derzhavy [Reproductive health of the population of Ukraine as the main criterion for the effectiveness of socio-economic policy]. *Ukraina. Zdorovia natsii*, 2/3, 86–91. [in Ukrainian].
 19. (2013) Reproduktyvnoe zdorov'e zhenshchiny v XXI veke. Obmen mezhhdunarodnym opytom v Kieve [Women's reproductive health in the XXI century. Exchange of international experience in Kiev]. *Zdorov'e zhenshchiny*, 3, 17–22. [in Ukrainian].
 20. Ovsyannikova, T. V., Tatarchuk, T. F., Medved', V. I., Davydova, Yu. V. (2013) Reproduktyvnoe zdorov'e zhenshchiny v XXI veke. Obmen mezhhdunarodnym opytom v Kieve [Women's reproductive health in the XXI century. The exchange of international experience in Kiev]. *Reproduktyvnaya e'ndokrinologiya*, 4, 111–118. [in Ukrainian].
 21. Rutinskij, A. I. (2013) [Peculiarities of diagnosis of idiopathic male infertility (literature review)]. *Medyko-sotsialni problemy simi*, 18(1), 116–121. [in Ukrainian].
 22. Tavokina, L. V. (2013) Molekulyarno-citogeneticheskaya diagnostika v lechenii pacientov s narusheniem [Molecular cytogenetic diagnosis in patients with impaired reproduction]. *Medicinskie aspekty zdorovya zhenshchiny*, 9, 73–77. [in Ukrainian].
 23. Falcone, T., & Hurd, V. V. (2013) *Reproduktyvnaya medicina i khirurgiya [Clinical Reproductive Medicine and Surgery]*. Moscow: GEOTAR-Media. [in Russian].
 24. Chermak, I. I. (2011) Bezpliddia u zhinkov piznoho reproduktivnoho viku: diahnostyka i taktyka likuvannia [Infertility in women of late reproductive age: diagnosis and treatment]. *Zdorov'e zhenshchiny*, 10, 134–136. [in Ukrainian].
 25. Yaremchuk, T. P. (2011) Reproduktyvni vtraty immunohozu. Diahnostyka ta likuvannia khvorykh z reproduktivnymy vtratamy immunohozu. Chastyna II ([Reproductive loss of immune origin. (Diagnosis and treatment of patients with reproductive losses of immune origin. Part II)]. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekolozia*, 73(6), 112–117. [in Ukrainian].

Сведения об авторе:

Авраменко Н.В., д. н. гос. упр., доцент, зав. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: zocrf@mail.ru.

Поступила в редакцию 12.09.2014 г.



UDC 615.22.032.21.011.4

N. A. Nagornaya, V. V. Gladyshev, B. S. Burlaka

Study of vinpocetine intranasal dosage form consistence properties

Zaporozhye State Medical University

Key words: *Vinpocetine, Intranasal Drug Administration, Rheology, «Mechanical Stability».*

Aim. Study of structural-mechanical nasal semisolid dosage forms on emulsion bases providing with optimal release active substance was done. Methods and results. Established vinpocetine nasal creams rheologic properties showed them as thixotropic systems. Restoration after stress removal is ceased by their structure coagulation bonds. Their consistent properties are completely situated within rheologic optimum of consistence limits.

Conclusion. Analysis of rheograms of flow allowed to reveal compositions of vinpocetine nasal emulsion ointments with optimal consistent properties and selected for the next preclinical investigations.

Вивчення консистентних властивостей інтраназальної лікарської форми вінпоцетину

Н. О. Нагорна, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака

Здійснили дослідження структурно-механічних інтраназальних м'яких лікарських форм вінпоцетину на емульсійних носіях, що забезпечують оптимальне вивільнення з них діючої речовини. Виявили, що реологічні властивості досліджених інтраназальних кремів вінпоцетину характеризують їх як тиксотропні системи, у структурі яких домінують коагуляційні зв'язки, які забезпечують їх повне відновлення після зняття напруження, і чий консистентні властивості знаходяться в межах оптимуму реології мазей. Аналіз реограм течії композицій дозволив встановити склади назальних емульсійних мазей із вінпоцетином, що мають оптимальні консистентні властивості й обрані для подальшого доклінічного вивчення.

Ключові слова: *вінпоцетин, інтраназальні препарати, реологія, «механічна стабільність».*

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 97–100

Изучение консистентных свойств интраназальной лекарственной формы винпоцетина

Н. А. Нагорная, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака

Проведены исследования структурно-механических интраназальных мягких лекарственных форм винпоцетина на эмульсионных носителях, обеспечивающих оптимальную высвобождаемость из них действующего вещества. Установлено, что реологические свойства изученных интраназальных кремов винпоцетина характеризуют их как тиксотропные системы, в структуре которых доминируют коагуляционные связи, обеспечивающие их полное восстановление после снятия напряжений, и чьи консистентные свойства полностью находятся в пределах реологического оптимума мазей. Анализ реограмм течения композиций позволил установить составы назальных эмульсионных мазей с винпоцетином, обладающих оптимальными консистентными свойствами и отобранных для дальнейшего доклинического изучения.

Ключевые слова: *винпоцетин, интраназальные препараты, реология, «механическая стабильность».*

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 97–100

Structural-mechanical characteristics of compositions have a marked influence on medicinal substances processes of releasing and absorption from the ointments and also on their consumer features: spreading, adhesion, capacity of squeezing out from the tubes [1,2,3].

Patient associates convenience and easiness of ointment applying on tissue or mucous membrane with efforts that are used to spread on the skin certain amount of ointment. That is similar to the process going on during movement of viscous and plastic material in the rotational viscosimeter, and patient's effort is a shear stress which characterizes resistibility of the materials to shear deformations by certain rate and can be measured instrumentally.

So the assessment of rheologic characteristics is an important and integral part of investigations in making of semisolid dosage forms for dermatological practice [5, 6].

As a result of complex physico-chemical, pharmacotechnological and biopharmaceutical investigations a formulation of nasal semisolid dosage form with vinpocetine – vasoactive biologically active substance which improves cerebral blood

circulation for angioneurologic practice was proposed by the department of Medicinal Preparations Technology of Zaporozhye State Medical University [7 - 9].

The aim of this work is study of consistent properties of developed ointment composition for treatment of cerebralvascular pathology.

Materials and methods

For the rheological investigations 0,5% vinpocetine ointments on emulsion bases providing with optimal releasing from the dosage form were used [10]. Formulations of vinpocetine nasal compositions are presented at *table 1*.

Study of structural-mechanical characteristics of compositions was carried out by the rotary viscosimeter «Reotest-2» with cylindrical arrangement. For the establishment of the consistent properties of system the sample of ointment composition was put in measurement device and then in thermostat during a half of an hour by the temperature 20°C. Then cylinder was rotated in measurement device by the twelve increasing in consecutive order shear rates, and readings of the indicated device were registered on each level. Destruction of studying system was carried out by the rotation of cylinder in measurement device in

Composition of intranasal ointment emulsion formulations with vinpocetine 0,5%

Components	Bases (№№), %%		
	5	6	9
Vinpocetine	0,5	0,5	0,5
Glycerine		15	5
Twin 80	2	2	
Sunflower seed oil	15		15
Distilled monoglycerides	4	8	
Emulsifier №1	7,5		
Vaseline oil		20	
Emulsion wax		6	
Monostearate glycerine			5
Oleate-PEG-400			5
stearate-PEG-400			5
Ester II			3
Distilled water to	100	100	100

Table 1

maximum rate during 10 minutes and after stopping of rotation on 10 minutes readings of the indicated device were registered on each of twelve decreasing rates. On the base of received results the value of maximum shear stress and efficient viscosity were calculated and rheograms of flow were drawn [11].

By the degree of structure permission of investigated systems in process of irreversible deformations it was judged using the value of «mechanical stability» which was calculated as ratio of strength limit before destruction to strength limit after destruction [12].

Results and discussion

Results of establishment dependence of efficient viscosity from shear rate for intranasal ointments with vinpocetine are presented at the *tab. 2-4* and they indicate presence of structure in gel systems because under the influence of increasing deformation forces their maximum shear stress is increased and efficient viscosity is decreased.

Table 2

Values of shear stress and efficient viscosity of intranasal ointment emulsion formulation with vinpocetine 0,5% №5

Shear rate, Dsec-№	Shear stress, (Pas)	Viscosity (Pas•sec)	Shear rate, Dsec-№	Shear stress (Pas)	Viscosity (Pas•sec)
3	86,67	28,89	1312	392,62	0,30
5,4	90,69	16,79	729	357,03	0,49
9	119,97	13,33	437,4	301,92	0,69
16,2	154,41	9,53	243	237,64	0,98
27	189,99	7,04	145,8	189,42	1,30
48,6	211,81	4,36	81	135,46	1,67
81	235,91	2,91	48,6	109,06	2,24
145,8	280,69	1,93	27	90,69	3,36
243	316,27	1,30	16,2	83,23	5,14
437,4	383,43	0,88	9	76,92	8,55
729	436,81	0,60	5,4	69,45	12,86
1312	460,35	0,35	3	66,01	22,00

Table 3

Values of shear stress and efficient viscosity of intranasal ointment emulsion formulation with vinpocetine 0,5% №6

Shear rate, Dsec-№	Shear stress, (Pas)	Viscosity (Pas•sec)	Shear rate, Dsec-№	Shear stress, (Pas)	Viscosity (Pas•sec)
3	82,08	27,36	1312	409,26	0,31
5,4	86,10	15,94	729	354,73	0,49
9	115,37	12,82	437,4	299,63	0,69
16,2	149,81	9,25	243	235,34	0,97
27	185,40	6,87	145,8	187,12	1,28
48,6	204,92	4,22	81	133,17	1,64
81	231,32	2,86	48,6	106,76	2,20
145,8	276,09	1,89	27	88,40	3,27
243	311,68	1,28	16,2	80,93	5,00
437,4	368,51	0,84	9	74,62	8,29
729	413,85	0,57	5,4	67,16	12,44
1312	455,76	0,35	3	63,71	21,24

Table 4

Values of shear stress and efficient viscosity of intranasal ointment emulsion formulation with vinpocetine 0,5% №9

Shear rate, Dsec-№	Shear stress, (Pas)	Viscosity (Pas•sec)	Shear rate, Dsec-№	Shear stress, (Pas)	Viscosity (Pas•sec)
3	110,78	36,93	1312	310,53	0,24
5,4	128,00	23,70	729	251,41	0,34
9	134,89	14,99	437,4	220,42	0,50
16,2	139,48	8,61	243	188,85	0,78
27	141,78	5,25	145,8	158,42	1,09
48,6	149,81	3,08	81	135,46	1,67
81	161,29	1,99	48,6	121,69	2,50
145,8	184,83	1,27	27	114,23	4,23
243	211,23	0,87	16,2	112,50	6,94
437,4	235,34	0,54	9	103,89	11,54
729	270,35	0,37	5,4	97,58	18,07
1312	321,44	0,25	3	90,69	30,23



Rheograms of flow of intranasal ointment emulsion formulations with vinpocetine are presented on fig. 1–3.

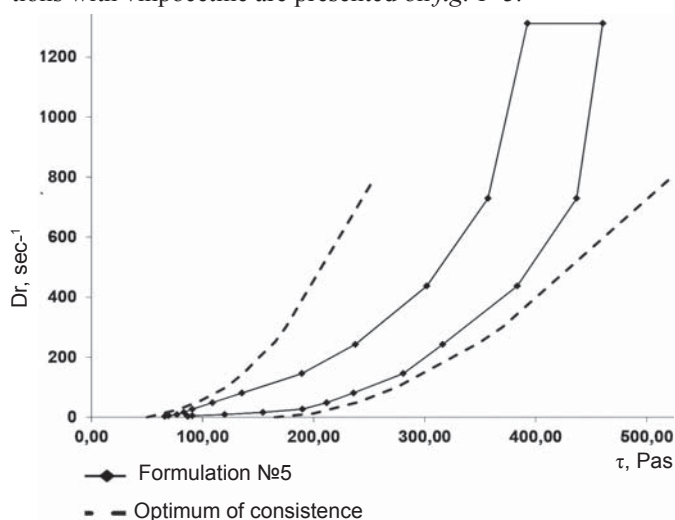


Fig. 1. Rheogram of intranasal ointment emulsion formulation with vinpocetine 0,5% №5.

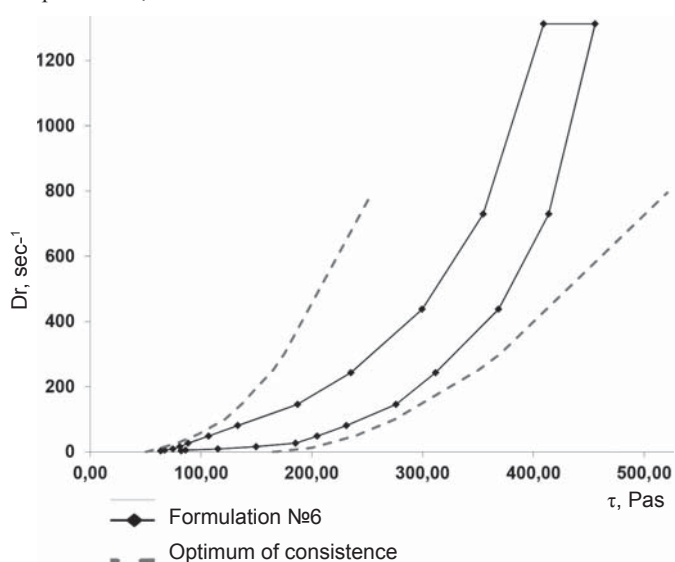


Fig. 2. Rheogram of intranasal ointment emulsion formulation with vinpocetine 0,5% №6.

Drown rheograms indicate that flow begins not instantly but after some applied stress necessary for the burst of structure elements. Tangent stress slowly increases with increasing of deformation rate to certain value. In period of again stress decreasing viscosity of investigating systems is restored permanently. That fact confirms the presence of plastic and viscous and thixotropic properties in intranasal ointment emulsion formulations with vinpocetine.

References

1. Rybachuk, V. D., Trutaiev, I. V., & Yehorov, I. A. (2005) Vyvchenia reolohichnykh vlastyvoستي novoi kombinovanoi mazi dlia likuvannia alerhichnykh dermatyiv [Studying of rheological behaviour of the new combined ointment for treatment allergic dermatit]. *Visnyk farmatsii*, 3(43), 32–34. [in Ukrainian].
2. Hrytsenko, V. I., Chuieshov, V. I., & Ruban, O. A. (2004) Rozrobka matematychnoi modeli reolohichnykh parametriv polietylenoksyd-

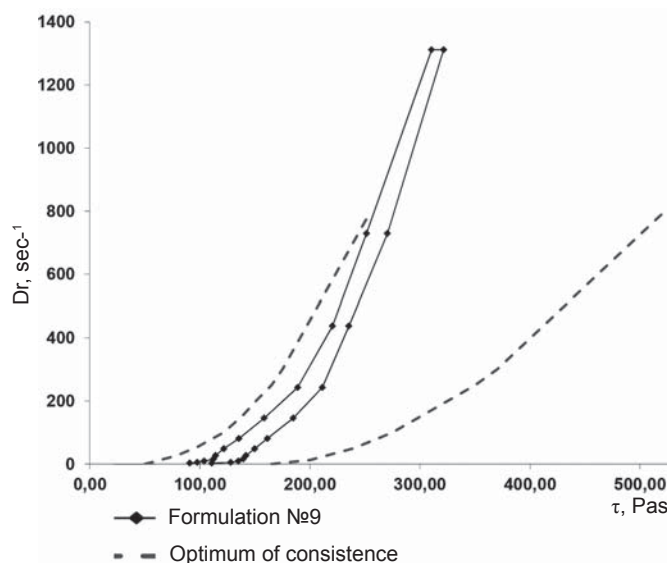


Fig. 3. Rheogram of intranasal ointment emulsion formulation with vinpocetine 0,5% №9.

It is significant that in period of again stress decreasing restoration of structure is permanently late. On the rheograms descending and ascending curves of all formulations form «hysteresis loop» with area for vinpocetine nasal ointments on the bases №5 and 6 much more larger than the same for base №9. That indicates bigger thixotropy and better consistent properties of their optimum of ointment consistence limits. Rheograms of all investigated vinpocetine intranasal dosage forms are completely situated within rheologic optimum of consistence limits [13].

Calculated «mechanical stability» vinpocetine nasal emulsion ointments on the bases №5 and 6 is 1,33.

It indicates that just coagulation bonds which provide with full deformation reversibility after removal of tension and keeping of rheological properties during long storing are presented in their structure [14].

Conclusion

1. Rheologic properties of the investigated vinpocetine nasal ointments on emulsion base characterize them as thixotropic systems and in their structure coagulation bonds prevail and ensure restoration after stress removal.

2. It was revealed that consistent properties of all investigated nasal systems are completely situated within rheologic optimum of consistence limits.

3. On the grounds of comparative estimation of rheological features for vinpocetine nasal semisolid dosage form and taking into account results of biopharmaceutical characteristics emulsion ointment №5 and №6 were offered to the next investigations.

noi osnovy [Working out of a mathematical model of rheological parametres polyetylenoksed bases]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 5, 81–84. [in Ukrainian].

3. Kryklyva, I. O., Ruban, O. A., & Chuieshov, V. I. (2002) Vyvchenia strukturno-mehkaniichnykh vlastyvoستي novoi kombinovanoi mazi z kseroformom [Studying of structurally-mechanical characteristics new combined ointment with xerofopm]. *Visnyk farmatsii*, 2(30), 14–16. [in Ukrainian].



4. Percev, I. M., Kotenko, A. M., Chueshov, V. I., & Khaleeva, E. L. (2003). *Farmaceuticheskie i biologicheskie aspekty mazej* [Pharmaceutical and biological aspects of ointments]. Kharkov: Zolotyie stranicy. [in Ukrainian].
5. Dyudyun, A. D., Gladyshev, V. V., & Nagornyj, V. V. (2002) Optimizaciya metodologii biofarmaceuticheskikh issledovanij pri razrabotke tekhnologii myagkikh lekarstvennykh form dlya terapii dermatomikozov [Optimisation of methodology of biopharmaceutical researches by working out of technology of soft medicinal forms for therapy dermatomycoses]. *Dermatovenerologhiia, kosmetologhiia, seksopatologhiia*, 1-2(5), 13–16. [in Ukrainian].
6. Gladyshev, V. V., Nagornyj, V. V., Brazhko, A. A., & Golovkin, V. V. (2002) Optimizaciya metodologii biofarmaceuticheskikh issledovanij pri razrabotke tekhnologii parafarmaceuticheskikh sistem [Optimisation of methodology of biopharmaceutical researches by working out of technology of parapharmaceutical systems]. *Visnyk Zaporizkoho derzhavnoho universytetu*, 1, 158–161. [in Ukrainian].
7. Chernij, V. I., Kolesnikov, A. N., Gorodnik, H. A., & Savchenko, A. A. (2007). *Ishemiya golovnoho mozga v medicine kriticheskikh sostoyanij. Nejroprotekcija (patofiziologiya, terminologiya, kharakteristika preparatov)* [Brain ischemia in medicine of critical states. Neuroprotection (physiopathology, terminology, the characteristic of drugs)]. Kiev: Zdorov`a. [in Ukrainian].
8. Belenichev, I. F., Chernii, V. I., Kolesnik, Yu. M., & Pavlov, S. V. (2009). *Racional`naya nejroprotekcija* [Rational neuroprotection]. Doneck: Isdatel Zaslavskij A. Yu. [in Ukrainian].
9. Rumyantseva, S. A., Afanas`ev, V. V., Kuz`mina, Yu. V., & Silina, E. V. (2010). *Racional`naya farmakokorrekcija porazhenij mozga pri ostroj i khronicheskoy ishemii* [Rational pharmacological correction of lesions of a brain at a sharp and chronic ischemia]. *Consilium Medicum*, 12(9). 23–31. [in Russian].
10. Nahorna, N. O., Hladyshev, V. V., Burlaka, B. S., Kechin, I. L. (2014). *Vyvchennia vplyvu osnov-nosiiv na intensyvniat vyvilnennia vinpotsetynu z nazalnykh miakhykh likarskykh form* [Studying of influence of bases-carriers on intensity of liberation vinpocetin from nasal soft medicinal forms]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 2, 64–67. [in Ukrainian].
11. Hladyshev, V. V. (1997). *Teoreticheskoe i e`ksperimental`noe obosnovanie sozdaniya myagkikh lekarstvennykh form anti-mikoticheskogo dejstviya* (Dis... dokt. med. nauk). [Theoretical and experimental substantiation of building of soft medicinal forms antimycotic actions: the dissertation of the doctor of pharmaceutical sciences. Dr. med. sci. diss.]. Zaporozhye. [in Ukrainian].
12. Tencova, A. I., Greckij, V. M. (1980). *Sovremennye aspekty issledovaniya i proizvodstva mazej* [Modern aspects of research and production of ointments]. Moscow: Medicina. [in Russian].
13. Arkusha, A. A. (1982). *Issledovanie strukturno-mekhanicheskikh svoystv mazej s cel`yu opredeleniya optimuma konsistencii* (Av-toref. dis...kand. med. nauk). [Research structurally-mechanical characteristics ointments for the purpose of definition of an optimum of a consistence: the dissertation autoabstract on competition of a scientific degree of the candidate of pharmaceutical sciences]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kharkov. [in Ukrainian].
14. Golovkin, V. V., Golovkin, V. A., & Gladyshev, V. V. (2001). *Strukturno-mekhanicheskie svoystva osnov-nositelej, ikh regulirovanie i znachenie dlya vaginal`nykh preparatov* [Structurally-mechanical properties of bases-carriers, their regulation and value for vaginalis drugs]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 1–2. 64–67. [in Ukrainian].

Information about authors:

Nagornaya N.A., post graduate student of Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhya State Medical University.
Gladyshev V.V., head of Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhya State Medical University, Professor, Doctor of pharmaceutical sciences, E-mail: gladyshevVV@gmail.com.
Burlaka B.S., Associate professor of Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhya State Medical University, PhD.

Поступила в редакцию 15.07.2014 г.