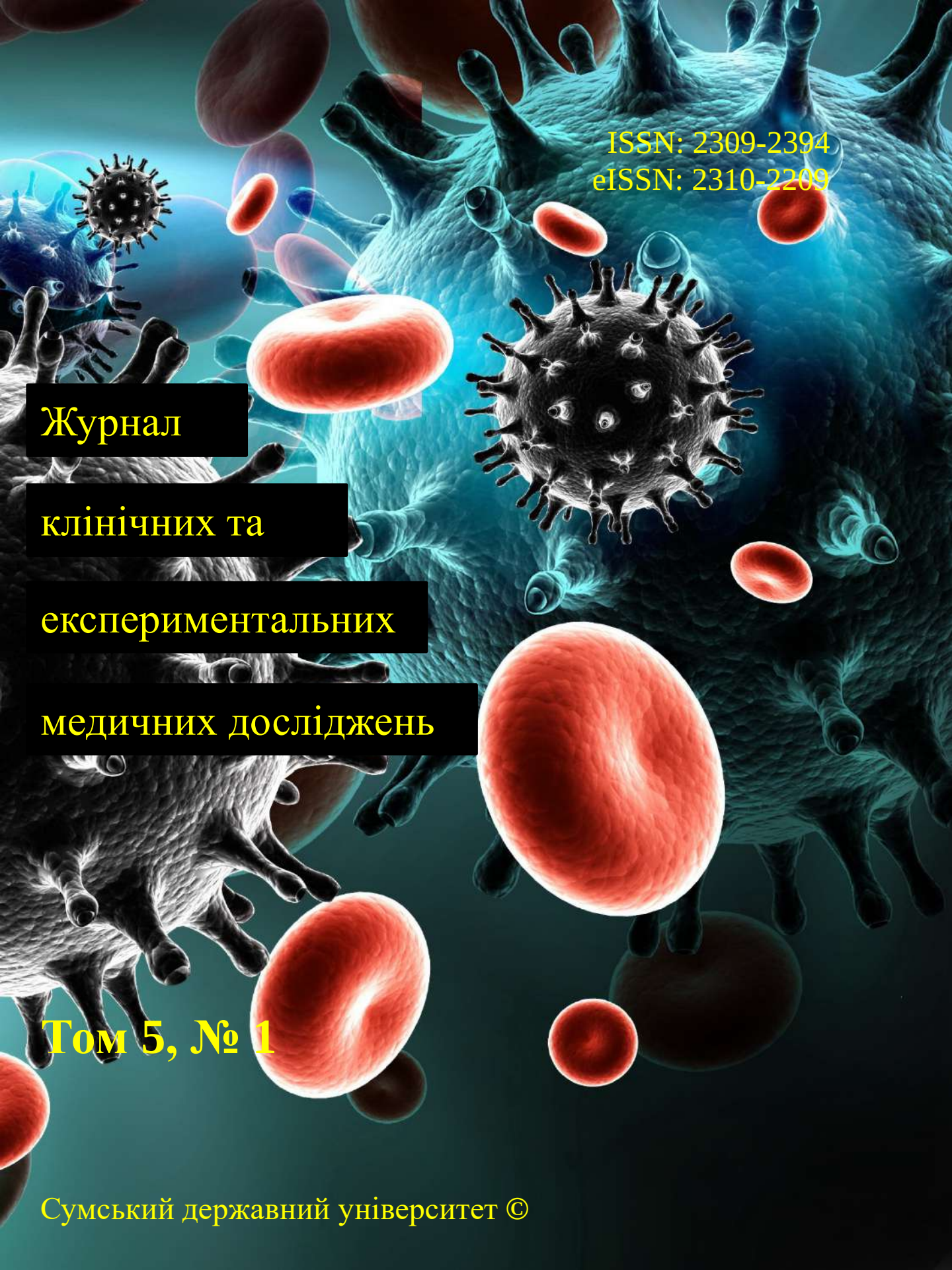


The background of the cover is a detailed, artistic representation of a microscopic world. It features large, red, biconcave disc-shaped cells, likely red blood cells, scattered throughout. Interspersed among these are various types of viruses or bacteria. Some are spherical with prominent, sharp spikes (resembling coronaviruses), while others are more complex, with long, thin appendages or flagella. The overall color palette is dominated by deep reds, oranges, and yellows, set against a dark, almost black background, creating a dramatic and scientific atmosphere.

ISSN: 2309-2394  
eISSN: 2310-2209

Журнал

клінічних та

експериментальних

медичних досліджень

Том 5, № 1

Сумський державний університет ©

*Міністерство освіти і науки України  
The Ministry of Education and Science of Ukraine  
Министерство образования и науки Украины*

***Журнал клінічних та експериментальних  
медичних досліджень***

***Науковий журнал***

***Journal of Clinical and Experimental Medical Researches***

***Scientific Journal***

***Журнал клинических и экспериментальных  
медицинских исследований***

***Научный журнал***

**Том 5 № 1' 2017**

*Заснований у 1994 році  
Founded in 1994  
Основан в 1994*

*Суми Сумський державний університет  
Sumy Sumy State University  
Сумы Сумский государственный университет*

Журнал публікує статті, які розглядають актуальні питання клінічних та експериментальних медичних досліджень, випадки з медичної практики та огляд літератури, підготовлені професорсько-викладацьким складом, аспірантами, здобувачами університету та інших ВНЗ, а також вченими та спеціалістами інших наукових установ України та за її межами.

Для викладачів ВНЗ, наукових працівників, аспірантів.

Рекомендовано до друку вченою радою  
Сумського державного університету  
протокол № 9 від 09.03.2017 р.

Адреса редакційної колегії:

вул. Р.-Корсакова, 2, м. Суми, 40007  
Україна

The address of the editorial board:

2, R.-Korsakova St., Sumy, 40007  
Ukraine

Tel. (0542) 661-761  
e-mail: JCandEMR@gmail.com  
<http://ujcem.med.sumdu.edu.ua>

Свідоцтво про реєстрацію  
КВ № 19908-9708 ПР від 04.03.2013 р.

Президією ВАК України (наказ № 455  
від 15 квітня 2014 р.) журнал зареєстровано  
як наукове видання з медичних наук

© Сумський державний університет, 2016

Приступа Л. Н. – **головний редактор**, д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: [therapiasumdu@mail.ru](mailto:therapiasumdu@mail.ru)

Погорелов М. В. – **заступник редактора**, д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: [m.pogorielov@gmail.com](mailto:m.pogorielov@gmail.com)

Олешко О. М. – **технічний редактор**, магістр медичних наук, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: [oleshkosanya007@gmail.com](mailto:oleshkosanya007@gmail.com)

Атаман О. В., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Атаман Ю. О., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Бойко В. І., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Бумейстер В. І., д-р біол. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Винниченко І. О., канд. мед. наук, Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Висоцький І. Ю., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Гарбузова В. Ю., д-р біол. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Деміхова Н. В., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Дужий І. Д., д-р мед. наук, професор, академік Академії наук Вищої школи України, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Дьяченко А. Г., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Кононенко М. Г., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Малахов В. О., д-р мед. наук, професор, Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна;

Москаленко Р. А., канд. мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Лобода А. М., канд. мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Орловський В. Ф., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Петрова Средкова М., д-р мед. наук, професор, Медичний університет м. Плевен, Плевен, Болгарія;

Потапов О. О., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Рейлі Гвендолін, кандидат наук, науковий співробітник відділу тканинної інженерії, Шеффілдський Університет, Шеффілд, Великобританія;

Романюк А. М., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Сікора В. З., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Сміян І. С., д-р мед. наук, професор,  
чл.-кор. АМН України, Тернопільський  
державний медичний університет  
ім. І. Я. Горбачевського, Тернопіль,  
Україна;

Сміян О. І., д-р мед. наук, професор,  
Сумський державний університет,  
Суми, Україна;

Сміянов В. А., д-р мед. наук, доцент,  
Сумський державний університет,  
Суми, Україна;

Суходуб Л. Ф., д-р фізико-математичних  
наук, професор, чл.-кор. НАН України,  
Сумський державний університет,  
Суми, Україна;

Ткач Г. Ф., д-р мед. наук, доцент,  
Сумський державний університет,  
Суми, Україна;

Чемич М. Д., д-р мед. наук, професор,  
Сумський державний університет,  
Суми, Україна;

Шевченко О. А., д-р мед. наук,  
професор, Державний заклад  
«Дніпропетровська державна медична  
академія», Дніпропетровськ, Україна;

Шкатула Ю. В., д-р мед. наук, професор,  
Сумський державний університет,  
Суми, Україна.

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**А. М. Романюк, Р. А. Москаленко, С. В. Тарасенко, В. А. Сміянов, О. В. Кравець,  
І.-М. С. Закорко, А. М. Піддубний**

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ХВОРОБ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ПАТОЛОГІЧНОЮ БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЄЮ У СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ 583

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

**О. М. Радченко, Л. І. Пилипів**

ВПЛИВ ОЖИРІННЯ НА ФУНКЦІЮ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ 593

**Г. М. Даниленко, А. М. Швець, Ю. М. Швець**

УКРАЇНСЬКІ ПРОФОРІЄНТАЦІЙНІ ЦЕНТРИ ДЛЯ ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ 597

**В. А. Капустник, Н. К. Сухонос В. М. Тверезовський**

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВІБРАЦІЙНОЇ ХВОРОБИ У РОБОЧИХ РІЗНИХ ПРОФЕСІЙНИХ ГРУП 608

**Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко**

ПОРУШЕННЯ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ 614

**О. М. Чернацька, Н. В. Деміхова, Ф. Б. Голубовська, С. Я. Удовиченко**

МАРКЕРИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ІІІ СТАДІЇ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ І ЇХ КОРЕКЦІЯ 624

**О. М. Чернацька, Н. В. Деміхова, Ф. Б. Голубовська, С. Я. Удовиченко**

МАРКЕРИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ІІІ СТАДІЇ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ І ЇХ КОРЕКЦІЯ 632

**А. Р. Вергун, Б. М. Парашук, І. О. Макагонов**

МІКОТИЧНО-АСОЦІЙОВАНІ ВРОСТАННЯ НІГТІВ: ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ 643

**Е. Г. Булич, І. В. Муравов**

ФЕНОМЕН ГАЛЬМУВАННЯ СМЕРТНОСТІ ПРИ ЗБІЛЬШЕННІ ПОШИРЕНOSTІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ 656

**М. Д. Чемич, Н. Г. Малиш, Т. М. Гончарова, М. Ф. Сівер**

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ 656

**О. А. Андрєєв, О. Є. Скобська, А. Є. Андрєєв, Н. В. Каджая, О. С. Готін**

ЧЕРЕПНО-МОЗКОВА ТРАВМА ЗА ШКГ 13–15 БАЛІВ: ОЗНАКИ, АСОЦІЙОВАНІ З НАЯВНІСТЮ ВНУТРІШНЬО-ЧЕРЕПНИХ ТРАВМАТИЧНИХ УШКОДЖЕНЬ ТА ЇХ ПРОГНОЗУВАННЯ 665

**В. І. Вдовиченко, В. В. Кульчицький, І. О. Макагонов, О. Я. Левус, В. І. Вдовиченко, В. В. Кульчицький, І. О. Макагонов, О. Я. Левус**

ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАНДАРТНОГО ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ 674

## ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

**І. В. Єлісєєва, А. О. Дорошенко, Є. М. Бабич, Л. А. Ждамарова, В. І. Білозерський, Т. В. Горбач**

ВИЗНАЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ СПЕКТРА ФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ ЗРАЗКІВ НАТИВНОГО  
ОЧИЩЕНОГО ДИФТЕРІЙНОГО АНАТОКСИНУ 680

**С.І. Іващук, Л.П. Сидорчук**

АНАЛІЗ КОМБІНАЦІЇ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ CFTR (RS 113993960), PRSS1 (RS 111033565) ТА IL-4 (RS 2243250) З ПОЗИЦІЇ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НАБРЯКОВОГО  
ПАНКРЕАТИТУ У ПОПУЛЯЦІЇ ПІВНІЧНОЇ БУКОВИНИ 690

**Г. М. Чернякова, В. В. Мінухін**

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АПЛІКАЦІЙНОГО СОРБЕНТУ  
ОРИГІНАЛЬНОГО СКЛАДУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ  
СИНЬО-ГНІЙНОЇ ОПІКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ 698

**А. В. Білошицька**

ВПЛИВ ТРАНСФЕКЦІЇ ГЕНУ APOE НА СТРУКТУРУ ГЕПАТОЦИТІВ ПРИ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АТЕРОСКЛЕРОЗІ 703

**Б. А. Насібуллін, С. Г. Гуша, Н. О. Ярошенко, О. І. Бахолдіна, О. Я. Олешко, М. В. Калініченко**

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ ГОМЕОСТАЗУ ЩУРІВ ПРИ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГАСТРИТІ 713

**О. П. Букач**

АСОЦІАЦІЯ T-786C ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ОКСИДУ АЗОТУ  
СИНТАЗИ ІЗ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ,  
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ 720

**М. Г. Мазур, Т. В. П'ятчаніна**

ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРОТЕОМУ ПРИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ 728

**Т. Б. Олешко, В. С. Юрченко, Т. М. Олешко, В. Ю. Гарбузова**

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЇ C+70G ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА EDNRA З ІНДЕКСОМ  
МАСИ ТІЛА У ХВОРИХ З ШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ 737

## ПАМ'ЯТНІ ДАТИ

**П. Фомин, Н. Кобылецкий, С. Козлов**

ВАСИЛИЙ ДМИТРИЕВИЧ БРАТУСЬ. БОЛЬШОЙ УЧЕНЫЙ, ХИРУРГ, РЕФОРМАТОР  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В УКРАИНЕ 744

**Abstract**

<sup>1</sup>Romaniuk A. M.,

<sup>1</sup>Moskalenko R. A.,

<sup>2</sup>Tarasenko S. V.,

<sup>2</sup>Smianov V. A.,

<sup>3</sup>Kravets O. V.,

<sup>1</sup>Zakorko I.-M. S.,

<sup>1</sup>Piddubnyi A. M.,

<sup>1</sup>Department of Pathology of Sumy State University;

<sup>2</sup>Department of Public Health;

<sup>3</sup>Department of General Surgery, Sumy State University, 2 Rymskogo-Korsakova St., 40007 Sumy, Ukraine

**EPIDEMIOLOGY OF DISEASES ASSOCIATED WITH BIOMINERALIZATION IN SUMY REGION**

Diseases associated with biomineralization (DAB) are diseases with biomineral deposits formation, which have a significant impact on the disease course and prognosis. These nosologies include hole-, nephro-, sialo-, pancreo-, prostatolithiasis, vessels and heart valve atherocalcinosis, calcification in the case of cancer diseases of the thyroid gland, uterus and of other locations. Most of diseases associated with biomineralization result in formation of pathological biominerals of calcium phosphate nature. Reasons, which lead to increased prevalence of DAB, extremely vary: environmental, social, economic, climatic, metabolic diseases.

**The aim** of the work is epidemiology analyzing of diseases associated with biomineralization among population in Sumy region and Ukraine.

**Results.** DAB deserve our attention as the most common diseases in Ukrainian population, and such diseases as cholelithiasis, ischemic heart disease (IHD) and thyroid cancer (TC) are statistically accounted.

The average prevalence of cholelithiasis was higher in Sumy region than average Ukrainian index 1.37 times in 2012–2016 years, as the rate of disease spread. On average the cholelithiasis morbidity increased yearly in Sumy region by 1.17%, in Ukraine it decreased by 3.15%. The average prevalence of IHD was lower in Sumy region in 1.24 than the national one. However, the prevalence of IHD in Ukraine reduced, while this index was increased in Sumy region during 2012–2016 years. The average mortality rate from IHD was lower in 1.27 in Sumy region than the national one during 2012–2016 years. A clear tendency is not observed in the change of mortality indexes from IHD, both in Ukraine and in Sumy region.

Index of TC morbidity increased during 2012–2014 years in Sumy region and it decreased during 2015–2016 years, but it was higher in Sumy region in 1.79 than the national index during 2012–2016 years. Dynamics of national index of TC morbidity is not clear.

**Conclusion.** The course of diseases such as cholelithiasis, coronary heart disease, thyroid cancer associated with pathological biomineralization. The influence of calcification in the development of these nosology is multidirectional: on the one hand biomineralization complicates their course, the other - increases the body's ability to resist this disease. Investigation of biomineralization requires a multidisciplinary approach, as its biological and clinical significance needs to be studied in detail.

**Keywords:** pathological biomineralization, cholelithiasis, ischemic heart disease, epidemiology.

**Corresponding author:** [r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua](mailto:r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua)

**Резюме**<sup>1</sup>Романюк А. М.,<sup>1</sup>Москаленко Р. А.,<sup>2</sup>Тарасенко С. В.,<sup>2</sup>Сміянов В. А.,<sup>3</sup>Кравець О. В.,<sup>1</sup>Закорко І.-М. С.,<sup>1</sup>Піддубний А. М.,<sup>1</sup>Кафедра патологічної анатомії  
медичного інституту СумДУ;<sup>2</sup>Кафедра громадського здоров'я;<sup>3</sup>Кафедра загальної хірургії,

Сумський державний

університет, вул. Римського-

Корсакова, 2, м. Суми, Україна,

40007

**ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ХВОРОБ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ПАТОЛОГІЧНОЮ БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЄЮ У СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

Хвороби, пов'язані з біомінералізацією (ХПБ) можна визначити як захворювання, при яких відбувається формування біомінеральних депозитів, що мають суттєвий вплив на їх перебіг і прогноз. До цих нозологій відносяться холе-, нефро-, сіало-, панкрео-, простатолітаз, атерокальциноз судин та серцевих клапанів, кальцифікація при онкологічних хворобах щитоподібної залози, матки та інших локалізацій. Більшість хвороб, пов'язаних з біомінералізацією, мають своїм наслідком утворення патологічних біомінералів кальцій-фосфатної природи. Причини, які ведуть до зростання поширеності ХПБ, надзвичайно різноманітні та різнопланові: екологічні, соціально-економічні, кліматичні, порушення обміну речовин.

**Метою роботи** є епідеміологічний аналіз хвороб, пов'язаних з біомінералізацією серед населення Сумської області.

**Результати.** Нашу увагу привернули ХПБ, що є найпоширенішими в українській популяції та відносно яких ведеться статистичний облік: жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ), ішемічна хвороба серця (ІХС) та рак щитоподібної залози (РЩЗ).

Середній показник поширеності ЖКХ за 2012–2016 рр. в Сумській області перевищує середньоукраїнський показник в 1,37 рази, як і темпи розповсюдження цієї хвороби. Кожного року в Сумській області захворюваність на ЖКХ у середньому зростала на 1,17 %, а в Україні – знижувалася на 3,15 %.

Середній показник поширеності ІХС в Сумській області нижчий за середньоукраїнський показник в 1,24 рази. Проте поширеність ІХС в Україні зменшується, в той час як у Сумському регіоні збільшується впродовж 2012–2016 рр. Середній показник смертності від ІХС за 2012–2016 рр. у Сумській області нижчий за середньоукраїнський показник в 1,27 рази. Чітка тенденція відсутня у зміні показників смертності від ІХС, як в Україні, так і в Сумському регіоні.

Показник захворюваності на РЩЗ у Сумському регіоні підвищувався впродовж 2012–2014 рр. і зменшувався в 2015–2016 рр, проте він у Сумській області за 2012–2016 рр. вище за середньоукраїнський показник в 1,79 рази. Динаміка загальноукраїнського показника захворюваності на РЩЗ не є чіткою.

**Висновок.** Вплив кальцифікації на ХПБ, таких як ЖКХ, ІХС та РЩЗ є різнонаправленим: з одного боку біомінералізація ускладнює їх перебіг, з іншого – при певних обставинах посилює здатність організму протистояти даним хворобам. Дослідження процесів біомінералізації вимагає мультидисциплінарного підходу, так як її біологічне і клінічне значення потребує більш детального вивчення.

**Ключові слова:** патологічна біомінералізація, жовчнокам'яна хвороба, ішемічна хвороба серця, сечокам'яна хвороба, епідеміологія.

**Резюме**<sup>1</sup>Романюк А. Н.,<sup>1</sup>Москаленко Р. А.,<sup>2</sup>Тарасенко С. В.,<sup>2</sup>Смиянов В. А.,<sup>3</sup>Кравец А. В.,<sup>1</sup>Закорко И.-М. С.,<sup>1</sup>Пиддубный А. М.,<sup>1</sup>Кафедра патологической анатомии;<sup>2</sup>Кафедра общественного здоровья;<sup>3</sup>Кафедра общей хирургии,  
Сумский государственный университет, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОЛЕЗНЕЙ, СВЯЗАННЫХ С ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ БИОМИНЕРАЛИЗАЦИЕЙ В СУМСКОЙ ОБЛАСТИ**

Болезни, связанные с биоминерализацией (БСБ) можно определить как заболевания, при которых происходит формирование биоминеральных депозитов, которые имеют существенное влияние на его течение и прогноз. К этим нозологиям можно отнести холе-, нефро-, сialo-, панкрео-, простатолитиаз, атерокальциноз сосудов и сердечных клапанов, кальцификация при онкологических болезнях щитовидной железы, матки и других локализаций. Большинство болезней, связанных с биоминерализацией, имеют своим следствием образования патологических биоминералов кальция-фосфатного природы. Причины, ведущие к росту распространенности БСБ, чрезвычайно разнообразны и разноплановы: экологические, социально-экономические, климатические, нарушения обмена веществ.

**Целью** работы является эпидемиологический анализ болезней, связанных с биоминерализацией, среди населения Сумской области.

**Результаты.** Наше внимание привлекли БСБ, которые являются наиболее распространенными в украинской популяции и в отношении которых ведется статистический учет: желчнокаменная болезнь (ЖКБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и рак щитовидной железы (РЩЖ).

Средний показатель распространенности ЖКБ за 2012–2016 гг. в Сумской области превышает среднеукраинского показателя в 1,37 раза, как и темпы распространения болезни. В среднем ежегодно заболеваемость ЖКБ выросла в Сумской области на 1,17%, в Украине снижалась на 3,15%. Средний показатель распространенности ИБС в Сумской области ниже среднеукраинского показателя в 1,24 раза. Однако распространенность ИБС в Украине уменьшается, в то время как в Сумском регионе увеличивается в течение 2012–2016 гг. Средний показатель смертности от ИБС за 2012–2016 гг. в Сумской области ниже среднеукраинского показателя в 1,27 раза. Нет четкой тенденции в изменении показателей смертности от ИБС, как в Украине, так и в Сумском регионе.

Показатель заболеваемости РЩЖ в Сумском регионе повышается в течение 2012–2014 гг. и уменьшается в 2015–2016 гг, однако он в Сумской области за 2012–2016 гг. выше среднеукраинского показателя в 1,79 раза. Динамика всеукраинского показателя заболеваемости РЩЖ не является четкой.

**Вывод.** Влияние кальцификации на БСБ, таких как ЖКБ, ИБС и РЩЖ является разнонаправленным: с одной стороны биоминерализация осложняет их течение, с другой – при определенных обстоятельствах усиливает способность организма противостоять данным болезням. Исследование процессов биоминерализации требует мультидисциплинарного подхода, так как ее биологическое и клиническое значение требует более детального изучения.

**Ключевые слова:** патологическая биоминерализация, желчнокаменная болезнь, ишемическая болезнь сердца, мочекаменная болезнь, эпидемиология.

Автор, відповідальний за листування: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

### Вступ

Багато поширених хвороб людини мають своїм наслідком утворення патологічних біомінералів, в основному кальцій-фосфатної природи. До цих нозологій відносяться нефро-, холе-, сіало-, панкрео-, простатолітіаз, атерокальциноз судин та серцевих клапанів, кальцифікація при онкологічних хворобах щитоподібної залози, матки та інших локалізацій [1]. Хвороби, пов'язані з біомінералізацією (ХПБ) можна визначити як захворювання, при яких відбувається формування біомінеральних депозитів, що мають суттєвий вплив на їх перебіг і прогноз. Причини, які ведуть до зростання поширеності деяких ХПБ, надзвичайно різноманітні та різнопланові: екологічні, соціально-економічні, кліматичні, порушення обміну речовин [2].

Метою роботи є епідеміологічний аналіз хвороб, пов'язаних з біомінералізацією серед населення України та Сумської області.

### Матеріали та методи

Дослідження проводилось на статистичному матеріалі, отриманому з канцер-реєстру на базі Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру (СОКОД), даних Інституту стратегічних досліджень МОЗ України, Державної служби статистики України.

У роботі використані дані «Щорічної доповіді про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України 2013–2015 рр.», обласного управління статистики, обласного канцер-реєстру, журналів реєстрації результатів біопсій патологоанатомічного відділення Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру та журналів реєстрації ре-

зультатів біопсій Сумського обласного патологоанатомічного бюро.

Методи дослідження: аналіз динамічних рядів, аналіз середніх величин та показників варіації, прогнозування на основі аналізу тенденцій, індукція, дедукція, синтез, системний і порівняльний підходи.

### Результати дослідження

Нашу увагу привернули ХПБ, що є найпоширенішими в українській популяції та відносно яких ведеться статистичний облік: жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ), ішемічна хвороба серця (ІХС) та рак щитоподібної залози (РЩЗ). Аналіз деяких статистичних показників пухлин простати та простатолітіазу нами був здійснений раніше [2, 3, 4].

ЖКХ – захворювання гепатобіліарної системи, яке характеризується порушенням обміну жовчних пігментів і кислот та утворенням каменів у жовчному міхурі та жовчних протоках. В залежності від географічного фактору, показники поширеності ЖКХ в людській популяції суттєво варіюють: у Європі, Північній Америці та Австралії носіями жовчних каменів є 10–15% дорослого населення, в той же час в Африці на ЖКХ хворіє менше 1% корінного населення [5]. В окремих етносах генетичні причини зумовлюють поширеність ЖКХ до 45% у чоловіків і 75% у жінок [6]. Неоднозначними є процеси захворюваності на ЖКХ у європейських країнах. Так найнижчий рівень захворюваності спостерігається в Ірландії (5%), а найвищий – в Швеції (32%) [7]. Поширеність і захворюваність на ЖКХ у Сумській області відображена на рис. 1.

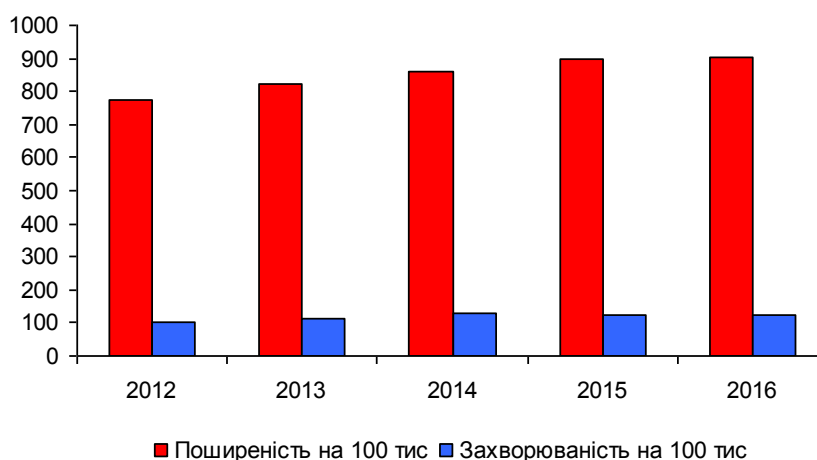


Рисунок 1 – Поширеність та захворюваність на ЖКХ серед населення Сумської області впродовж 2012–2016 рр.

Камені у жовчному міхурі та жовчовивідних шляхах не тільки погіршують перебіг хвороби і знижують якість життя, але також можуть бути причиною фатальних наслідків. Так, навіть у США з розвинутою системою охорони здоров'я 6 тис. пацієнтів щорічно помирають від ускладнень ЖКХ [8]. До того ж серед населення США виявлений зв'язок між наявністю у пацієнтів ЖКХ та підвищенням загальної смертності від серцево-судинних хвороб, злоякісних новоутворень [9].

За даними рис. 1 прослідковується перевищення рівнів захворюваності і поширеності ЖКХ у Сумській області над загальноукраїнськими.

Ішемічна хвороба серця – група захворювань, що зумовлені абсолютною або відносною недостатністю кровопостачання серця. Соціально-економічну значущість цієї патології підтверджує факт, що на її частку припадає 2/3 випадків смерті від серцево-судинних захворювань [10]. Присутність біомінералізації у серцево-

судинній системі є важливою прогностичною ознакою захворюваності і смертності. Так, відкладення кальцієвих депозитів у м'яких кардіоваскулярних тканинах порушує біомеханічні функції цих тканин і призводить до таких ускладнень як ураження серця, інфаркт міокарда та інсульт [11], тому їх вивчення представляє значний інтерес. Очевидно, що атерокальциноз є природнім наслідком і зумовлюється подальшим розвитком атеросклеротичного процесу.

Середнє значення поширеності ІХС в Україні склало за 2012–2016 рр.  $22385 \pm 1502,4$  на 100 тис. населення (коефіцієнт варіації – 6,71 %, слабка варіабельність показника, середня є типовою), у Сумській області –  $18015,62 \pm 479,8$  на 100 тис. населення (коефіцієнт варіації – 2,67 %, слабка варіабельність показника, середня є типовою). Тобто поширеність ІХС в Сумській області нижча за середньоукраїнський показник в 1,24 рази. Проте маємо такі тенденції: поширеність ІХС в Україні зменшується, в той час як в Сумському регіоні збільшується.

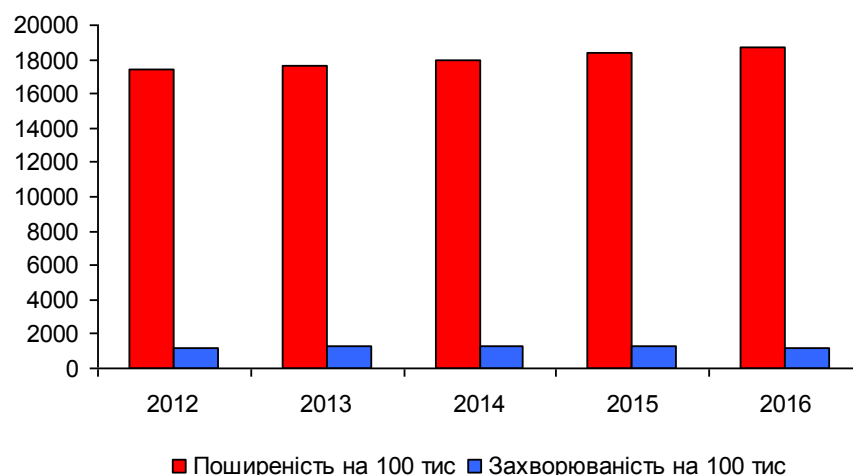


Рисунок 2 – Поширеність та захворюваність на ІХС серед населення Сумської області упродовж 2012–2016 рр.

При вивченні епідеміологічних даних захворюваності на злоякісні пухлини ШЗ в Сумській області за даними канцер-реєстру Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру (СОКОД) упродовж періоду 2012–2016 років було виявлено, що за останні 3 роки спостерігається значне зростання захворюваності (рис. 3). При чому в останній, 2014 рік, відповідні показники перевищують загальноукраїнські більш, ніж у два рази (рис. 3). Необхідно відмітити, що у всі роки періоду спостереження захворюваність на РЦЗ у Сумській області завжди перевищувала загальнодержавний рівень.

#### Обговорення результатів власного дослідження

За останні 5 років в Україні прослідковується тенденція до зниження захворюваності ЖКХ при збереженні зростання показника поширеності хвороби. Водночас рівні поширеності і захворюваності ЖКХ у Сумській області помітно перевищують загальноукраїнські показники (табл. 1).

Середнє значення поширеності ЖКХ в Україні склало за 2012–2016 рр.  $620,76 \pm 13,87$  на 100 тис. населення (коефіцієнт варіації – 2,23 %, слабка варіабельність показника, середня є типо-

вою), в Сумській області –  $852,04 \pm 43,1$  на 100 тис. населення (коефіцієнт варіації – 5,06 %, слабка варіабельність показника, середня є типовою). Тобто поширеність ЖКХ в Сумській області перевищує середньоукраїнський показник в 1,37 рази. Середньорічний темп росту поширеності ЖКХ склав 103,88 % в Сумській області на противагу середньо українському показнику – 99,14 % . У середньому кожного року

поширеність ЖКХ зростала на 3,88 % в Сумській області в той час як середньоукраїнський показник має від’ємне значення (–0,86 %). Чітка тенденція до зростання абсолютного значення 1 % приросту впродовж 2013–2016 рр. свідчить про підвищення темпів розповсюдження хвороби в Сумській області на противагу тенденції до зменшення загальноукраїнського показника абсолютного значення 1 % приросту.

Таблиця 1 – Поширеність ЖКХ у Сумській області та Україні

| Поширеність на 100 тис          | 2012   | 2013   | 2014   | 2015   | 2016   | Середнє значення |
|---------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|
| Україна                         | 634    | 643,7  | 605,6  | 609,2  | 611,3  | 620,76           |
| Темп росту, %                   |        | 101,53 | 94,08  | 100,59 | 100,34 | 99,14            |
| Темп приросту, %                |        | 1,53   | -5,92  | 0,59   | 0,34   | -0,86            |
| Абсолютне значення 1 % приросту |        | 6,34   | 6,44   | 6,06   | 6,09   | 6,23             |
| Сумська область                 | 776,34 | 823,62 | 861,45 | 895,42 | 903,37 | 852,04           |
| Темп росту, %                   |        | 106,09 | 104,59 | 103,94 | 100,89 | 103,88           |
| Темп приросту, %                |        | 6,09   | 4,59   | 3,94   | 0,89   | 3,88             |
| Абсолютне значення 1 % приросту |        | 7,76   | 8,24   | 8,61   | 8,95   | 8,39             |

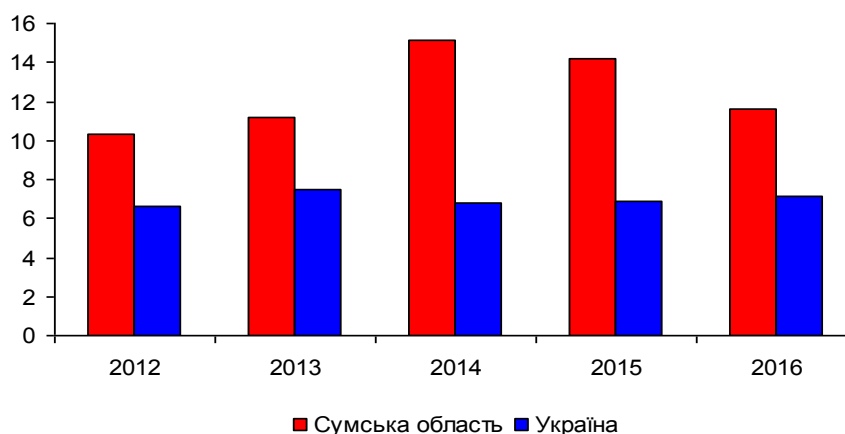


Рисунок 3 – Захворюваність на РЦЗ серед населення Сумської області впродовж 2012-2016 рр.

Середнє значення захворюваності ЖКХ в Україні склало за 2012–2016 рр.  $83,56 \pm 4,77$  на 100 тис.населення (коефіцієнт варіації –5,7 %, слабка варіабельність показника, середня є типовою), в Сумській області – $118,47 \pm 8,63$  на 100 тис. населення (коефіцієнт варіації – 7,3 %, слабка варіабельність показника, середня є типовою). Тобто захворюваність ЖКХ в Сумській області, як і поширеність, перевищує середньоукраїнський показник в 1,41 рази. Середньорічний темп росту захворюваності ЖКХ в Сумській області склав 104,89 %, в середньому в Україні – 96,85 %, маємо протилежні тенденції.

У середньому кожного року захворюваність ЖКХ зростала в Сумській області на 1,17 %, в Україні знижувалася на 3,15 %. Наявна тенденція до підвищення темпів росту захворюваності на ЖКХ упродовж 2012–2016 рр., лише в 2014 р. показник знизився на 4,93 % (табл. 2).

Різниця рівнів поширеності та захворюваності ЖКХ у нашому регіоні та державі має поліетіологічне походження. Найбільший вплив на різницю значень показників вносить покращення діагностики захворювання, зростання доступності додаткових методів обстеження (зокрема, ультразвукового обстеження) для населення.

Також, звичайно, на високий рівень показників захворюваності на ЖКХ за останні десятиліття впливають зміна характеру і ритму харчування, рухової активності (техногенна гіподинамія), переважання жіночого населення над чоловічим у старших вікових групах.

Середньорічний темп росту поширеності ІХС склав 101,86 % в Сумській області на протигагу середньоукраїнському показнику – 95,9 %. У середньому кожного року поширеність ІХС зростала на 1,86 % в Сумській області в той час як середньоукраїнський показник має від’ємне значення (–4,10 %).

Таблиця 2 – Захворюваність на ЖКХ у Сумській області та Україні

| Захворюваність на 100 тис       | 2012   | 2013   | 2014   | 2015   | 2016   | Середнє значення |
|---------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|
| Україна                         | 89,6   | 89,1   | 80,6   | 79,9   | 78,6   | 83,56            |
| Темп росту, %                   |        | 99,44  | 90,46  | 99,13  | 98,37  | 96,85            |
| Темп приросту, %                |        | -0,56  | -9,54  | -0,87  | -1,63  | -3,15            |
| Абсолютне значення 1 % приросту |        | 0,90   | 0,89   | 0,81   | 0,80   | 0,85             |
| Сумська область                 | 103,29 | 115,33 | 128,05 | 121,74 | 123,94 | 118,47           |
| Темп росту, %                   |        | 111,66 | 111,03 | 95,07  | 101,81 | 104,89           |
| Темп приросту, %                |        | 11,66  | 11,03  | -4,93  | 1,81   | 4,89             |
| Абсолютне значення 1 % приросту |        | 1,03   | 1,15   | 1,28   | 1,22   | 1,17             |

Таблиця 3 – Поширеність ІХС у Сумській області та Україні

| Поширеність на 100 тис          | 2012     | 2013     | 2014    | 2015     | 2016     | Середнє значення |
|---------------------------------|----------|----------|---------|----------|----------|------------------|
| Україна                         | 24088,1  | 24113,8  | 22034,1 | 21358*   | 20331*   | 22385            |
| Темп росту, %                   |          | 100,11   | 91,38   | 96,93    | 95,19    | 95,90            |
| Темп приросту, %                |          | 0,11     | -8,62   | -3,07    | -4,81    | -4,10            |
| Абсолютне значення 1 % приросту |          | 240,88   | 241,14  | 220,34   | 213,58   | 228,98           |
| Сумська область                 | 17372,39 | 17651,62 | 17973,5 | 18378,32 | 18702,25 | 18015,62         |
| Темп росту, %                   |          | 101,61   | 101,82  | 102,25   | 101,76   | 101,86           |
| Темп приросту, %                |          | 1,61     | 1,82    | 2,25     | 1,76     | 1,86             |
| Абсолютне значення 1 % приросту |          | 173,72   | 176,52  | 179,74   | 183,78   | 178,44           |

\* – розраховано за з урахуванням тенденції 2012-2014 рр.

Середнє значення захворюваності ІХС в Україні склало за 2012–2016 рр. 1408,68 ± 114,85 на 100 тис. населення (коефіцієнт варіації – 8,15%, слабка варіабельність показника, середня є типовою), у Сумській області – 1258,23 ± 30,32 на 100 тис. населення (коефіцієнт варіації – 2,40 %, слабка варіабельність показника, середня є типовою). Тобто захворюваність ІХС в Сумській області нижча за середньоукраїнський показник в 1,12 рази. Разом з тим, виявлено наступні тенденції: захворюваність ІХС в Україні та у Сумському регіоні зменшується. Середньорічний темп росту захворюваності ІХС склав 100,02 % у Сумській області

(значення більше 100 % зумовлене нетиповим зростанням захворюваності ІХС у 2013 р. на фоні її зниження впродовж 2014–2016 рр.), середньоукраїнський показник – 91,55 %. У середньому кожного року захворюваність ІХС зростала на 0,02 % у Сумській області в той час як середньоукраїнський показник має від’ємне значення (–8,45 %) (табл. 4).

Оскільки ІХС, на відміну від інших ХПБ, має суттєві показники смертності, тому доцільно їх порівняти із загальнодержавними даними. (табл. 5).

Середнє значення смертності від ІХС в Україні склало за 2012–2016 рр. 662,05 ± 8,84 на 100

тис. населення (коефіцієнт варіації – 1,33 %, слабка варіабельність показника, середня є типовою), в Сумській області –  $519,3 \pm 8,71$  на 100 тис. населення (коефіцієнт варіації – 1,77 %, слабка варіабельність показника, середня є типовою). Тобто смертність від ІХС у Сумській області нижча за середньоукраїнський показник в 1,27 рази. Чітка тенденція не наявна в зміні показників смертності від ІХС, як в Україні, так і у Сумському регіоні. Середньорічний темп росту смертності від ІХС склав 100,89 % у Сумській області, середньоукраїнський показник – 100,41%. У середньому кожного року смертність від ІХС зростала на 0,89 % у Сумській області, тоді як середньоукраїнський показник – склав 0,41 %.

Середнє значення захворюваності на РЦЗ в Україні склало за 2012–2016 рр.  $6,96 \pm 0,27$  на 100 тис. населення (коефіцієнт варіації – 3,88 %,

слабка варіабельність показника, середня є типовою), у Сумській області –  $12,48 \pm 1,68$  на 100 тис. населення (коефіцієнт варіації – 13,46 %, середня варіабельність показника, середня є типовою). Тобто захворюваність на РЦЗ у Сумській області вища за середньоукраїнський показник в 1,79 рази. Маємо такі тенденції: захворюваність на РЦЗ у Сумському регіоні підвищується упродовж 2012–2014 рр. і зменшується в 2015–2016 рр. Динаміка загальноукраїнського показника захворюваності на рак щитоподібної залози не є чіткою. Середньорічний темп росту склав 104,82 % у Сумській області, а середньоукраїнський показник знаходився на рівні 101,81 %. У середньому кожного року захворюваність на РЦЗ зростала на 4,82 % у Сумській області, в той час як середньоукраїнський показник підвищувався лише на 1,81 % (табл. 6).

Таблиця 4 – Захворюваність ІХС у Сумській області та Україні

| Захворюваність на 100 тис       | 2012    | 2013    | 2014    | 2015     | 2016     | Середнє значення |
|---------------------------------|---------|---------|---------|----------|----------|------------------|
| Україна                         | 1639,90 | 1599,50 | 1378,60 | 1278,03* | 1147,38* | 1408,68          |
| Темп росту, %                   |         | 97,54   | 86,19   | 92,71    | 89,78    | 91,55            |
| Темп приросту, %                |         | -2,46   | -13,81  | -7,29    | -10,22   | -8,45            |
| Абсолютне значення 1 % приросту |         | 16,40   | 16,00   | 13,79    | 12,78    | 14,74            |
| Сумська область                 | 1229,85 | 1303    | 1284,88 | 1245,3   | 1228,1   | 1258,23          |
| Темп росту, %                   |         | 105,95  | 98,61   | 96,92    | 98,62    | 100,02           |
| Темп приросту, %                |         | 5,95    | -1,39   | -3,08    | -1,38    | 0,02             |
| Абсолютне значення 1 % приросту |         | 12,30   | 13,03   | 12,85    | 12,45    | 12,66            |

\* – розраховано за з урахуванням тенденції 2012-2014 рр.

Таблиця 5 – Порівняння рівнів смертності від ІХС у Сумській області та Україні.

| Захворюваність на 100 тис       | 2012  | 2013   | 2014   | 2015   | 2016    | Середнє значення |
|---------------------------------|-------|--------|--------|--------|---------|------------------|
| Україна                         | 654,4 | 660,5  | 679,3  | 651,8  | 664,25* | 662,05           |
| Темп росту, %                   |       | 100,93 | 102,85 | 95,95  | 101,91  | 100,41           |
| Темп приросту, %                |       | 0,93   | 2,85   | -4,05  | 1,91    | 0,41             |
| Абсолютне значення 1 % приросту |       | 6,54   | 6,61   | 6,79   | 6,52    | 6,62             |
| Сумська область                 | 505,5 | 531,4  | 511,2  | 525,8  | 522,6   | 519,3            |
| Темп росту, %                   |       | 105,12 | 96,20  | 102,86 | 99,39   | 100,89           |
| Темп приросту, %                |       | 5,12   | -3,80  | 2,86   | -0,61   | 0,89             |
| Абсолютне значення 1 % приросту |       | 5,06   | 5,31   | 5,11   | 5,26    | 5,18             |

\* – розраховано за з урахуванням тенденції 2012-2015 рр.

Таблиця 6 – Захворюваність на рак щитоподібної залози у Сумській області та Україні

| Захворюваність на 100 тис       | 2012 | 2013   | 2014   | 2015   | 2016   | Середнє значення |
|---------------------------------|------|--------|--------|--------|--------|------------------|
| Україна                         | 6,6  | 7,5    | 6,8    | 6,9    | 7*     | 6,96             |
| Темп росту, %                   |      | 113,64 | 90,67  | 101,47 | 101,45 | 101,81           |
| Темп приросту, %                |      | 13,64  | -9,33  | 1,47   | 1,45   | 1,81             |
| Абсолютне значення 1 % приросту |      | 0,07   | 0,07   | 0,07   | 0,07   | 0,07             |
| Сумська область                 | 10,3 | 11,2   | 15,1   | 14,2   | 11,6   | 12,48            |
| Темп росту, %                   |      | 108,74 | 134,82 | 94,04  | 81,69  | 104,82           |
| Темп приросту, %                |      | 8,74   | 34,82  | -5,96  | -18,31 | 4,82             |
| Абсолютне значення 1 % приросту |      | 0,10   | 0,11   | 0,15   | 0,14   | 0,13             |

\* – розраховано за з урахуванням тенденції 2012-2015 рр.

Очевидно, що на зростання кількості хвороб ЩЗ у Сумському регіоні здійснюють вплив комплекс різних факторів, оскільки на даній території відсутня виражена дія окремих тиреопатогенів [12].

Отже, ХПБ є мультиетіологічними захворюваннями, їх розвиток часто відбувається через поєднання різноманітних механізмів: загибель клітин і тканин (апоптоз і некроз), запалення, дистрофічні процеси. Відкладення біомінеральних депозитів у м'язових тканинах суттєво змінює

їх біомеханічні властивості. З одного боку, розвиток патологічної біомінералізації часто ускладнює перебіг та є прогностично несприятливою ознакою деяких хвороб (ІХС, більшість злоякісних пухлин), погіршує якість життя пацієнтів [11, 13]. З іншого боку, у частині клінічних випадків біомінералізація виступає захисним фактором, нерідко захищає від смертельних ускладнень, зберігаючи пацієнтам життя (ускладнений атеросклероз, папілярний рак ЩЗ, кісткові метастази, вогнища Гона у легенях) [10, 14–17].

### Висновки

Патологічна біомінералізація найбільш часто була виявлена при ЖКХ, ІХС та РЩЗ.

Середній показник поширеності ЖКХ за 2012–2016 рр. в Сумській області перевищив середньоукраїнський показник в 1,37 рази, як і темпи розповсюдження хвороби. У середньому кожного року захворюваність ЖКХ зростала в Сумській області на 1,17 %, в Україні знижувалася на 3,15 %.

Поширеність ІХС у Сумській області нижча, ніж в Україні в 1,24 рази, проте в Україні спостерігається зменшення, а в Сумському регіоні – збільшення цього показника впродовж 2012–2016 рр. Смертність від ІХС за 2012–2016 рр. в Сумській області нижча за середньоукраїнський показник в 1,27 рази. Чіткої тенденції до зміни показників смертності від ІХС, як в Україні, так

і в Сумському регіоні не виявлено.

Середнє значення показника захворюваності на РЩЗ в Сумській області за 2012–2016 рр. вище за середньоукраїнський показник в 1,79 рази. Захворюваність на РЩЗ у Сумському регіоні підвищувалася впродовж 2012–2014 рр. і зменшувалася в 2015–2016 рр. Динаміка загальноукраїнського показника захворюваності на РЩЗ не є чіткою.

Вплив кальцифікації на ХПБ, таких як ЖКХ, ІХС та РЩЗ є різнонаправленим: з одного боку біомінералізація ускладнює їх перебіг, з іншого – при певних обставинах посилює здатність організму протистояти даним хворобам.

Дослідження процесів біомінералізації вимагає мультидисциплінарного підходу, так як її біологічне і клінічне значення потребує більш детального вивчення.

### Фінансова підтримка

Робота виконана за підтримки науково-дослідної теми «Дослідження змін у кістках при переломах за умов використання наноматеріалів для метал-остеосинтезу з урахуванням функції м'язового апарату» (номер державної реєстрації

0116U006815) та держбюджетної теми «Морфофункціональний моніторинг стану органів і систем організму за умов порушення гомеостазу», державна реєстрація – №62.20.02–01.15/17.3Ф.

**References (список літератури)**

1. Moskalenko R.A. Biomineralization in the tissues of the human body. Actual problem of modern medicine. 2017; 5 (1): 36–42.
2. Romaniuk A.M, Moskalenko R.A, Piddubnyi A.M et al. Analysis of the incidence of malignant tumors of the prostate in Sumy region. Herald of Biology and Medicine. 2016; 2(128): 94–98.
3. Moskalenko R., Romanyuk A, Danilchenko S. et al. Morphogenetic aspects of biomineralization on the background of benign prostatic hyperplasia. Georgian medical news. 2013; 214 (1): 54–61.
4. Romaniuk, A, Shkroba A. Prevalence of prostate cancer among the population of sumy region. Georgian med news. 2013; 225 (12):12–16.
5. Florkermeier V. Cholestatic Liver Disease, Dr Falk Pharma GmbH, 2001, 118 p.
6. Rubin E, Farber J.I. Cholelithiasis. In: Pathology. 2-nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 1994. 777–782 pp.
7. Bartoli E. Epidemiology and natural history of cholelithiasis. Rev Prat. 2000; 50: 2112–2116.
8. Maystrenko N.A, Nechay A.I. Hepatobiliary Surgery. S-Peterburg: Special Literature, 1999. 268 p.
9. Ruhl C.E, Everhart J.E. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. Gastroenterology. 2011; 140(2):508–16. doi: 10.1053/j.gastro.2010.10.060.
10. Markovskiy V.D, Tumanskiy V.O. Pathomorphology: national handbook. Kyiv: Medicina, 2015. 936 p.
11. Hutcheson J.D, Goettsch C, Rogers M.A, Aikawa E. Revisiting cardiovascular calcification: A multifaceted disease requiring a multidisciplinary approach. Semin Cell Dev Biol. 2015 Oct;46:68–77. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.09.004. Epub 2015 Sep 7.
12. Rieznik A.V, Smiyanov V.A, Tarasenko S.V et al. Analysis of the incidence of malignant thyroid tumors in Sumy region. J. Clin. Exp. Med. Res., 2015; 3(4): 609–617.
13. Romaniuk A.M, Lyndin M.S, Moskalenko R.A et al. Biomineralization morphology in tissue of breast cancer and the expression of osteopontin receptor. Experimental and Clinical Medicine. 2014; 64 (3): 121–124.
14. Menini S. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis / Menini S, Iacobini C, Ricci C [et al] // Cardiovascular Research. – 2013. – Vol. 100. – P. 472–480. doi: 10.1093/cvr/cvt206.
15. Bai Y. Zhou G, Nakamura M. et al. Survival impact of psammoma bodies, stromal calcifications, and bone formation in papillary thyroid carcinoma. Modern pathology. 2009; 22: 887–894.
16. Das D.K. Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor? Diagn Cytopathol. 2009; 37 (7): 534–41.
17. Halvorson K.G. Sevcik M.A, Ghilardi J.R. et al. Similarities and differences in tumor growth, skeletal remodeling and pain in an osteolytic and osteoblastic model of bone cancer. Clin J Pain. 2006; 22 (7) : 587–600.

(received 17.02.2017, published online 29.03.2017)

(одержано 17.02.2017, опубліковано 29.03.2017)

**Abstract**

**O. M. Radchenko,**

**L. I. Pylypiv,**

*Danylo Halytsky Lviv National  
Medical University, Pekarska str.,  
69, Lviv, 79015*

**IMPACT OF OBESITY ON RESPIRATORY FUNCTION  
PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE  
PULMONARY DISEASE**

**Introduction.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the topical issues in modern medicine. Disease prognosis often depends on its comorbidity. Due to influence on pulmonary mechanics and system inflammation, obesity is one of the significant and prevailing factors for emergent and progressive respirator system dysfunction.

**Purpose.** Estimation of obesity influence on respiratory function parameters in patients with COPD was the objective of our research.

**Materials and methods.** It has been examined 145 patients with COPD, where 42 of them had normal body weight, 41 suffered from overweight, and 62 suffered from obesity. Each patient was examined by anthropometric measuring of body mass index using Quetelet formula, as well as defining respiratory function parameters by means of computer spirometry.

**Results and conclusion.** It has been discovered that the heavier body weight those patients had, the worse all of the respiratory function parameters they experienced. Unlike patients with normal body weight, in patients with obesity there were considerably lower parameters of forced expiratory volume in 1 second, forced vital capacity, Tiffno's index, peak expiratory flow, that indicates more severe run of bronchobstructive syndrome in this type of patients.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, obesity, respiratory function parameters.

**Corresponding author:** [dr\\_pylypivlesja@ukr.net](mailto:dr_pylypivlesja@ukr.net)

**Резюме**

**О. М. Радченко,**

**Л. І. Пилипів,**

*Львівський національний медичний  
університет імені Данила  
Галицького, вул. Героїв УПА  
78/18, м. Львів, 79015*

**ВПЛИВ ОЖИРІННЯ НА ФУНКЦІЮ ЗОВНІШНЬОГО  
ДИХАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ  
ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**

Обстежено 145 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, з них 42 – з нормальною масою тіла, 41 – з надмірною, 62 – з ожирінням. Встановлено, що з підвищенням маси тіла понад норму у хворих на ХОЗЛ знижувались усі параметри функції зовнішнього дихання. У хворих з ожирінням, на відміну від пацієнтів з нормальною масою тіла, істотно нижчими були об'єм форсованого видиху за 1 секунду, форсована життєва ємність легень, індекс Тіффно та пікова об'ємна швидкість видиху, що свідчить про важчий перебіг бронхобструктивного синдрому у цієї категорії пацієнтів.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння, функція зовнішнього дихання.

**Резюме****О. М. Радченко,  
Л. І. Пилипів,***Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, ул. Пекарская, 69, г. Львов, 79010***ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

Обследовано 145 больных хронической обструктивной болезнью легких, из них 42 – с нормальной массой тела, 41 – с избыточной, 62 – с ожирением. Установлено, что с повышением массы тела выше нормы у больных ХОБЛ снижались все параметры функции внешнего дыхания. У больных с ожирением, в отличие от пациентов с нормальной массой тела, существенно ниже оказались объем форсированного выдоха за 1 секунду, форсированная жизненная емкость легких, индекс Тиффно и пиковая объемная скорость выдоха, что свидетельствует о более тяжелом течении бронхообструктивного синдрома.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, функция внешнего дыхания.

**Автор, відповідальний за листування:** [dr\\_pylypivlesja@ukr.net](mailto:dr_pylypivlesja@ukr.net)

**Вступ**

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з актуальних медичних проблем сучасності, що зумовлено значною поширеністю у світі, високим рівнем інвалідизації та смертності [1]. Прогноз ХОЗЛ визначається не лише важкістю хвороби, а й її коморбідністю. Одним з важливих та поширених факторів виникнення та прогресування дисфункції респіраторної системи є ожиріння завдяки його впливу на легеневу механіку і системне запалення [2]. Поширеність ожиріння серед пацієнтів з ХОЗЛ досягає 54 % і це асоційоване з вираженою респіраторною симптоматикою, низькою якістю життя і частим зверненням за медичною допомогою [3]. Прямий вплив ожиріння на фізіологію дихання обумовлений збільшенням маси і зниженням розтягнення стінок грудної клітки, утрудненням збільшення об'єму грудної клітки при вдиху, обмеженням рухомості легень, дисфункцією діафрагми з обмеженням її екскурсії [4]. Внаслідок ожиріння у хворих розвиваються порушення скоротливої здатності та витривалості дихальних м'язів, знижуються максимальний тиск під час вдиху, екскурсія грудної клітки під час дихання і легеневі об'єми [5]. Порушення вентиляційної функції легень з втомою дихальної мускулатури і підвищенням продукції вуглекислого газу призводять до прогресування гіпоксемії. Однак, зміни спірометричних параметрів у хворих на ХОЗЛ з ожирінням вивчені недостатньо, що і зумовило актуальність нашого дослідження.

**З метою** оцінки впливу ожиріння на параметри функції зовнішнього дихання (ФЗД) у пацієнтів з ХОЗЛ обстежено 145 хворих з загостренням хвороби, з них 96 чоловіків і 49 жінок, медіана віку 51 рік. Діагноз встановлювали згідно наказу МОЗ України №555 від 27.06.2013. Усім хворим проводили антропометричне обстеження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле та визначення ФЗД методом комп'ютерної спірометрії. Об'ємні показники характеризували за величинами життєвої ємності легень (ЖЄЛ) та її форсованого значення (ФЖЄЛ). Бронхіальну прохідність оцінювали за швидкісними показниками: об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), індекси Тиффно (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЄЛ; ІТ) та Генслера (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ; ІГ); пікова, максимальна та середня об'ємні швидкості (ПОШ, МОШ, СОШ). До I групи включені 42 особи з нормальною масою тіла (медіана ІМТ 22 кг/м<sup>2</sup>), II групи – 41 пацієнт з надмірною масою тіла (медіана ІМТ 27 кг/м<sup>2</sup>), III групи – 62 особи з ожирінням (медіана ІМТ 34 кг/м<sup>2</sup>). Результати опрацьовані методами варіаційної статистики, подані як медіана [нижній; верхній квартиль], кореляції оцінені за Кендаллом (τ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз параметрів ФЗД показав, що збільшення маси тіла понад норму супроводжувалось зменшенням усіх цифрових значень вивчених показників (Таблиця 1). У пацієнтів з ожирінням, на відміну від осіб з нормальною масою тіла, істотно нижчими були швидкісні показники: ОФВ<sub>1</sub> (p = 0,01), ПОШ (p = 0,03), ІТ (p = 0,03), що сві-

дчить про достовірно більш виражені обструктивні зміни ФЗД. Прогресуюче зниження ФЖЄЛ із наростанням маси тіла та досягнення істотності у різниці між пацієнтами з ожирінням та з нормальною масою тіла ( $p = 0,009$ ) ми можемо пояснити наслідком ослаблення дихальної мускулатури, зниження еластичності легеневої тканини та розвитком рестрикції. Однак, остаточно встановлення ступеня рестриктивних порушень передбачає визначення загальної ємнос-

ті легень, що вимагає проведення додаткового обстеження. Варто зазначити, що переважання зниження ФЖЄЛ над ЖЄЛ, що ми спостерігали в усіх групах пацієнтів, може бути зумовлено зниженням максимальної швидкості видиху внаслідок вираженої бронхіальної обструкції за умов ХОЗЛ. Важливо, що ІТ у пацієнтів з надмірною масою тіла також був істотно нижчим, ніж у пацієнтів з нормальною масою ( $p = 0,01$ ) (Таблиця 1).

Таблиця 1 – Показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з різною масою тіла

| Показник                      | Група І                        | Група ІІ                     | Група ІІІ                    |
|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>ФЖЄЛ, %</b>                | 63,0[58,0;68,0] <sup>1</sup>   | 60,0[56,0;65,0]              | 59,0[50,0;65,0] <sup>1</sup> |
| <b>ОФВ<sub>1</sub>, %</b>     | 52,0[48,0;56,0] <sup>1</sup>   | 49,0[47,00;55,0]             | 48,5[46,0;54,0] <sup>1</sup> |
| <b>ЖЄЛ, %</b>                 | 66,0[62,5;68,0]                | 67,0[62,0;70,0]              | 65,5[60,0;70,0]              |
| <b>Індекс Тіффно</b>          | 66,8[60,9;71,6] <sup>1,2</sup> | 60,2[57,3;66,4] <sup>2</sup> | 61,8[57,1;68,3] <sup>1</sup> |
| <b>Індекс Генслера</b>        | 68,5[65,0;79,0]                | 65,8[62,5;72,1]              | 67,8[64,2;80,6]              |
| <b>ПОШ, %</b>                 | 38,0[35,0;47,0] <sup>1</sup>   | 37,0[33,0;42,0]              | 36,0[32,0;42,0] <sup>1</sup> |
| <b>СОШ<sub>25-75</sub>, %</b> | 42,0[35,0;46,0]                | 37,0[35,0;43,0]              | 38,5[34,0;44,0]              |
| <b>МОШ<sub>25</sub>, %</b>    | 29,0[24,0;37,0]                | 26,0[23,0;32,0]              | 25,5[23,0;31,0]              |
| <b>МОШ<sub>50</sub>, %</b>    | 33,0[27,0;39,0]                | 29,0[27,0;34,0]              | 30,0[25,0;36,0]              |
| <b>МОШ<sub>75</sub>, %</b>    | 54,5[46,0;60,0]                | 50,0[42,0;56,0]              | 50,0[43,0;57,0]              |

Примітка. <sup>1</sup> – різниця істотна ( $p < 0,05$ ) між пацієнтами з нормальною масою тіла та ожирінням,

<sup>2</sup> – різниця істотна між пацієнтами з надмірною та нормальною масою тіла

Підтвердив отримані результати і кореляційний аналіз, який показав, що ІМТ обернено корелював як з об'ємними, так і з швидкісними параметрами ФЗД: з ФЖЄЛ ( $\tau = -0,1$ ;  $p = 0,009$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $\tau = -0,1$ ;  $p = 0,02$ ) та ПОШ ( $\tau = -0,1$ ;  $p = 0,04$ ). Визначення ступеня бронхіальної обструкції у пацієнтів дозволило встановити, що важка бронхіальна обструкція (ОФВ<sub>1</sub> < 49 %) істотно частіше зустрічалась у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням, ніж у хворих з нормальною масою ( $68,3 \pm 7,3\%$  та  $69,4 \pm 5,9\%$  проти  $45,2 \pm 7,7\%$ ; обидва  $p < 0,05$ ), а ІМТ обстежених хворих на ХОЗЛ прямо корелював з ступенем бронхіальної обструкції ( $\tau = 0,2$ ;  $p = 0,01$ ). При цьому різке зниження ЖЄЛ (<50%), яке характеризує виражені рестриктивні зміни, зустрічалося лише в пацієнтів з надмірною масою та ожирінням ( $9,8\%$  та  $12,9\%$ ; обидва  $p < 0,05$ ).

Зниження низки параметрів ФЗД у хворих на ХОЗЛ з ожирінням (ФЖЄЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ІТ, ПОШ) можна пояснити як механічними факторами (обмеження розширення грудної клітки під час визначення ФЖЄЛ, підтискання легень та діаф-

рагми внаслідок абдомінального накопичення жиру зі зменшенням резервного об'єму видиху і функціональної резервної ємності, які беруть участь в підтримці прохідності дихальних шляхів), так і впливом вісцеральної жирової тканини на вміст інтерлейкіну-6, фактору некрозу пухлин- $\alpha$  та лептину, що беруть участь у розвитку системного запалення [6]. Роль лептину в активації запального процесу пов'язують з посиленням виділення медіаторів запалення, гіперсекрецією слизу, регуляцією утворення клітинного запального інфільтрату підслизової оболонки бронхів [7,8], інтерлейкіну-6 – із збільшенням товщини стінки, розвитком субепітеліального фіброзу, гіпертрофією та проліферацією гладких м'язів бронхів [9], а фактору некрозу пухлин- $\alpha$  – з індукцією розвитку емфіземи та пневмофіброзу [10]. Такий комплексний вплив названих цитокінів на розвиток запального процесу та ремоделювання дихальних шляхів дозволяє пояснити виявлені нами зміни ФЗД у хворих на ХОЗЛ з надмірною масою тіла та ожирінням.

**Висновки**

З підвищенням маси тіла понад норму у хворих на ХОЗЛ знижувались усі параметри ФЗД, за умов ожиріння показники ФЖСЛ, ОФВ1, ІТ та ПОШ були істотно нижчими, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла. Індекс маси тіла у хворих на ХОЗЛ асоціювався із ступенем бронхіальної обструкції, а важка бронхіальна об-

струкція, як і важкий ступінь рестриктивних змін, істотно частіше зустрічались у пацієнтів з ожирінням. Отримані дані вказують на те, що перебіг ХОЗЛ на тлі ожиріння характеризується важчим перебігом бронхобструктивного синдрому, що є підставою для вивчення ожиріння як нової терапевтичної мішені лікування таких пацієнтів.

**References (список літератури)**

1. Cavaillès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S., Meurice JC, Morel H, Person-Tacnet C, Leroyer C, Diot P. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):454-475.
2. Divo MJ, Cabrera C, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, de-Torres JP, Zulueta J, Zagaceta, Sanchez-Salcedo P, Berto J, Cote C, Celli BJR. Comorbidity distribution, clinical expression and survival in COPD patients with different body mass index. *J COPD F.* 2014; 1(2): 229-238.
3. O'Donnell DE, Ciavaglia CE, Neder JA. When obesity and chronic obstructive pulmonary disease collide: physiological and clinical consequences. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(4):635-44.
4. Pshennova VS, Ezhova IS, Khir Bek M, Aleksandrov OV. [The respiratory system condition under obesity]. *Rus.Med. J.* 2012;4: 6-11.
5. Radchenko OM, Slaba OR. [Obesity and the function of external respiration in patients with bronchial asthma and chronic obstructive disease of the lungs]. *Bukovynskyj medychnyj visnyk.* 2011;15(3):226-228.
6. Paralikar SJ, Kathrotia RG, Pathak NR, Jani MB. Assessment of pulmonary functions in obese adolescent boys. *Lung India.* 2012; 29(3): 236–240.
7. Pristupa LN, Fadeeva AA. [Study of proinflammatory influence of leptin in bronchial asthma associated with obesity]. *Kurskyj nauchno-praktycheskyj vestnyk «Chelovek i ego zdorovie».* 2012;1:112-117.
8. Vernoooy JH, Ubags ND, Brusselle GG, Tavernier J, Suratt BT, Joos GF, Wouters EF, Bracke KR. Leptin as regulator of pulmonary immune responses: Involvement in respiratory diseases. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(4):464-72.
9. Liang R, Zhang W, Song YM. Levels of leptin and IL-6 in lungs and blood are associated with the severity of chronic obstructive pulmonary disease in patients and rat models. *Mol Med Rep.* 2013 May;7(5):1470-6.
10. Mukhopadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK. Role of TNFalpha in pulmonary pathophysiology. *Respir Res.* 2006;11(7):125.

(received 16.12.2016, published online 29.03.2017)

(одержано 16.12.2016, опубліковано 29.03.2017)

**Abstract**

**G. N. Danylenko,**

**A. N. Shvets,**

**J. N. Shvets,**

*SI «Institute of Child and Adolescent Health of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,  
52 Juvilejnyi ave, Kharkiv, 61000;  
Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education, 195 Moskovsky ave, Kharkiv, 610371*

**UKRAINIAN CAREER-ORIENTED CENTERS FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS**

Relevance of the research topic is due to the need of ways to improve the youth career-guidance work in Ukraine in the conditions of globalization and integration processes. Integration of our country's into the international scientific and educational space, the dynamic development of the market economy, which causes a rapid change in the professions' world, set new quality requirements for professionals of all specialties; so the study and adoption of progressive ideas and experience of other countries' professional orientation is quite essential.

As it was shown by the study of literature, there is a clear system of cooperation between different institutions and agencies aimed at continuous improvement of career guidance in Europe set up. This important work is carried out with the involvement of enterprises in the work of professional guidance and is based on the close cooperation of educational institutions and employment centers. The European system of vocational training is recognized by the international community as one of the best and its vocational guidance work is an example of young people's preparation for the choice of profession.

Professional orientation in Ukraine corresponds to the concept of continuing education throughout the whole life. Solutions of career guidance tasks are defined in the National Doctrine of Education Development (2002), Ukrainian "Educational Law" (1991), "Employment Law" (1991), Concept of the state system of the professional orientation of population (2008), "Plan of cooperative actions of the Ministry of Labour and social policy of Ukraine regarding the improvement of state employment services and educational administration" (2008) as well as other legal documents.

Professional orientation can't be targeted and effective without clear, scientifically-based information about the specifics of occupations, their requirements for personal psycho-physiological qualities. Ignorance of the psychological content of the profession can have negative consequences when choosing or changing profession, profile training, employment, holding professional consultation. Therefore, a career guidance providing has the leading role.

Indicators of successful vocational guidance system in the country is a large number of successful professional careers, fast entry of young people into the labor market, a developed system of further education, general satisfaction of the young citizens with their professional lives, and thus, the quality of life in general.

**Keywords:** career guidance, career guidance centers, teenagers, professional self-determination, choice of profession.

**Corresponding author:** [shvetsalina2008@mail.ru](mailto:shvetsalina2008@mail.ru)

**Резюме**

**Г. М. Даниленко,  
А. М. Швець,  
Ю. М. Швець,**

*ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків національної академії медичних наук України», проспект Ювілейний, 52а, м. Харків, 61000;  
Харківська медична академія післядипломної освіти, пр. Московський, 195, м. Харків, 610371*

**УКРАЇНСЬКІ ПРОФОРІЄНТАЦІЙНІ ЦЕНТРИ ДЛЯ ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ**

Актуальність теми дослідження обумовлена необхідністю пошуку шляхів вдосконалення профорієнтаційної роботи з молоддю в Україні в умовах глобалізаційних та інтеграційних процесів. Інтеграція нашої країни в міжнародний науково-освітній простір, динамічний розвиток ринкової економіки, яка викликає швидку зміну світу професій, ставлять нові якісні вимоги до фахівців усіх спеціальностей; тому вивчення та запозичення прогресивних ідей і досвіду професійної орієнтації інших країн, має важливе значення.

Як показало вивчення літературних джерел, в Європі створено чітку систему співпраці різних інститутів і установ, спрямована на постійне вдосконалення профорієнтаційної роботи. Ця важлива діяльність здійснюється із залученням підприємств до роботи з професійної орієнтації та базується на тісній співпраці навчальних закладів і центрів зайнятості. Європейська система професійної освіти визнана світовою спільнотою однією з кращих, а профорієнтаційна робота є зразком підготовки молоді до вибору професії.

Професійна орієнтація в Україні відповідає концепції безперервної освіти протягом всього життя. Професійна орієнтація не може бути цілеспрямованою і ефективною без наявності чіткої, науково обґрунтованої інформації про специфіку професій, їх вимог до особистісних і психофізіологічних якостей людини. Незнання психологічного змісту професії може мати негативні наслідки при виборі професії, профілю навчання, при працевлаштуванні. Тому професіографічне забезпечення профорієнтації має провідне значення.

Показниками успішної системи професійної орієнтації в країні є велика кількість успішних професійних кар'єр, швидкий вхід молодих людей на ринок праці, розвинена система додаткової освіти, в цілому задоволеність молодих громадян країни професійним життям, а значить, висока якість життя в цілому.

**Ключові слова:** профорієнтація, профорієнтаційні центри, підлітки, професійне самовизначення, вибір професії, підвищення кваліфікації.

**Резюме**

**Г. Н. Даниленко,  
А. Н. Швець,  
Ю. Н. Швець,**

*ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков национальной академии медицинских наук Украины», проспект Юбилейный, 52а, г. Харьков, 61000;  
Харьковская медицинская академия последипломного образования, пр. Московский, 195, г. Харьков, 610371*

**УКРАИНСКИЕ ПРОФОРИЕНТАЦИОННЫЕ ЦЕНТРЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Актуальность темы исследования обусловлена необходимостью поиска путей совершенствования профориентационной работы с молодежью в Украине в условиях глобализационных и интеграционных процессов. Интеграция нашей страны в международное научно-образовательное пространство, динамичное развитие рыночной экономики, которая вызывает быстрое изменение мира профессий, ставят новые качественные требования к специалистам всех специальностей; поэтому изучение и заимствование прогрессивных идей и опыта профессиональной ориентации других стран, имеет важное значение.

Как показало изучение литературных источников, в Европе создана четкая система сотрудничества различных институтов и учреждений, направленная на постоянное совершенствование профориентационной работы. Эта важная деятельность осуществляется с привлечением предприятий к работе по профессиональной ориен-

тации и базируется на тесном сотрудничестве учебных заведений и центров занятости. Европейская система профессионального образования признана мировым сообществом одной из лучших, а профориентационная работа является образцом подготовки молодежи к выбору профессии.

Профессиональная ориентация в Украине соответствует концепции непрерывного образования на протяжении всей жизни.

Профессиональная ориентация не может быть целенаправленной и эффективной без наличия четкой, научно обоснованной информации о специфике профессий, их требований к личностным и психофизиологическим качествам человека. Незнание психологического содержания профессии может иметь негативные последствия при выборе профессии, профиля обучения, при трудоустройстве. Поэтому профессиографическое обеспечение профориентации имеет ведущее значение.

Показателями успешной системы профессиональной ориентации в стране является большое количество успешных профессиональных карьер, быстрый вход молодых людей на рынок труда, развитая система дополнительного образования, в целом удовлетворенность молодых граждан страны профессиональной жизнью, а значит, высокое качество жизни в целом.

**Ключевые слова:** профориентация, профориентационные центры, подростки, профессиональное самоопределение, выбор профессии, повышение квалификации.

**Автор, відповідальний за листування:** [shvetsalina2008@mail.ru](mailto:shvetsalina2008@mail.ru)

## Вступ

Социально-экономические преобразования, демократизация и гуманизация усилили интерес общества к проблеме самореализации и самоактуализации личности, где профессиональная деятельность занимает особое место. При переходе к информационному обществу изменяются потребности и структура рынка труда, рынка специалистов, в том числе и квалификационные требования к ним. В условиях рыночной экономики возрастают требования к качеству подготовки специалистов, которые в свою очередь напрямую зависят от успешного профессионального самоопределения не только выпускников высшего и среднего профессионального образования, но и учащихся общеобразовательной школы. Согласно социальным исследованиям, проведенным Украинским институтом социальных исследований им. А. Яременко, по вопросу социально-профессионального самоопределения молодежи 50 % старшеклассников не соотносят выбор профессии со своими реальными возможностями, а 46 % - ориентированы при выборе профессии на мнение родителей, родственников; 67 % не имеют представления о сущности выбранной профессии. В значитель-

ной мере эта проблема решается качественно обоснованной системой профессиональной ориентации учащейся молодежи [2; 6; 7; 11].

Новая социально-экономическая ситуация порождает особые проблемы:

- Противоречие между ориентацией на развитие высокотехнологического и наукоемкого производства, и явно недостаточная ориентация сложившейся системы образования и конкретных людей (школьников, студентов и их родителей) на освоение соответствующих профессий. В итоге более половины выпускников вузов не работают по специальности.

- Противоречие между требованиями системной организации психолого-педагогического сопровождения профессионального самоопределения, с одной стороны, и преимущественно эпизодическая и однобокая помощь, с другой стороны.

- Необходимость учитывать в работе с населением современные интеграционные и миграционные процессы на уровне мировой экономики, с одной стороны, и реальное непонимание важности профориентации в решении кадровых вопросов в проведении миграционной политики

и международном разделении труда, с другой стороны [1; 3, 4].

Решение этих проблем становится актуальной задачей и важнейшим условием не только совершенствования самой профориентационной работы, но и совершенствованием всей кадровой политики государства. Недаром в США отмечали в 2003 году 100-летие профориентации, подчеркивая ее важнейшую роль в социально-экономическом развитии страны и связывая дальнейшие перспективы ее развития с повышением качества профессионального образования [5].

Профессиональная ориентация - это научная дисциплина, которая помогает человеку выбрать будущую профессию с учетом всех своих способностей, нужд и желаний. Профориентация также содержит технологию развития у человека позитивного отношения к труду.

Раньше профессиональная ориентация (в том числе ее психологические аспекты) рассматривалась с точки зрения временной помощи старшекласснику в его профессиональном самоутверждении для выбора профессии раз и навсегда.

Но оказалось, что на практике такой путь не приносит желаемых результатов. Ведь когда советы и даже требования профориентатора начинал исполнять конкретный выпускник с собственными взглядами, определенным опытом, уникальным набором индивидуальных качеств, достичь прогнозируемого позитивного результата было невозможно. Профессиональная ориентация не заканчивается выбором профессии, она актуальна на протяжении всей жизни [7].

В процессе профориентации проводится работа профориентолога, в которую он вовлекает учеников на всех этапах их обучения. Работа по профориентации охватывает такие этапы: информационный (профобразование), диагностический, консультирование, трудовые пробы, собеседования.

Первый этап - информационный. Прежде чем выбрать профессию, абитуриенты должны получить максимум информации о профессиях, их сути, статусе на рынке труда, уровнях образования, перспективах трудоустройства, возможностях продолжения обучения.

Второй этап - диагностика. Для того, чтобы избрать какую-либо конкретную профессию, абитуриент должен определить свои способно-

сти, интересы, понять, осознать до конца свой выбор [9, 13].

Третий этап - консультирование. Предусматривается, что в течение консультаций каждый абитуриент получит индивидуальную консультативную помощь в выборе профессии с использованием профессиограмм и психограм. Также проводится работа со схемой анализа профессий. В процессе консультаций может происходить переориентация абитуриентов на другую профессию (специальность), если выбранная ими профессия неактуальна или не соответствует способностям абитуриента, однако окончательный выбор всегда остается за ним.

Четвертый этап - трудовые пробы. На этом этапе мастера производственного обучения проводят практику с абитуриентами, которые первично определились с профессией (специальностью), в лабораториях и учебно-производственных мастерских учреждений профессионального обучения. Во время трудовых проб абитуриенты знакомятся с рабочими местами, сравнивают свои ожидания с реальными условиями трудовой деятельности; оценивают свои возможности в выбранной профессии.

Пятый этап - собеседование. Цель собеседования - определить, готов ли абитуриент работать, и в случае его готовности предложить ему вакансию [8].

Услуги профориентации обычно предоставляются специалистами Государственной службы занятости в городских и областных центрах занятости.

Все вышеперечисленное касается тех, кто еще вовсе не знает, кем ему работать и не имеет соответствующего образования. А как же быть тем, кто уже имеет образование, но так и не смог трудоустроиться по специальности? С людьми, у которых возникает необходимость в переквалификации и поиске новой работы, профориентологи работают по другим принципам.

В первом случае, когда людям необходимо изменить профессию, работа профориентолога направлена на углубление индивидуального опыта взрослого человека. Это может быть опыт новаторства, принятия решений и их практической реализации. Сложность такой задачи состоит в том, что человек, совершенствующий свою деятельность, должен придумать что-то, в чем есть потребность, за что люди заплатят деньги, и чего еще никто не делает. Для того, чтобы организовать научно-исследовательскую работу в данном направлении, профориентолог

использует информационные беседы; беседы-диспуты; практикумы; деловые игры, упражнения; диагностический самоопрос; индивидуальные консультации; тренинг-семинары и само-тренинги; узнает, сможет ли безработный изготовить товар, предоставить услуги, которые пользуются спросом [10].

Профессиональная переподготовка и повышение квалификации безработных с высшим образованием в соответствии с Положением про порядок предоставления Фондом общеобязательного государственного социального страхования Украины на случай безработицы услуг по профессиональной подготовке, переподготовке или повышении квалификации организовывается в вузах, учреждениях последиplomного образования и, как исключение, под конкретный заказ работодателя при согласовании с Государственным центром занятости [12].

При направлении службой занятости такого безработного на профпереподготовку учитываются: отсутствие на учете специалистов по данному направлению; наличие конкретных заказов работодателей; невозможность подобрать подходящую работу из-за отсутствия у гражданина необходимой профессиональной квалификации; срок пребывания на учете в службе занятости; необходимость сменить профессию в связи с отсутствием работы, которая бы отвечала профессиональным навыкам.

Современная трактовка профессиональной ориентации включает четыре основных аспекта, суть которых заключается в том, что:

1) профессиональная информация дает человеку сведения о хозяйственных структурах и предприятиях, реальный или ожидаемый спрос на конкретные профессии, о требованиях профессии к личности, о соответствующих профессиональных учебных заведениях;

2) в процессе профессиональной консультации изучаются и сравниваются возможности и желания человека требованиям профессии к его здоровью, личностным качествам с целью выработки рекомендаций о лучших путях трудового самоопределения;

3) профессиональный отбор формирует заключение о пригодности к определенному виду деятельности;

4) профессиональная адаптация - приспособление человека к содержанию и условиям конкретного вида трудовой деятельности [11, 13].

**Пять основных принципов**, определяющих актуальный подход к профориентации:

1. Уникальность индивидуальной карьеры. Отсутствие единых для всех людей целей карьеры. Профессиональный путь любого человека уникален и современная трудовая жизнь в целом неспособна к постановке нормативных задач развития.

2. Каждая карьера имеет свои стадии профессионального развития. Профессиональный путь представляет собой систему микрорешений, через которые индивид на разных этапах своей жизни формирует свое будущее.

3. Карьеру можно конструировать. Профессиональное развитие является итогом изучения и нового толкования индивидом своей жизни; обогащения опыта и придания жизни новых значений.

4. Профессиональное развитие как субъективная интерпретация. Успех или неудача в карьере это только представление отдельного человека и нет никаких объективных параметров оценки этого успеха, существует только субъективное мнение.

5. Влияние на карьеру индивида исторических, культурных и социальных факторов.

В целях разработки и проведения в установленном порядке единой государственной политики в области профессиональной ориентации молодежи, организационного, научно-методического, информационно-справочного и программного обеспечения украинской системы профориентации в нашей стране создают профориентационные центры [1, 2, 6, 7].

#### **Основные задачи профориентационных центров**

- Разработка и проведение единой государственной политики в области профессиональной ориентации молодежи в организациях, учреждениях и учебных заведениях Министерства образования и науки Украины.
- Координация профориентационной работы служб профориентации образовательных учреждений и территориальных центров профориентации и психолого-педагогической диагностики учащихся и психолого-педагогической диагностики учащихся всех уровней.
- Организационное, научно-методическое, информационное обеспечение деятельности служб профориентации образовательных учреждений, территориальных центров профориентации и психолого-педагогической

диагностики учащихся и психолого-педагогической диагностики учащихся всех уровней Министерства образования и науки Украины.

- Контроль над состоянием профориентационной работы, осуществление мер по ее совершенствованию; разработка соответствующих программ, нормативов и рекомендаций [9, 12].

#### **Основные направления деятельности центра профориентации:**

- оказание помощи молодежи в профессиональном самоопределении с учетом индивидуальных особенностей личности и потребностей рынка труда;
- профессиональное информирование молодежи об отраслях экономики, содержании профессий и специальностей, состоянии и перспективах развития рынка труда, системе профессионального образования;
- оказание консультационной и информационно-методической помощи специалистам учреждений общего среднего и профессионального образования;
- создание банка информационных и методических разработок, видеоматериалов, мультимедийных презентаций профориентационной тематики;

В центре профориентации предоставляется возможность стать участниками:

1. профориентационных мероприятий (лекции, семинары, беседы, круглые столы, тематические консультации, обучающие занятия);
2. групповых и индивидуальных профориентационных консультаций;
3. компьютерной диагностики на выявление интересов, склонностей, способностей, профессионально-личностных особенностей;
4. информационно-справочной on-line-консультаций по вопросам выбора профессии.

Сотрудники центра профориентации окажут помощь в:

- подготовке учащихся к выбору профессии;
- реализации своего потенциала;
- организации и проведении профориентационных мероприятий;
- поиске путей получения профессионального обучения;

Как показывают экспериментальные данные Центра профориентации, 75% старшеклассников испытывают серьезные затруднения в при-

нятии решения о выборе пути продолжения образования и трудоустройства [4, 7, 9].

#### **Образовательные центры профориентации для детей и подростков в Киеве**

##### **1. Центр развития и тестирования «профориентатор — Украина»**

«Профориентатор — Украина» — это центр развития и тестирования для детей и студентов. Цель центра: определение интересов, способностей и индивидуальных качеств с помощью профессионального тестирования. Во время тестирования применяется компьютерный комплекс «Профориентатор — UA», ориентированный на работу со школьниками 13–18 лет (8–11 класс), выпускниками и абитуриентами. Комплекс разработан психологами — тестологами МГУ им. М.В. Ломоносова и адаптирован для Украины. Подросток получает возможность узнать свои интересы, способности, структуру интеллекта и рекомендации психолога по выбору профессии.

Научная обоснованность теста «Профориентатор» — основное конкурентное преимущество методики. Это дает возможность получить высокую достоверность результатов тестирования. Имя автора Шмелева А.Г., доктора психологических наук МГУ, широко известно на территории СНГ. В разработке теста использовались известные психологические методики: тест «Голланда» на определение интересов, ДДО Климова (выявления предрасположенности человека к определенным типам профессий), тест «Векслера» (самый популярный тест на измерение интеллекта).

Подросток получает полную оценку по трем шкалам: «Интересы», «Структура интеллекта», «Способности», после чего психолог прокомментирует результаты, ответит на вопросы и даст рекомендации по выбору профессии [3, 6].

##### **2. Киевский молодежный центр труда (КМЦТ)**

КМЦТ — это структура, которая находится в подчинении Киевской городской государственной администрации. В центре действуют международные молодежные программы: волонтерские лагеря в Украине и за рубежом, международные студенческие обмены, программы повышения квалификации, международные семинары, конференции, тренинги с привлечением молодежи.

Цель центра — содействие развитию и трудоустройству молодым людям 14–17 лет в г. Киеве.

Профориентация – это одно из направлений КМЦТ, в рамках которого оказываются услуги по профессиональной диагностике и информационным тренингам о профессиях.

При диагностике используются две методики: «Профориентатор» (описанная выше) и Методика «Magellano Universita». Последняя — это европейская разработка. Преимущество методики «Magellano Universita» в том, что она состоит не из трех шкал оценки, а из пяти. К шкалам «Интересы», «Склонности» и «Структура интеллекта» добавляются «Когнитивно-интеллектуальные способности к решению проблем» (определение зон развития) и «Социально-культурные установки и убеждения». То есть в результате тестирования ребенок дополнительно получает информацию о своих зонах роста и ключевых установках [10, 12].

### **3. Тренинговый центр «школа успеха»**

Школа успеха - это тренинговый центр для детей и подростков 7–18 лет.

Цель: развитие навыков коммуникаций, лидерства и помощь в выборе профессии.

Ребенок получает возможность пройти профессиональное тестирование и получить оценку своих способностей и склонностей, консультацию психолога в выборе профессии и рекомендации по выбору учебного заведения. А также принять участие в обучающих программах, направленных на развитие личностных качеств.

Здесь используются обучающие программы, направленные на личностный рост ребенка: развитие лидерских, коммуникационных навыков и навыков тайм — менеджмента. В 2016 году обучающие программы «Школы успеха» признаны лучшими методическими разработками по итогам Всеукраинского конкурса обучающих программ для детей и подростков.

Результаты авторской профориентационной диагностики дают возможность увидеть основные склонности ребенка и получить консультацию психолога. При желании можно пройти тренинг «Выбор профессии» и получить информацию о возможностях, которые она открывает в жизни [5;10].

### **4. Центр выбора профессии «профорт»**

«Профорт» - это Центр выбора профессии для подростков и студентов в возрасте 14-19 лет.

Цель: помочь подросткам сделать осознанный выбор своей будущей профессии.

Здесь проводится профориентационная диагностика и консультирование, путешествие в компании, мастер — классы по освоению навыков будущей профессии, организация экскурсий и стажировки в компаниях, проведение интерактивных деловых игр по освоению навыков планирования времени, ведения переговоров, управления ресурсами, коучинг карьерного развития.

Два основных отличия от центров профориентации — это:

- комплексность услуги профориентации: диагностика, тренинги, интерактивные деловые игры, направленные на развитие навыков, необходимых в работе;
- практика — это возможность поучаствовать в экскурсии и попробовать себя на стажировке в компании [8, 12].

### **5. Интернет — портал «Моя профессия. Консультационная сеть»**

Проект «Моя профессия — это профориентационное тестирование в режиме онлайн.

Цель: помочь подросткам в возрасте 12-17 лет в выборе будущей профессии, используя научно — обоснованный прогноз и сделать систему профориентационного консультирования общедоступной.

При проведении профилизации (выбор профиля обучения в старших классах для детей 12-14 лет) и профориентации (для детей от 14 лет) ребенок получает оценку по трем основным факторам, влияющим на выбор профессии:

- мотивация — глубинные интересы и ценности;
- структура интеллекта – уровень развития интеллекта (IQ) и специфика структуры способностей;
- психологические свойства личности: склонности, предрасположенность к определенным видам профессиональной деятельности.

В разработке тестов используются классические и проверенные тестовые методики: тест «Голланда» на определение профессиональной направленности личности, тест структуры интеллекта «Амтхауэра» и 16-ти факторный личностный опросник «Кэттелла». Методика дает возможность получить достаточно высокий уровень достоверности результатов тестирования.

Так же акцент ставится на том, что формат тестирования экономит время, а методика про-

филизации дает возможность определиться с выбором профиля уже в старших классах [2, 6, 9, 13].

#### **6. Центр профориентации молодежи при Киевском Национальном торгово-экономическом университете (КНТЭУ)**

Центр профориентации молодежи при КНТЭУ был создан в 2001 г. с целью поиска, отбора и привлечения в университет одаренной молодежи.

Главные задачи Центра:

- организация агитационно-разъяснительной работы в общеобразовательных учебных заведениях;
- рекламно-информационная деятельность в средствах массовой информации;
- участие в выставках, конкурсах, ярмарках, презентациях;
- проведение Дней открытых дверей и Дней гостеприимства;
- организация учебного процесса в профильных классах;
- сотрудничество по договорам с министерствами, организациями, учреждениями, предприятиями, учебными заведениями.

Центром профориентации молодежи проводится агитационно-информационная работа среди абитуриентов и их родителей: предоставляется информация об учебном заведении, правила приема и программы вступительных испытаний. Абитуриенты обеспечиваются рекламно-информационной продукцией, учебно-методической литературой; предоставляются ежедневные консультации относительно условий поступления в университет, специальностей и специализаций.

Деятельность Центра:

- участие в международных и общенациональных образовательных выставках, ярмарках, презентациях, конкурсах, в Международных специализированных выставках «Образование и карьера», «Современное образование в Украине», ярмарках профессий организованных Киевским городским, Черниговским областным, Деснянским в г. Киеве, Обуховским и Броварским районными центрами занятости;
- проведение рекламной кампании в периодических изданиях (журналы "Современное образование", "Куда пойти учиться", "Работодатель", "Помощник абитуриента"; газеты "Комсомольская правда", "Метро-образование", "Образование Украины") на телевидении (Интер, 1+1, Тонис, УТ-1, ТЕТ, ТРК-Киев, 5 канал);

- разнообразная профориентационная работа в общеобразовательных учебных заведениях, с которыми заключены договоры о сотрудничестве.

Начиная с сентября 2006 года, на каждом факультете организованы агитационные группы преподавателей (122 человека). Профориентационной работой охвачено около 300 школ, гимназий, лицеев.

Систематически обновляются договоры о сотрудничестве с учебными заведениями, а также заключаются новые договоры. Всего на 01.11.2016 г. университет имеет 93 договоров о сотрудничестве с общеобразовательными учебными заведениями.

В соответствии с «Положением о профориентационной работе» ответственные за работу в лицах, гимназиях, школах в начале учебного года составляют планы и один раз в семестр отчитываются о выполненную работу.

Члены агитационных групп проводят встречи-консультации с учащимися и их родителями по условиям поступления в университет, привлекают их к участию в Днях открытых дверей, студенческих научных конференциях и других общеуниверситетских мероприятиях, организуют прохождение профдиагностики и профотбора с целью их профессиональной ориентации, выявление способностей и дарований т.д.

Каждую последнюю субботу месяца проводятся Дни открытых дверей. В марте-мае такие Дни проводятся дважды в месяц. В другие (кроме субботы) дни для старших классов отдельных школ по их заявкам в университете организуются Дни гостеприимства. На Днях открытых дверей и Днях гостеприимства среди абитуриентов распространяется информация об университете, специальности и специализации, буклеты, программы вступительных испытаний, правила приема, разнообразная учебно-методическая литература и т.д.

Работники Центра проводят встречи-консультации с учащимися и их родителями по открытию профильных классов, привлекают к работе в них высококвалифицированных преподавателей университета; оказывают методическую помощь учебному заведению в разработке учебных планов и учебных программ по общеобразовательным и специальным дисциплинам; помогают учителям в разработке методического обеспечения по профильным и общеобразовательным предметам; предоставляют возможность преподавателям школы и учащимся про-

фильных классов пользоваться библиотекой университета; принимают участие в заседании педсоветов, в обсуждении проблем учебно-воспитательного процесса и успешности учащихся; в соответствии с планом работы привлекают учащихся к участию в научных конференциях по программам профессиональной подготовки в профильных классах, участвующих в государственной итоговой аттестации и отборе лучших выпускников к поступлению в университет; знакомят учащихся и родителей с условиями обучения, кабинетами, лабораториями университета; привлекают их к участию в Днях открытых дверей, олимпиадах, конкурсах, спортивных соревнованиях и художественной самодетельности студентов университета; способствуют обучению в Центре довузовской подготовки.

В течение года члены агитационных групп кафедр выступают на родительских собраниях, Днях отличника, выпускающих собрания, других различных торжественных событиях, происходящих в учебных заведениях, входящих в комплекс КНТЭУ или имеют соответствующие соглашения о сотрудничестве.

В 2015-2016 учебном году значительно активизировалась профориентационная работа преподавателей КНТЭУ среди учеников и выпускников ВУЗов I-III уровней аккредитации по привлечению их к обучению по ступенчатой образованию. По состоянию на 01.11.2016 г. заключено 34 сделки на подготовку специалистов по ступенчатой образованию. Профориентаторы выезжали непосредственно в учебные заведения в разные регионы страны, где проводили профориентационные мероприятия [1, 7, 8, 12].

#### **7. Центр развития молодежи "Топ Академия"**

Традиции подросткового бизнес-образования упираются в давнюю зарубежную историю. В развитых странах мира очень давно

задумались над тем, как вырастить поколение успешных и счастливых людей с пользой для экономики страны. Бизнес школы начали появляться в США, Германии, Англии на высшем государственном уровне. Ведь именно дети – главное богатство нации. Но не все страны, к сожалению, к этому во время пришли. Сегодня в Украине, и в Киеве, в частности, существует немало бизнес школ. Центр развития молодежи «Топ Академия» содействует всестороннему развитию молодежи и адаптации в современном мире. Здесь у молодых людей формируют социально значимые умения и навыки, расширяют возможности в выборе своего жизненного пути и профессиональной ориентации, создают молодежное пространство, которое ориентировано на интересы, культуру и проблемы молодых людей. К сожалению, ситуация в отечественном образовании такова, что в школе и Вузе перед программами обучения не ставятся задачи развития эмоционального интеллекта и делового мышления учащихся. Именно поэтому выпускники школ, лицеев, гимназий, в том числе и престижных вузов, не обладают первичными навыками и умениями, которые необходимы в самостоятельной взрослой жизни. Работая с молодежью, здесь поставлена цель повысить конкурентоспособность каждого молодого человека на рынке труда. Ведь можно получить хорошее образование и не знать, что с этим делать дальше. В центре разработаны программы, в которых с помощью специальных форм обучения молодежь развивает мышление, разносторонне раскрывается и в состоянии сама оценить свой потенциал и возможности. Во время обучения подростки учатся эффективно общаться со сверстниками и взрослыми, ставить цели, управлять своим временем, быстро ориентироваться в различных проблемных ситуациях личного характера, что помогает им чувствовать себя свободными, уверенными и успешными [7, 8].

на на подготовку молодежи к выбору профессии в соответствии с интересами, склонностями и способностями. Эта работа должна осуществляться на основе тесного сотрудничества учебных заведений, профориентационных центров, центров занятости и предприятий.

Актуализация профессиональной ориентации в современном мире и интенсивность ее развития обусловлена высокой динамикой развития общества. В условиях функционирования

#### **Висновки**

Проведенный анализ профориентационной работы в профориентационных центрах для детей и подростков Киева позволяет сделать определенные выводы:

1. Изучая проблемы профессиональной ориентации, можно отметить, что профессиональная ориентация как медико-социальная проблема является общей деятельностью школы, семьи, общественности и должна быть направле-

в Украине рыночной экономики и вхождения ее в европейское образовательное пространство подготовка молодежи к сознательному выбору профессии приобретает особое значение, так как является залогом результативного труда, творческих профессиональных поисков и морально-го удовлетворения своей профессиональной деятельностью. Процесс формирования профессиональной ориентации и принятия решения о выборе профессии обусловлен интересами и склонностями человека, а также рядом общественно обусловленных факторов, в частности: уровнем экономического развития общества, потребностью в специалистах того или иного профиля, представлениями о ценности и престижности тех или иных профессий или работы в целом. Сегодня современными выпускниками наиболее ценятся те виды деятельности, которые характеризуются высоким уровнем дохода, престижностью. Как следствие, отдельные студенты и выпускники вузов не проявляют восхищения своей профессией, не чувствуют в ней своего призвания.

2. Выявлены особенности профессиональной ориентации учащейся молодежи в Украине в условиях современного рынка труда. Основными особенностями являются: разработка информационных профессиограмм с описаниями профессий; профессиональную ориентацию в общеобразовательных учреждениях проводят учителя и психологи; не наблюдается активное сотрудничество школ с центрами профориентации.

3. На основе изучения опыта профессиональной ориентации раскрыты ее характерные признаки: профессиональная ориентация предусмотрена во всех общеобразовательных учебных заведениях; в школах необходимо проводить ролевые и деловые игры: школьники решают профориентационные задачи, работая во время производственной практики и экскурсий в фирмах и на предприятиях. Необходимо постоянно сообщать ученикам школ о потребностях рынка труда в журналах профориентационного характера, разрабатывать информационные профессиограммы с целью лучшей подготовки учащихся к профессиональному выбору; законодательно урегулировать сотрудничество между школами, центрами профориентации, центрами занятости и предприятиями. Создавать

профинформационные центры для молодежи, куда приходят ученики с родителями, учителями или индивидуально. За каждой школой необходимо закрепить консультанта центра профориентации. В выпускных классах особое внимание уделять профессиональной работе.

4. Доказано, что в современных условиях профессиональная ориентация является важным элементом учебного процесса в общеобразовательных заведениях, так как здесь формируются первые шаги по профессиональному выбору. В целях эффективности профориентационной работы нужно обеспечить сотрудничество школ с центрами профориентации, центрами занятости, предприятиями, профессионально-техническими и высшими учебными заведениями. Вопрос выбора профессии должно быть проблемой не только учеников, их родителей и учебных заведений, которые хотят заполнить учебные места, но и государства и предприятий.

Определив особенности профессиональной ориентации, понятно, что в условиях современного рынка труда в Украине целесообразно: активнее изучать и внедрять опыт профориентации зарубежных стран, в частности, усовершенствовать законодательную базу в аспекте профориентационной работы: создавать для учащихся общеобразовательных школ центры профессиональной ориентации при центрах занятости; согласовать работу центров профориентации, центров занятости и учебных заведений, закрепив за каждой школой консультантов по профориентации; обеспечивать сотрудничество между школами и предприятиями, привлекая к этому делу профессионально-технические и высшие учебные заведения, а также центры занятости; ввести практику учащихся общеобразовательных учебных заведений на предприятиях.

Творческое использование результатов исследования украинских ученых и прогрессивных идей зарубежного опыта является перспективным путем для успешного обновления всей системы профессиональной ориентации в Украине. При подготовке молодежи к сознательному профессиональному выбору нужно использовать опыт профессиональной ориентации зарубежных государств, учитывая одновременно специфику социально-экономических условий нашей страны.

## References (список літератури)

1. Andreeva LI. *Professionalnoe samoopredelenie shkolnikov v usloviyah innovatsionnoy deyatel'nosti obshchobrazovatel'nogo uchrezhdeniya* [Professional self-determination of schoolboys in the conditions of innovative activity of educational institution]. Kharkiv: Health Publ., 2010. 245 p.
2. Bech ID. *Vibrani pitannya pro viovannya osobistosti*. [Selected questions about education of personality]. Kyiv: LibId Publ., 2008. 848 p.
3. Dementev IV. [The problem of professional self-determination of schoolboys in modern vocational guidance: the psychological and pedagogical aspects]. *Rus. Institute of Higher School*. 2009; 5 (12): 242–248.
4. Dus TE. *Podgotovka starsheklassnikov k osoznannomu vyboru professii v protsesse sotsialnoy raboty s molodezhyu* [Preparing high school students to make a conscious choice of profession in the process of social work with young people]. Vinnitsa: New book Publ., 2014. 255 p.
5. Grinshpun SS. [«Academy X»: preparing american students for life and work]. *Rus. Ped. J.* 2014;4(12):103–108.
6. Klyueva EA. [Professional orientation as a basis for successful socialization of young people in the labor market]. *Tehnologiya sotsialnoy raboty s molodyozhyu: materialy naukovopraktychnoi konferencii* [Proceedings of scientific conference: The technology of social work with young people]. Kostroma, 2013, pp. 95–98. (In Russian).
7. Kuznetsov VV. [Foreign experience in the organization of interaction of the labor market and vocational training system]. *Public education*. 2007;1(1): 194–199.
8. Marius G. An ampirical investigation and validation of types of career orientation. *J. Clin. Med.* 2013;2(15):1–5.
9. McLaren M. *The role of meaning and purpose in the career development of adolescents: a qualitative study*. Colorado: Plenum Publishers, 2011. 77 p.
10. Reana AA. *Psihologiya podrostka* [The adolescent psychology]. St. Petersburg: Evroz-nak Publ., 2015. 480 p.
11. Sheh SA. Career guidance for yong people: The impact of the new duty on schools (literature reviewer). *Sixth Special Report of Session*. 2013;18 (9):1-16.
12. Yakuba YA. [Professional competence - the basis of competitive graduates]. *Education Policy*. 2013;19 (5): 41–44.
13. Zhizhin KS. [Information technology in the context of accelerating the training specialist]. *Applied Informatics*. 2014; 6 (12):19–21.

(received 12.01.2017, published online 29.03.2017)

(одержано 12.01.2017, опубліковано 29.03.2017)

**Abstract**

**V. A. Kapustnik.**

**N. K. Sukhonos,**

**V. M. Tverezovskiy,**

*Kharkiv National Medical University, 4 Nauky ave., Kharkiv, 61000, Ukraine*

**FEATURES OF CLINICAL COURSE OF VIBRATIONAL DISEASE IN WORKERS OF DIFFERENT OCCUPATIONAL GROUPS**

Vibration disease (VD) is one of most common among occupational diseases. It is presented in 5–18 % of total quantity of occupational diseases. It's known that formation and character of clinical signs of vibration disease depend on many exogenous factors such as low environment temperature and local cooling of workers' hands, significant static and dynamic load, which depends on hand mechanized tools, physical effort, and enforced working pose. Additional cooling influence increases pathogenic vibrational action and hasten development of vibrational disease. In addition, different physical characteristics of vibration can influence the character and expressiveness of organism reactions. To study special features of vibration diseases course in different occupational groups we performed comparison of clinical data in choppers, polishers, and tool-makers.

**Aim.** The aim of current study is to find out the features of clinical course vibrational disease in workers of different occupational groups.

**Materials and methods.** There have been included 107 patients with VD due to local vibration of I and II degree. Among surveyed patients there were 30.9 % of tool-makers, 46.7 % of coppers, and 22.4 % of polishers. Control group (CG) included 22 healthy volunteers. Complex examination included detailed complaints acquisition, anamnesis, studying of occupational route, and superficial examination.

For clarification and confirming of VD diagnosis we used several additional clinical-physiological methods, such as capillaroscopy of nails, electrothermometry, pallistesimetry, cold test, dynamometry with estimating of maximal wrist power and exercise tolerance of forearm muscles, and wrists and arm joints X-ray.

**Discussion.** During analysis of VD course in different workers we have made such outcomes. Clinical course of VD in every group had its own features. Pain syndrome was the most complicated in coppers and tool-makers, which had both functional and degenerative-dystrophic changes in upper limbs. Polishers had mainly mild course of VD with predominance of angiospasm attacks. Upper limbs polyneuropathy was predominate in tool-makers group.

**Keywords:** vibrational disease, choppers, polishers, tool-makers.

**Corresponding author:** [nataliya.suhonos@mail.ru](mailto:nataliya.suhonos@mail.ru)

**Резюме****В. А. Капустник,****Н. К. Сухонос****В. М. Тверезовський,***Харківський національний  
медичний університет, проспект  
Науки, 4, Харків, Україна, 61022***ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВІБРАЦІЙНОЇ ХВОРОБИ У РОБОЧИХ РІЗНИХ ПРОФЕСІЙНИХ ГРУП**

Для вивчення особливостей перебігу вібраційної хвороби у різних професійних групах проведено порівняння клінічних даних у обрубників, шліфувальників та слюсарів-інструментальників. У дослідження були включені 107 хворих з діагнозом вібраційна хвороба від впливу локальної вібрації I та II ступеня. Серед обстежених було 30,9 % слюсарів-інструментальників, 46,7 % обрубників та 22,4 % шліфувальників. 22 здорових добровольців-чоловіків склали групу контролю. Комплексне дослідження хворих включало детальний збір скарг, анамнезу захворювання, вивчення професійного маршруту, зовнішнього огляду. Для уточнення та підтвердження діагнозу вібраційна хвороба використовували ряд додаткових клініко-фізіологічних методів: капіляроскопія нігтьового ложа, електротермометрія, паллестезіометрія, холодова проба, динамометрія з визначенням максимальної сили кисті та витривалості м'язів передпліччя, рентгенографія кистей та суглобів рук. Аналізуючи перебіг ВХ у різних професійних групах можна дійти висновків, що клінічна картина у кожній групі мала свої особливості. Найтяжче больовий синдром проявлявся у обрубників та слюсарів-інструментальників, у яких виявлені як функціональні зміни верхніх кінцівок, так і дегенеративно-дистрофічні. Для шліфувальників характерний доволі легкий перебіг вібраційної хвороби з переважуванням у клінічній картині нападів ангіоспазмів. Синдром полінейропатії верхніх кінцівок домінував у групі слюсарів-інструментальників.

**Ключові слова:** вібраційна хвороба, обрубники, шліфувальники та слюсарі-інструментальники.

**Резюме****В. А. Капустник,****Н. К. Сухонос****В. М. Тверезовский,***Харьковский национальный ме-  
дицинский университет, про-  
спект Науки, 4, Харков, Укра-  
ина, 61022***ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ У РАБОЧИХ РАЗНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ГРУПП**

Для изучения особенностей течения вибрационной болезни в различных профессиональных группах проведено сравнение клинических данных у обрубщиков, шлифовщиков и слесарей-инструментальщиков. В исследование были включены 107 больных с диагнозом вибрационная болезнь от воздействия локальной вибрации I и II степени. Среди обследованных было 30,9% слесарей-инструментальщиков, 46,7% Обрубщик и 22,4% шлифовщиков. 22 здоровых добровольцев-мужчин составили группу контроля. Комплексное исследование больных включало детальный сбор жалоб, анамнеза заболевания, изучение профессионального маршрута, внешнего осмотра. Для уточнения и подтверждения диагноза вибрационная болезнь использовали ряд дополнительных клинико-физиологических методов: капилляроскопия ногтевого ложа, электро-термометрия, паллестезиометрия, холодовая проба, динамометрия с определением максимальной силы кисти и выносливости мышц предплечья, рентгенография кистей и суставов рук. Анализируя течения вибрационной болезни в разных профессиональных группах можно сделать выводы, что клиническая картина в каждой группе имела свои особенности. Тяжелее болевой синдром проявлялся у обрубщиков и слесарей-инструментальщиков, у которых обнаруже-

ны как функциональные изменения верхних конечностей, так и дегенеративно-дистрофические. Для шлифовщиков характерно довольно легкое течение ВБ с преобладанием в клинической картине приступов ангиоспазмов. Синдром полинейропатии верхних конечностей доминировал в группе слесарей-инструментальщиков.

**Ключевые слова:** вибрационная болезнь, обрубщики, шлифовщики и слесари-инструментальщики.

**Автор, відповідальний за листування:** nataliya.suhonos@mail.ru

## Вступ

У структурі професійних захворювань вібраційна хвороба (ВХ) посідає одне з перших місць. На неї припадає 5–18 % загальної кількості професійних захворювань [1]. Згідно з сучасними уявленнями, ВХ являє собою системний ангіотрофоневроз, у патогенезі якого лежать порушення універсальних гомеостатичних механізмів – нейрогуморальної регуляції, мікроциркуляції, тканинного та клітинного метаболізму [2]. Клінічна картина ВХ на даний час характеризується поліморфністю симптоматики з залученням до патологічного процесу різних ланок гомеостазу, багатьох органів і систем, які при прогресуванні має тенденцію до генералізації.

Відомо, що формування та характер клінічних проявів ВХ залежать від багатьох супутніх факторів – низька температура навколишнього середовища та локальне охолодження рук робітника, значні статичні та динамічні навантаження, що залежать від ручного механізованого інструменту, фізичних зусиль та вимушеної робочої пози. Додаткова дія холоду підсилює патогенну дію вібрації та прискорює виникнення ВХ [3,4]. Крім того, різні фізичні характеристики самої вібрації можуть впливати на характер та виразність реакцій організму. Для вивчення особливостей перебігу вібраційної хвороби у різних професійних групах проведено порівняння клінічних даних у обрубників, шліфувальників та слюсарів-інструментальників [5].

**Матеріали і методи.** Клінічною базою для проведення досліджень був НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ. У дослідження були включені 107 хворих з діагнозом ВХ від впливу локальної вібрації I та II ступеня, у віці від 41 до 66 років (середній вік  $(54 \pm 6,17)$  років).

Дослідження виконувалися з поінформованої згоди пацієнтів та відповідають етичним нормам керівництва ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), відповідно до вимог та норм, типовим

положенням з питань етики МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р. та № 616 від 03.08.2012 р.

Основними несприятливими факторами виробництва, які впливали на обстежених, були локальна вібрація, шум, пил та функціональне перевантаження верхніх кінцівок. По інтенсивності дії переважала локальна вібрація. Серед обстежених було 33 (30,9 %) слюсарів-інструментальників, 50 (46,7 %) обрубників та 24 (22,4 %) шліфувальників. 22 здорових добровольців-чоловіків склали групу контролю.

Комплексне дослідження хворих включало детальний збір скарг, анамнезу захворювання, вивчення професійного маршруту, зовнішнього огляду. Для уточнення та підтвердження діагнозу ВХ використовували ряд додаткових клініко-фізіологічних методів: капіляроскопія нігтьового ложа, електротермометрія, паллестезіометрія, холодова проба, динамометрія з визначенням максимальної сили кисті та витривалості м'язів передпліччя, рентгенографія кистей та суглобів рук.

Визначення професійного генезу захворювання відбувалося на підставі вивчення професійного маршруту обстежених осіб за даними копій трудових книжок та даних санітарно-гігієнічних характеристик робочих місць.

Обрубники користувалися механізованими інструментами ударної дії, такими як пневматичний молоток. Вібрація такого пристрою складається з імпульсів, що періодично повторюється. Робітники підлягали дії низькочастотної вібрації впродовж 50 % та більше робочого часу. Робота обрубників відноситься до тяжкої фізичної праці. Ще одним несприятливим фактором була запиленість повітря.

Умови праці шліфувальників характеризувалися постійним контактом з високочастотною вібрацією від дії механізованих інструментів обертальної дії, переважно шліфувальних станків, які генерують постійну широкополосну вібрацію. Також мали контакт з пиловим фактором.

Слюсарі-інструментальники працювали у складі спеціалізованих бригад. Для забезпечення повної зайнятості членів бригади обов'язковим було суміщення різних за професією робіт. Таким чином, слюсарі-інструментальники у своїй праці теж використовували віброінструмент впродовж 25 % робочого часу.

За допомогою електротермометра ТПЕМ визначали температуру шкіри у ділянках лоба, грудної клітки, плеча, кисті, стегна та стопи.

Вібраційну чутливість перевіряли вібротестером медичним ВТ-2 у ділянці подушечки III пальця на обох руках. Середній показник вібраційної чутливості у 22 здорових осіб, не пов'язаних з дією вібрації, дорівнював на частоті 63 Гц –  $7,25 \pm 0,57$ ; частоті 125 Гц –  $7,25 \pm 0,57$ ; частоті 250 Гц –  $7,25 \pm 0,57$ .

Дослідження динамометрії за допомогою динамометра механічного ДРП проведені у 22 здорових осіб, показали, що середній показник сили стискування динамометра правою рукою дорівнює у середньому  $45,00 \pm 1,15$  кг, лівої –  $45,00 \pm 1,15$  кг. Оцінку витривалості м'язів кистей до статичного зусилля оцінювали динамометром при обліку утримання 75 % максимального зусилля. Середній показник у 22 здорових осіб склав  $55,00 \pm 1,15$  сек. для правої руки та  $55,00 \pm 1,15$  с. – для лівої.

Холодова проба проводилася при зануренні кистей рук у холодну воду (10–12 °C) на 5 хв. Оцінювалася інтенсивність побіління шкіри пальців та температура до та після проведення проби.

Також усім хворим вимірювали АТ на обох руках та ЕКГ у 12 стандартних відведеннях. Отримані фактичні величини зіставляли з належними та визначали відсоток відхилення від належних величин.

**Результати дослідження та обговорення результатів.** Дифузний біль у руках ниючого характеру мав місце майже у всіх обстежених хворих. Обрубники скаржилися переважно на інтенсивний (80 %) та постійний (68 %) біль. Подібна картина спостерігалася і у групі слюсарів-інструментальників: 60,6 % обстежених мали інтенсивний та 66,6 % постійний больовий синдром. Серед шліфувальників більшість хворих скаржилася на помірно виражений (79,2 %) та періодичний (54,2 %) біль у руках.

Визначено, що напади побіління пальців найчастіше спостерігалися у групі шліфувальників (83,3 %) у порівнянні з іншими професій-

ними групами. У обстежених обрубників напади ангіоспазмів були в 62 % випадків, а у слюсарів-інструментальників – у 45,4 %.

Синдром полінейропатії верхніх кінцівок у обрубників клінічно проявлявся онімінням у 78 % обстежених, відчуттям повзання мурашок – 52 % та підвищеною мерзлякуватістю – 84 %. Серед шліфувальників на оніміння скаржилися 45,8 % хворих, на відчуття повзання мурашок – 37,5 %, на підвищену мерзлякуватість – 50 %. Необхідно зазначити, що у групі слюсарів-інструментальників парестезії були найбільш виражені та розповсюджені. Так, оніміння кистей турбувало 84,8 % хворих, відчуття повзання мурашок – 90,9 % та підвищена мерзлякуватість – 93,9 %.

На головний біль вказували 58,3 % шліфувальників, 54,5 % слюсарів-інструментальників та 52 % обрубників. На запаморочення скаржилися переважно обрубники (42 %) та слюсарі інструментальники (33,3 %), а серед шліфувальників запаморочення зустрічалася лише у 16,6 % випадків. Порушення сну мало місце у 34 % обрубників, 30,3 % слюсарів-інструментальників та 25 % шліфувальників. Підвищену дратівливість найбільше відмічали у групі обрубників (39 %), проте як у групі слюсарів-інструментальників та шліфувальників вона була дещо меншою (30,3 % та 20,8 % відповідно).

Об'єктивне обстеження виявило гіпотрофію м'язів кистей, яка була більш вираженою у групі обрубників (73 % проти 44,9 % слюсарів-інструментальників та 35,5 % шліфувальників). Пастозність була виявлена практично у всіх шліфувальників – 93,5 %, а в інших професійних групах була дещо меншою (68 % обрубників та 53,3 % слюсарів-інструментальників).

Результати додаткових методів дослідження представлені у табл. 1.

Палестезіометричне дослідження виявило найбільш грубі зміни у групах обрубників та слюсарів-інструментальників. Так, на частоті 63 Гц спостерігалася підвищення порогу вібраційної чутливості у 3,1 рази у обрубників та 2,4 рази у слюсарів-інструментальників, на частоті 125 Гц – у 3,9 рази у обрубників та у 3,6 рази у слюсарів-інструментальників, а на частоті 250 Гц – у 4,1 рази у обох групах. У групі шліфувальників констатовано зниження вібраційної чутливості у 1,6 рази на частоті 63 Гц, у 2 рази – на частоті 125 Гц та у 2,9 рази – на частоті 250 Гц. Таким чином, для всіх обстежених хара-

ктерним було поступове зниження вібраційної чутливості зі збільшенням рівня вібрації.

При проведенні капіляроскопії спастичні зміни капілярів спостерігалися у більшості шлі-

фувальників (83,6 %), у той час як у обрубників та слюсарів-інструментальників превалює спастико-атонічний стан судин (в 60 % та 66,6 % випадків відповідно).

Таблиця 1 – Інструментальні показники обстежених осіб різних професійних груп,  $M \pm s$

| Показники                                         | Обрубники,<br>n = 50 | Шліфувальники,<br>n = 24 | Слюсарі-інструментальники, n = 33 |
|---------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| <u>Вібраційна чутливість:</u>                     |                      |                          |                                   |
| – 63 Гц, дБ                                       | 22,72 ± 0,59*        | 11,53 ± 0,97*            | 17,86 ± 0,48*                     |
| – 125 Гц, дБ                                      | 28,44 ± 0,82*        | 14,81 ± 0,78*            | 25,93 ± 0,33*                     |
| – 250 Гц, дБ                                      | 29,91 ± 0,09*        | 21,35 ± 0,56*            | 29,74 ± 0,26*                     |
| <u>Капіляроскопія, %:</u>                         |                      |                          |                                   |
| – спастичні зміни                                 | 39                   | 83,6                     | 33,3                              |
| – спастико-атонічні                               | 60                   | 16,4                     | 66,6                              |
| <u>Електротермометрія:</u>                        |                      |                          |                                   |
| – лоб, °C                                         | 29,32 ± 0,08*        | 29,3 ± 0,09*             | 30,51 ± 0,14*                     |
| – груди, °C                                       | 29,81 ± 0,2          | 30,37 ± 0,13             | 30,32 ± 0,25                      |
| – плече, °C                                       | 30,21 ± 0,15         | 29,94 ± 0,13*            | 30,63 ± 0,13                      |
| – кисть, °C                                       | 21,75 ± 0,17*        | 22,38 ± 0,31*            | 24,59 ± 0,22*                     |
| – стегно, °C                                      | 23,37 ± 0,21*        | 24,47 ± 0,26*            | 25,03 ± 0,14*                     |
| – стопа, °C                                       | 22,72 ± 0,22*        | 23,51 ± 0,19*            | 24,66 ± 0,18*                     |
| <u>Холодова проба</u>                             |                      |                          |                                   |
| – негативна, %                                    | 7,9                  | –                        | 24,5                              |
| – позитивна, %                                    | 92,1                 | 100                      | 75,5                              |
| t шкіри до проби, °C                              | 22,37 ± 0,32*        | 22,84 ± 0,27*            | 23,25 ± 0,5*                      |
| t шкіри після проби, °C                           | 15,81 ± 0,41*        | 16,35 ± 0,52*            | 17,97 ± 0,38*                     |
| <u>М'язова сила, кг</u>                           |                      |                          |                                   |
| – права рука                                      | 36,58 ± 1,34*        | 44,62 ± 1,1              | 37,8 ± 0,89*                      |
| – ліва рука                                       | 30,21 ± 0,93*        | 44,62 ± 1,1              | 35,26 ± 0,68*                     |
| <u>Витривалість м'язів до статичного зусилля:</u> |                      |                          |                                   |
| – права рука                                      | 14,87 ± 0,74*        | 39,06 ± 0,85*            | 16,96 ± 0,71*                     |
| – ліва рука                                       | 13,4 ± 0,58*         | 39,06 ± 0,85*            | 18,2 ± 0,63*                      |

Примітка: \* – достовірність різниць між контрольною групою та професійними групами,  $p < 0,05$

Електротермометрія виявила достовірне зниження температури шкіри на різних ділянках, окрім шкіри грудей, у всіх обстежених у порівнянні з контролем. Так, температура шкіри лоба достовірно була меншою у групі обрубників та у групі шліфувальників – на  $3,2 \pm 0,05$  °C, а у групі слюсарів-інструментальників – на  $2 \pm 0,07$  °C. Дані електротермометрії шкіри грудей у різних професійних групах статистично не відрізнялися у порівнянні з контролем. Температура шкіри плеча була знижена лише у групі шліфувальників на  $1,16 \pm 0,02$  °C. Максимальних змін набувала температура шкіри кистей: у обрубників – на  $6,75 \pm 0,1$  °C, у шліфувальників на  $6,12 \pm 0,07$  °C, у слюсарів-інструментальників – на  $3,9 \pm 0,06$  °C. При вимірюванні температури шкіри стегна достовірне зниження зареєстровано у обрубників (на  $2,7 \pm 0,03$  °C), шліфувальників (на  $1,63 \pm 0,01$  °C) та слюсарів-інструментальників ( $1,0 \pm 0,2$  °C).

Електротермометрія стопи виявила зниження температури у обрубників (на  $3,28 \pm 0,04$  °C), шліфувальників (на  $2,5 \pm 0,06$  °C) та слюсарів-інструментальників (на  $1,34 \pm 0,02$  °C). Таким чином, найвиразніші зміни констатовані у групі обрубників: зниження температури шкіри у них було більшим серед усіх професійних груп. Найменші зміни спостерігалися у групі слюсарів-інструментальників: достовірно різнилися з контролем лише температура шкіри кисті, стегна та стопи. Із аналізу отриманих даних видно, що максимальна гіпотермія була визначена для шкіри кистей, як найбільш наближеної до етіологічного фактора ділянки.

Холодова проба була позитивною у 100 % шліфувальників, 92,1 % слюсарів-інструментальників та 75,5 % котельників. У обстежених мало місце достовірне зниження температури шкіри

після проведення проби у порівнянні з початковими даними.

Периартрозні та артрозні зміни кінцівок було діагностовано у 59,2 % слюсарів-інструментальників та 55,3 % обрубників. У цих обстежених були наявні й дистрофічні зміни кісток. У групі шліфувальників зміни з боку опорно-рухового апарату майже не спостерігалися.

Нейросенсорна туговухість частіше зустріча-

#### Висновки

Аналізуючи перебіг ВХ у різних професійних групах можна дійти висновків, що клінічна картина у кожній групі мала свої особливості. Найтяжче больовий синдром проявлявся у обрубників та слюсарів-інструментальників, у яких виявлені як функціональні зміни верхніх кінцівок, так і дегенеративно-дистрофічні. Для шліфувальників характерний доволі легкий перебіг ВХ з переважанням у клінічній картині нападів ангіоспазмів. Синдром полінейропатії верхніх кінцівок домінував у групі слюсарів-інструментальників.

Досить виражені функціональні розлади ЦНС були у обрубників. Також констатовані найглибші порушення чутливості та зміни терморегуляції. Необхідно підкреслити, що максимальні зміни спостерігалися у обстежених обрубників на лівій руці, що можна пояснити особливостями використання пневматичних інструментів. Трофічні зміни опорно-рухового апарату верхніх кінцівок у більшості обстежених обрубників поєднувалися з патологією хребта внаслідок перевантаження важкими за масою молотками. Таким

ляся у обрубників (у 48 % випадків проти 45,4 % слюсарів-інструментальників та 37,5 % шліфувальників). У більшій частині обрубників (70 %) виявлена патологія хребта, яка також спостерігалася 54,5 % слюсарів-інструментальників та 20,8 % шліфувальників. Патологія легень зустрічалася у обрубників (у 82 % випадків проти 75 % шліфувальників та 66,6 % слюсарів-інструментальників).

чином, найтяжчий перебіг ВХ спостерігався у групі обрубників майже за всіма клініко-фізіологічними показниками.

Клінічна картина ВХ шліфувальників характеризувалася помірно вираженою симптоматикою з переважанням судинних розладів, незначними змінами опорно-рухового апарату та частим поєднанням з легеневою патологією. У всіх обстежених зміни локального статусу були симетричними та мінімальними порівняно з іншими професійними групами.

У групі слюсарів-інструментальників ВХ перебігала з яскраво вираженою симптоматикою та переважанням синдрому полінейропатії верхніх кінцівок. У обстежених цієї професійної групи констатовані стійкі зміни при проведенні інструментальних досліджень, що наближає їх за тяжкістю перебігу до групи обрубників. Однак, тривалість контакту у котельників з віброінструментом впродовж робочого часу значно менша, що й обумовлює м'якший перебіг ВХ у порівнянні з обрубниками.

#### References (список літератури)

1. Kundiev JuI, Nagorna AM, Dobrovolskij LO. [Comparative characteristic of occupational morbidity in Ukraine and the world]. *Ukr. J. of Occ. Health Problems*. 2009; 2(18): 3–11.
2. Mazur VV. [Comparative evaluation of methods of diagnostics of vibration disease and vegetative - sensory polyneuropathy hands miners] *Ukr. J. of Occ. Health Problems*. 2011; 3(27):33–37.
3. Hajbullina AZ. [The value of the study of neurohumoral mediators and indicators metabolic processes under the influence of physical stress - factors]. *Medicina truda v tretem tysjacheletii: konf. molodyh uchenykh* [Occupational medicine in the third millennium: the conference of young scientists]. Moscow, 2001, p 11. (in Russian).
4. Vizir VA, Berezin AE. [Features of the pro-inflammatory activation in patients with arterial hypertension associated with stenotic lesions of brachiocephalic arteries] *Ukr. Med. J.* 2007, 2: 25–31.
5. Huang SF, Tsai YA, Wu SB, Wei YH, Tsai PY, Chuang TY. Effects of intravascular laser irradiation of blood in mitochondria dysfunction and oxidative stress in adults with chronic spinal cord injury. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2012; 30(10): 579–586.

(received 13.01.2017, published online 29.03.2017)

(одержано 13.01.2017, опубліковано 29.03.2017)



УДК [616.31-078:57.083.3:616—003.218-008.817]-053.2:612.017.1

**Abstract**

**R. S. Nazaryan,  
M. V. Tkachenko,  
N. I. Kovalenko,**

*Kharkiv National Medical University,  
4 Nauky ave., Kharkiv, 61022,  
Ukraine*

**LOCAL IMMUNITY DISORDERS OF ORAL CAVITY  
IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS**

**Actuality:** The nature of the pathological changes of the oral cavity tissues and teeth in cystic fibrosis is not described sufficiently in the literature. Further study of the dependence of dental diseases development in children on primary somatic disease is necessary.

**Objective:** Determination of the relationship between the state of microbiota of oral cavity and the level of the local immune reactivity in children with cystic fibrosis.

**Materials and methods:** For this goal 41 children aged 2 to 17 years were examined. The basic group included children with cystic fibrosis (n = 23) who were diagnosed with periodontal and tooth disease, and group of control consisted of their coevals without concomitant somatic pathology and who had not cystic fibrosis (n = 18).

The survey included patients' medical history, clinical examination of the oral cavity, definition of the Green-Vermillion hygiene index and gingivitis index (PMA), urease activity by the reaction of urea to form ammonia and lysozyme by the bacteriological method using a substrate suspension *Micrococcus lysodeicticus*.

Degree of dysbiosis of oral cavity was determined by enzymatic method after A. P. Levitsky and others by correlation of the relative activity of urease and lysozyme.

For evaluation of local immunity state the levels of immunoglobulins IgA, IgM, IgG and secretory immunoglobulin sIgA were determined by ELISA.

**Results and discussion:** The study found significant increase of urease activity in 2 times and reduction of lysozyme activity almost in 1.5 times in the saliva of children with cystic fibrosis compared with the healthy children. While there were decrease of secretory IgA concentration in 1.3 times and increase of concentrations of other immunoglobulins such as IgA – 2 times, IgG – 1.4 times and IgM – 1.5 times in children with cystic fibrosis compared to the group of control. Disorders of local immunity were accompanied by the growth of oral dysbiosis by 3 times. Most of the sick children were marked unsatisfactory and poor state of oral hygiene due to Green-Vermillion index, moderate and severe degree of gingivitis after the papillary-marginally-alveolar index. The maximum violations had been registered in children at the age of 2 to 3.

**Conclusions:** Low level of oral hygiene of children with cystic fibrosis is accompanied by significant increasing of oral cavity dysbiosis degree, which indicates a damage of microbiota caused by first of all decrease of antimicrobial protection.

Local immunity suppression of the oral cavity, which is characterized by decreasing activity of lysozyme and content of secretory IgA in saliva of sick children, is marked in children with cystic fibrosis.

**Keywords:** lysozyme, urease, immunoglobulins, oral cavity, cystic fibrosis.

Corresponding author: [tmvv.13@gmail.com](mailto:tmvv.13@gmail.com)

#### Резюме

**Р. С. Назарян,  
М. В. Ткаченко,  
Н. І. Коваленко,**

*Харківський національний  
медичний університет, про-  
спект Науки, 4, м. Харків,  
Україна, 61022*

#### ПОРУШЕННЯ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ

Метою роботи було встановлення взаємозв'язку між станом мікробіоценозу ротової порожнини і рівнем місцевої імунної реактивності у дітей, хворих на муковісцидоз. У ході дослідження виявлене вірогідне зростання у 2 рази активності уреаз та зниження майже в 1,5 рази активності ліцозиму у слині дітей, хворих на муковісцидоз, порівняно зі здоровими дітьми. При цьому спостерігалось зниження концентрації секреторного IgA у 1,3 рази і підвищення концентрації інших імуноглобулінів, а саме IgA – у 2 рази, IgG – у 1,4 рази і IgM – у 1,5 рази у дітей, хворих на муковісцидоз, порівняно із контрольною групою. Порушення місцевого імунітету супроводжувалися зростанням дисбіозу ротової порожнини у 3 рази. У більшості хворих дітей відмічався незадовільний та поганий стан гігієни порожнини рота, за індексом Гріна-Вермілліона, та середній і тяжкий ступінь гінгівіту, за папілярно-маргінально-альвеолярним індексом. Максимальні порушення були зареєстровані у дітей 2–3 років.

**Ключові слова:** лізоцим, уреаз, імуноглобуліни, ротова порожнина, муковісцидоз.

#### Резюме

**Р. С. Назарян,  
М. В. Ткаченко,  
Н. І. Коваленко,**

*Харьковский национальный ме-  
дицинский университет, про-  
спект Науки, 4, г. Харьков,  
Украина, 61022*

#### НАРУШЕНИЯ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Целью работы было установление взаимосвязи между состоянием микробиоценоза ротовой полости и уровнем местной иммунной реактивности у детей, больных муковисцидозом. В ходе исследования обнаружено достоверное возрастание в 2 раза активности уреазы и снижение почти в 1,5 раза активности лициозима в слюне детей, больных муковисцидозом, по сравнению со здоровыми детьми. При этом наблюдалось снижение концентрации секреторного IgA в 1,3 раза и повышение концентрации других иммуноглобулинов, а именно IgA – в 2 раза, IgG – в 1,4 раза и IgM – в 1,5 раза у детей, больных муковисцидозом, по сравнению с контрольной группой. Нарушение местного иммунитета сопровождалось ростом дисбиоза полости рта в 3 раза. У большинства больных детей отмечалось неудовлетворительное и плохое состояние гигиены полости рта, по индексу Грина-Вермиллиона, а также средняя и тяжелая степень гингивита, по папиллярно-маргинально-альвеолярному индексу. Максимальные нарушения были зарегистрированы у детей 2–3 лет.

**Ключевые слова:** лизоцим, уреаз, иммуноглобулины, ротовая полость, муковисцидоз.

Автор, відповідальний за листування: [tmvv.13@gmail.com](mailto:tmvv.13@gmail.com)

**Вступ**

Муковісцидоз – спадкове, генетично обумовлене захворювання, в основі якого лежить порушення іонного обміну епітеліальних клітин всіх екзокринних залоз організму. Хвороба протікає із порушенням функцій органів дихання, травної, гепатобіліарної та сечостатевої систем. Більшість клінічних проявів пов'язана з продукцією секретів підвищеної в'язкості, що містять надмірну кількість муцинів, ДНК і білку [1]. Одним із джерел ДНК є бактерії. Для хворих на муковісцидоз характерна поліморфність патогенів, і з віком дитини їх спектр розширюється. Із мокротиння хворих виділяються *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavimonas oryzohabitans*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.*

Патогени ускладнюють перебіг процесу на тлі порушення як місцевого, так і загального імунітету та запускають запальний процес [2]. У хворих у зв'язку з порушенням мукоциліарного кліренсу розвивається обструкція, яка призводить до інтенсифікації інфекційного процесу і формування замкнутого патологічного процесу: обструкція-інфекція-запалення із пошкодженням тканин [2]. Оскільки порожнина рота має тісний анатомо-функціональний зв'язок з органами дихання, патологічні процеси у будь-якій з цих систем провокують та обтяжують перебіг супутнього захворювання.

Мікрофлорі ротової порожнини належить особлива роль у підтримці стабільного стану здоров'я людини. Резидентна симбіотна мікрофлора забезпечує колонізаційну резистентність певного біотопу. Нормальна мікрофлора слизової оболонки порожнини рота представлена такими видами: *S. mitis*, *S. gordonii*, *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. salivarius*, вейлонелами, актиноміцетами [3]. Проте, зниження рівня імунітету сприяє розвитку дисбіозу у ротовій порожнині. Відбувається порушення балансу та заміщення мікробних популяцій. Колонізація слизових оболонок дихальних шляхів золотистим стафілококом і грибами *C. albicans* та їх міграція збільшує вірогідність розвитку захворювань ротової порожнини, викликаних вказаними мікроорганізмами.

Визначна роль у розвитку захворювань зубів і пародонту належить стану неспецифічної та специфічної резистентності, які обумовлюють місцевий імунітет ротової порожнини. Виділяють фактори специфічної (секреторний імуног-

лобулін А (sIgA), імуноглобуліни А, М і G) і неспецифічної резистентності (бар'єрні білки-муцини, дефензини, кателицидини, лектини, лізоцим, лактоферин, інгібітори протеаз, цитокіни та ін.) [4; 5].

Імуноглобуліни виконують роль антитіл, і найважливіша функція у захисті слизової оболонки порожнини рота належить sIgA. Механізм дії sIgA полягає в тому, що він опосередковано, через активацію фагоцитів, призводить до лізису бактерій, запобігає колонізації ними слизових оболонок та поверхні зубів, нейтралізує віруси [6–10].

Лізоцим є одним із основних факторів неспецифічної резистентності. Біологічна роль ферменту лізоциму не обмежується антибактеріальною дією, він також бере участь у процесах регенерації та загоєнні ран у ротовій порожнині, стимулює фагоцитарну активність лейкоцитів [11].

Характерний для муковісцидозу вид бактерії *P. aeruginosa* здатний до продукції позаклітинних ферментів і токсинів, які викликають руйнування колагену, IgG, IgA і призводять до інактивації інтерферону. Така діяльність інфекційних агентів чинить вплив на стан імунітету хворої дитини.

Мікробіота ротової порожнини, утворюючи біоплівку, попереджує колонізацію біотопу патогенними мікроорганізмами, регулює імунну відповідь на місцевому і системному рівні. Зубний наліт (dental plaque), утворений мікробіотою, за даними різних авторів, в одному грамі містить від 59 до 811 мікробних тіл. Установлено, що має значення не тільки склад, але й локалізація зубного нальоту відносно поверхні епітеліального шару слизової оболонки порожнини рота [12].

Таким чином, на розвиток стоматологічної патології у хворих на муковісцидоз впливає мікрофлора, яка сприяє порушенню захисних імунних механізмів, пошкодженню тканин, а також пролонгує імунодепресивні процеси. Проте, характер патологічних змін у стоматологічному статусі при муковісцидозі висвітлений у літературі недостатньо. Вивчення ризиків розвитку захворювань органів порожнини рота у цьому аспекті є перспективним та актуальним.

**Мета роботи** – встановлення взаємозв'язку між станом мікробіоценозу ротової порожнини і рівнем місцевої імунної реактивності у дітей, хворих на муковісцидоз.

**Матеріали та методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети були обстежені 41 дитина у віці від 2 до 17 років. До основної групи належали діти, хворі на муковісцидоз (n = 23), у яких були діагностовані захворювання зубів і пародонту, а до контрольної – їх однолітки без супутньої загальної соматичної патології і які не мали муковісцидозу (n = 18).

Обстеження пацієнтів включало збір анамнезу, клінічний огляд порожнини рота, визначення індексу гігієни Гріна-Вермілліона [13] та індексу гінгівіту (РМА) [13], збір нестимульованої слини [14] та визначення в ній муцину [15], активності уреазі за реакцією із мочевиною з утворенням аміаку [16], лізоциму – бактеріолітичним методом з використанням як субстрату суспензії *Micrococcus lysodeikticus* [8; 16].

Ступінь дисбіозу ротової порожнини визначали ферментативним методом А. П. Левицького та ін. [16; 17] за співвідношенням відносної активності уреазі та лізоциму.

Розрахунок відносної активності уреазі та лізоциму проводили наступним чином. Спочатку вираховували відносні активності уреазі та лізоциму за формулами:

$$U_{\text{відн}} = \frac{U_o}{U_k}, L_{\text{відн}} = \frac{L_o}{L_k},$$

де  $U_o$  і  $L_o$  – показники активності уреазі та лізоциму у групи дітей, хворих на муковісцидоз, а  $U_k$  і  $L_k$  – показники активності уреазі та лізоциму у групи здорових дітей. Ступінь дисбіозу розраховували за формулою:

$$CD = \frac{U_{\text{відн}}}{L_{\text{відн}}}$$

Значення більше 1, але менше 3 оцінювали як помірний дисбіоз, більше 3, але менше 5 – як середній дисбіоз. Ступінь дисбіозу більше 5 свідчить про сильний дисбіоз.

Для оцінки стану місцевого імунітету проводили визначення рівня імуноглобулінів IgA, IgM і IgG та секреторного імуноглобуліну sIgA. Дослідження проводили імуноферментним способом за допомогою аналізатора «Лаблайн-90» і набору реагентів «ХЕМА» (Російська Федерація) методикою, що додається до наборів [18].

Статистична обробка результатів була проведена із застосуванням загально прийнятих методів статистики [19–21] з обчисленням середнього арифметичного (M) і середніх помилок (m). Вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм достовірності Стюдента. Ві-

дмінності показників у порівняльних групах вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У попередніх дослідженнях був проаналізований якісний і кількісний склад мікрофлори зубного нальоту у дітей, хворих на муковісцидоз. Мікробіоценоз зубного нальоту дітей характеризувався активною колонізацією поверхні зубів  $\alpha$ -гемолітичними стрептококами, які виділялися в асоціаціях як з грампозитивними чи грамнегативними бактеріями, так і з грибами *C. albicans*. Щільність мікробної колонізації складала від 4 до 6 lg КУО/г. З віком у дітей зростає роль *S. aureus* і *C. albicans* в інфекційних процесах ротової порожнини за рахунок зменшення ролі представників нормальної мікрофлори ротової порожнини  $\alpha$ -гемолітичних стрептококів і непатогенних нейсерій [22].

На сьогоднішній день доведена провідна роль мікроорганізмів в етіології захворювань пародонту, але аналіз мікрофлори зубного нальоту не дозволяє виділити єдиний бактеріальний патогенний фактор. Провідним етіологічним і патогенетичним фактором запальних захворювань пародонту визнано групу пародонтопатогенних мікроорганізмів, більшість з яких продукують фермент уреазу [23; 24].

Для визначення ступеня мікробного обсіменіння та дисбіозу було проведено дослідження активності уреазі та лізоциму. Виявлене вірогідне зростання у 2 рази активності уреазі у дітей, хворих на муковісцидоз, порівняно з контрольною групою дітей (табл. 1), що свідчить про зростання обсіменіння ротової порожнини. Крім того, у дітей основної групи відмічалось вірогідне зниження майже в 1,5 рази активності лізоциму (табл. 1). Зниження даного показника у хворих дітей вказує на низький рівень місцевого неспецифічного імунітету [11].

Більш наочно ступінь зміни мікробіоценозу ротової порожнини показує ступінь дисбіозу, методика обчислення якого запропонована А.П.Левицьким [17]. У дітей, хворих на муковісцидоз, цей показник збільшується у 3 рази (табл.1, рис. 1). Це свідчить про порушення мікробіоценозу порожнини рота, обумовлене перш за все зниженням рівня протимікробного захисту. Взаємозв'язок вказаних факторів з рівнем гігієнічного стану ротової порожнини [23–25] продемонстровано на рисунку 1.

Таблиця 1 – Показники активності уреазу та лізоциму і ступінь дисбіозу у дітей основної і контрольної груп

| Група хворих | Уреаза, мкмоль/хв/л | Лізоцим, у.о./л     | Ступінь дисбіозу |
|--------------|---------------------|---------------------|------------------|
| Контроль     | $4,472 \pm 0,7395$  | $15,75 \pm 1,441$   | 1,00             |
| Основна      | $9,379 \pm 2,159^*$ | $10,47 \pm 1,758^*$ | 3,18             |

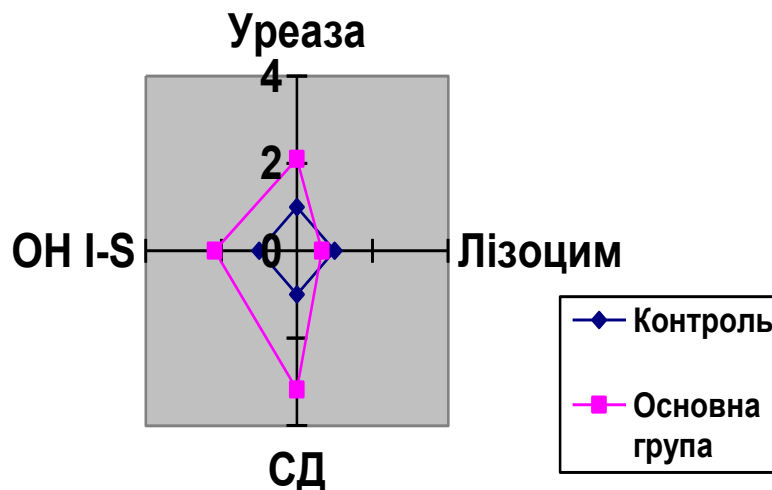
Примітка: \* – вірогідність змін ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем

Рисунок 1 – Порівняльна характеристика показників відносної активності уреазу і лізоциму та ступеню дисбіозу й індексу Гріна-Вермільйона

Низька гігієна порожнини рота є суттєвим фактором ризику розвитку захворювань. Оцінка гігієнічного стану ротової порожнини дітей, хворих на муковісцидоз, проведена за допомогою індексу Гріна-Вермільйона, виявила задовільний стан у 4 дітей (17,4 %), незадовільний стан у 11 дітей (47,8 %) і поганий стан у 8 дітей

(34,8 %) (рис. 2а). За даними визначення індексу ПМА, у 5 дітей (21,7 %) показники індексу знаходилися в межах менше 25 % (легкий ступінь гінгівіту), у 8 дітей (34,8 %) був виявлений середній ступінь гінгівіту, а у 10 дітей (43,5 %) – тяжкий ступінь (рис. 2б).

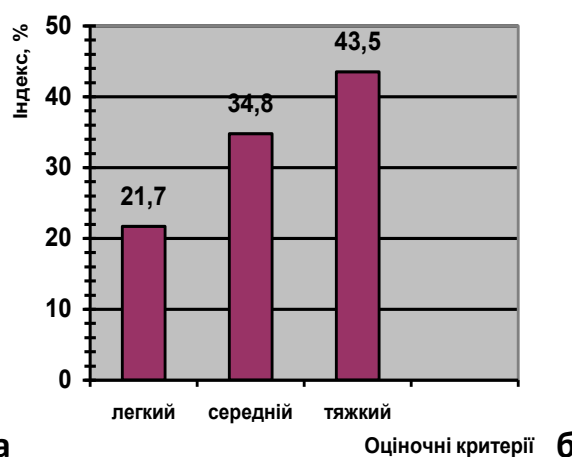
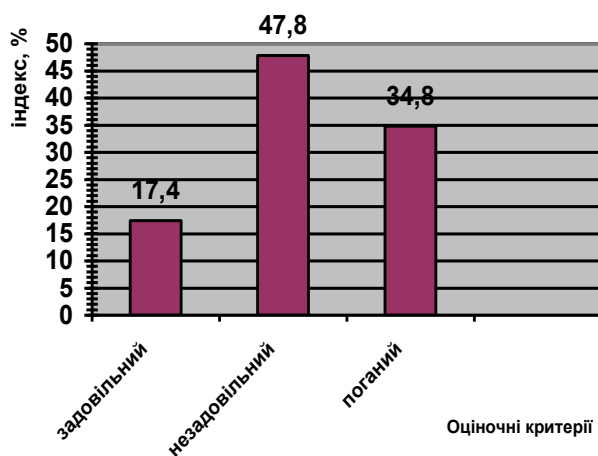


Рисунок 2 – Показники стану гігієни порожнини рота та пародонту: а – за індексом Гріна-Вермільйона (ОHI-S), б – за папілярно-маргінально-альвеолярним індексом (ПМА)

З метою виявлення залежності ступеня дисбіозу від віку діти, хворі на муковісцидоз, були поділені на групи: 1-а група – до 3-х років, 2-а група – 4–7 років, 3-я група – 8–12 років, 4-а

група – 13–17 років. Найвищий рівень дисбіозу спостерігався у дітей від 2 до 7 років (табл. 2, рис. 3), що було зумовлене, зокрема, зниженням активності лізоциму у 1,7 і 1,8 рази відповідно у

хворих 1-ї та 2-ї вікових груп порівняно з контрольною групою. Наслідком порушення місцевого захисту ротової порожнини є зростання рівня обсіменіння дослідженого біотопу, підтвер-

дженням чого є вищий рівень активності уреаз у дітей указаних груп (табл. 2, рис. 3) порівняно зі старшими віковими групами.

Таблиця 2 – Показники активності уреаз та лізоциму і ступінь дисбіозу у дітей, хворих на муковісцидоз залежно від віку

| Група | Вік, роки | Уреаза, мкмоль/хв/л | Увідн | Лізоцим, у.о./л | Лвідн | СД   |
|-------|-----------|---------------------|-------|-----------------|-------|------|
| 1     | 2–3       | 10,19±1,56*         | 2,28  | 9,21±0,19*      | 0,58  | 3,9* |
| 2     | 4–7       | 11,41±1,20*         | 2,55  | 8,64±0,75*      | 0,55  | 4,6* |
| 3     | 8–12      | 8,61±2,30*          | 1,93  | 10,95±1,51*     | 0,69  | 2,8* |
| 4     | 13–17     | 8,91±2,16*          | 1,99  | 10,72±1,94*     | 0,68  | 2,9* |

Примітка: \* – вірогідність змін ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем

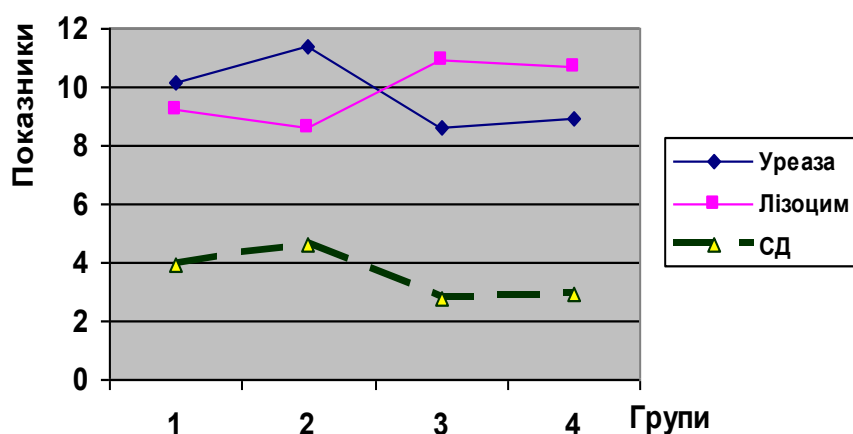


Рисунок 3 – Динаміка активності уреаз та лізоциму і ступеня дисбіозу у дітей, хворих на муковісцидоз залежно від віку

Одним із захисних білків слини є муцин, який обумовлює міцелярну будову ротової рідини, бере участь в утворенні пелікули і зубного нальоту на емалі зубів. При аналізі вмісту муцину у ротовій рідині дітей обох груп не було виявлено вірогідної відмінності між показниками, хоча і спостерігалася тенденція до зменшення кількості муцину у дітей, хворих на муковісцидоз, до  $2,17 \pm 0,38$  г/л при  $2,47 \pm 0,7$  г/л у групі контролю. За даними деяких авторів, деякі бактерії, у тому числі синьогнійна паличка, золотистий стафілокок, пневмокок та гемофільна паличка активують рецептори на поверхні клітинної мембрани, стимулюючи таким чином виробництво муцину [26; 27]. Підвищений рівень обсіменіння ротової порожнини дітей, хворих на муковісцидоз, можливо, впливає на вміст муцину та, як наслідок, на реологічні властивості ротової рідини.

Важливим механізмом антибактеріального захисту порожнини рота є синтез імуноглобулінів, які захищають слизові оболонки ротової порожнини, блокуючи адгезію бактерій до поверхності клітин слизових оболонок й емалі зубів, чим запобігають проникненню мікроорганізмів у тканини. За даними авторів [28], більшість антитіл слини становлять секреторні імуноглобуліни sIgA (90–98 %) і IgG (1–10 %), але в ротовій рідині є також IgM, IgD, і IgE [29; 30]. Секреторний імуноглобулін А є основною ефекторною молекулою системи мукозального імунітету. Антиадгезивні властивості sIgA обумовлюють його антибактеріальні та противірусні властивості. При дефіциті sIgA знижується місцевий імунітет ротової порожнини і розвиваються запальні процеси [31–33].

При визначенні рівнів імуноглобулінів у ротовій рідині дітей були виявлені вірогідні від-

мінності у всіх показниках основної групи порівняно із групою контролю (табл. 3). При цьому спостерігалось зниження концентрації sIgA у дітей, хворих на муковісцидоз, у 1,3 рази і підвищення концентрації інших імуноглобулінів, а саме IgA – у 2 рази, IgG – у 1,4 рази і IgM – у 1,5 рази (рис. 4) порівняно із контрольною групою. Причиною зниження рівня sIgA можна вважати

активну дію мікробних гідролаз, які здатні розщеплювати димерну форму IgA [34; 35], що підтверджується високим рівнем дисбіозу ротової порожнини у дітей, хворих на муковісцидоз. Підвищення ж рівня інших імуноглобулінів пов'язане з механізмом транспорту через епітеліальний бар'єр, який забезпечує заміщення дефіциту sIgA [36].

Таблиця 3 – Вміст імуноглобулінів у змішаній слині дітей основної й контрольної груп, мг/л

| Групи         | sIgA           | IgA          | IgG          | IgM          |
|---------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| Контроль      | 123,2 ± 9,41   | 1,95 ± 0,46  | 2,02 ± 0,32  | 3,32 ± 0,60  |
| Основна група | 93,03 ± 15,98* | 4,05 ± 0,77* | 2,92 ± 0,39* | 5,05 ± 0,53* |

Примітка: \* – вірогідність змін ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем

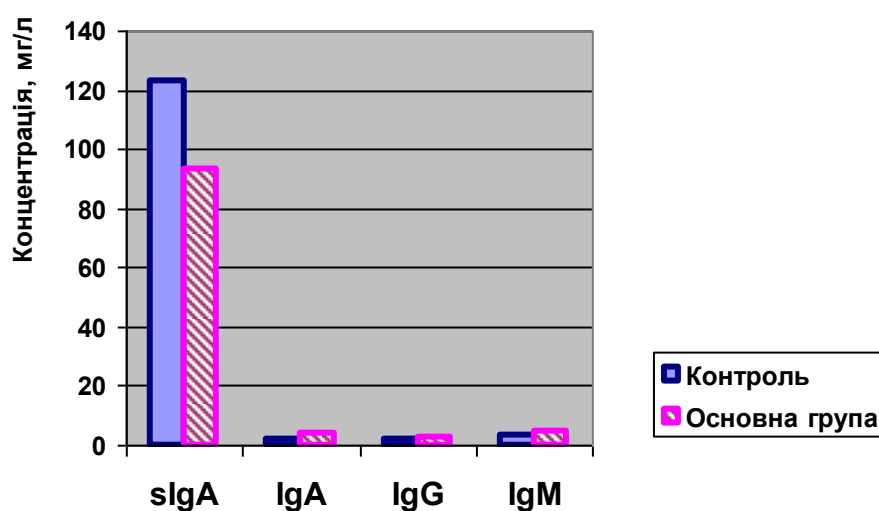


Рисунок 4 – Порівняльна характеристика вмісту імуноглобулінів у змішаній слині дітей контрольної і основної груп

При дослідженні вмісту імуноглобулінів у змішаній слині дітей, хворих на муковісцидоз, було виявлено, що найнижчий рівень sIgA спостерігався у дітей 1 групи (табл. 4, рис. 5а). Ві-

рогідне зростання концентрації інших імуноглобулінів порівняно з контролем відбувалося у всіх вікових групах без істотних відмінностей між окремими віковими групами (рис. 5б).

Таблиця 4 – Рівні імуноглобулінів у ротовій рідині дітей, хворих на муковісцидоз, залежно від віку, мг/л

| Група | Вік, роки | sIgA          | IgA         | IgG         | IgM         |
|-------|-----------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| 1     | 2–3       | 81,79 ± 10,14 | 4,04 ± 1,05 | 2,81 ± 0,27 | 4,89 ± 1,1  |
| 2     | 4–7       | 91,40 ± 8,17  | 4,12 ± 0,81 | 3,13 ± 0,32 | 5,18 ± 0,23 |
| 3     | 8–12      | 93,07 ± 15,18 | 4,14 ± 0,67 | 3,02 ± 0,47 | 4,96 ± 0,36 |
| 4     | 13–17     | 94,70 ± 19,46 | 3,69 ± 0,62 | 2,68 ± 0,39 | 5,09 ± 0,53 |

Примітка: \* – вірогідність змін ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем

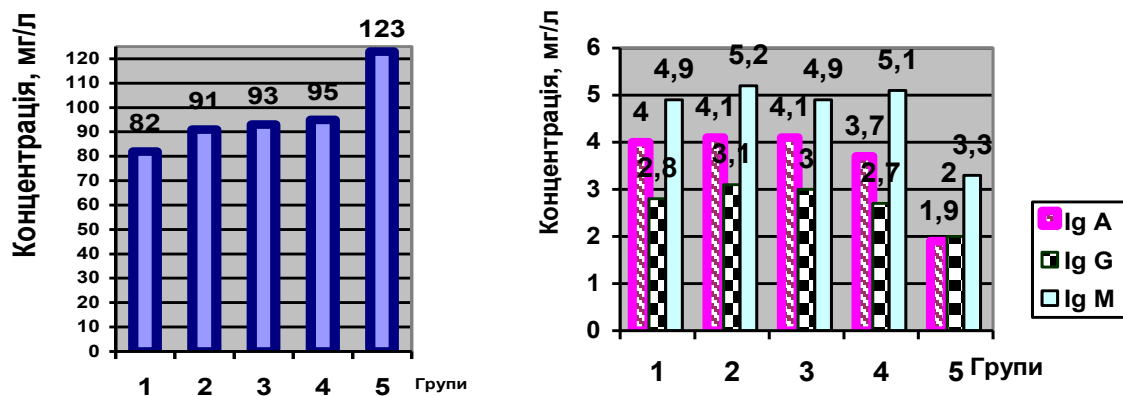


Рис. 5. Порівняльна характеристика вмісту імуноглобулінів у слині дітей, хворих на муковісцидоз, залежно від віку: а – sIgA, б – IgA, IgG, IgM; групи: 1 (0–3 роки), 2 (4–7 років), 3 (8–13 років), 4 (14–17 років), 5 (контроль)

Таким чином, отримані результати показали наявність дисбіозу в ротовій порожнині дітей, хворих на муковісцидоз. Дисбіотичні прояви характеризувалися підвищенням обсіменіння дослідженого біотопу та зростанням рівня уреазної активності. При цьому, у більшості хворих дітей спостерігався незадовільний та поганий стан гігієни порожнини рота. Дані проведеного дослідження свідчать про зниження продукції факторів місцевого імунітету, а саме лізоциму та секреторного імуноглобуліну А у змішаній

слині хворих дітей усіх вікових груп. Максимальний дефіцит їх був зареєстрований у дітей 2–3 років. Порушення у системі місцевого імунітету може супроводжуватися подальшим загостренням інфекційнозалежних захворювань ротової порожнини даної категорії дітей. Таке системне захворювання як муковісцидоз призводить до змін імунобіологічної реактивності організму, зниження захисних реакцій, які забезпечують резистентність тканин ротової порожнини.

### Висновки

1. Низький рівень гігієни ротової порожнини дітей, хворих на муковісцидоз, супроводжується вірогідним зростанням ступеня дисбіозу порожнини рота, що свідчить про порушення мікробіоценозу, зумовленого, перш за все, падінням

рівня протимікробного захисту.

2. У дітей, хворих на муковісцидоз, відмічається пригнічення місцевого імунітету порожнини рота, що характеризується зниженням активності лізоциму та вмісту секреторного IgA у ротовій рідині хворих дітей.

### References (список літератури)

1. Kashirskaja NJu, Kapranov NI, Tolstova VD, Radionovich IM, Bogdanova TA. [Features of bronchial obstruction in cystic fibrosis – etiopathogenesis and therapy]. Rus. Med. J. 2007;4:247.
2. Kapranov NI. [Cystic fibrosis – state of the art]. Pulmonology. Appendix Cystic Fibrosis. 2006;3–11.
3. Savichuk NO. [Colonization resistance of the oral cavity]. Ukr. med. zhurnal. 2012;4(90). Режим доступа: <http://www.umj.com.ua/article/39590>.
4. Drannik GN. Klinicheskaja immunologija i allergologija [Clinical Immunology and Allergology]. Kiev: Poligraf Pljus Publ, 2010. 552 p.
5. Kazmirchuk VE., Mal'cev DV. Posobie po klinicheskoi immunologii dlja prakticheskikh vrachej [Manual of Clinical Immunology for practitioners]. Kiev: Zdorov'ja Ukraïni Publ, 2012. 360 p.
6. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. J. Pathol. 2006;208(2):270–282.
7. Woof JM, Mestecky J. Mucosal immunoglobulins. Immunological Reviews. 2005;206:64–82.
8. Snoeck V, Peters IR, Cox E. The IgA system: a comparison of structure and function in different species. Vet. Res. 2006;37(3):455–467.
9. Fujihashi K, Kato H, van Ginkel FW, Koga T et al. A revisit of mucosal IgA immunity

- and oral tolerance. *Acta Odontol. Scand.* 2001;59(5):301–308.
10. Wines BD, Hogart PM. IgA receptors in health and disease. The Authors J. compilation. 2006;68:103–114.
11. Levickij AP. Lizocim vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa: KP OGT Publ, 2005. 18 p.
12. [Immunological aspects of periodontal disease and internal organs]. *News of Medicine and Pharmacy.* 2010;8(321). Режим доступа <http://www.mif-ua.com/archive/article/12379>
13. Mashhenko IS. Bolezni parodonta [Periodontal diseases]. Dnepropetrovsk: KOLO Publ, 2003. 272 p.
14. Levickij AP, Den'ga OV, Makarenko OA. Biohimicheskie markery vospaleniya tkanej rotovoj polosti: metod. rekomendacii [Biochemical markers of inflammation of oral tissue: method. recommendations]. Odessa: KP OGT Publ, 2010. 16 p.
15. Korobejnikova JeN, Il'inyh EI. [Quantification of protein and mucin (glycoprotein) in saliva]. *Clinical Laboratory Services.* 2001;8:34–35.
16. Levickij AP, Makarenko OA, Selivanskaja IA. Fermentativnyj metod opredelenija disbioza polosti rta dlja skrininga pro- i prebiotikov: metod. rekomendacii [The enzymatic method for the determination of dysbiosis of oral cavity for pro- and prebiotics screening: method. recommendations]. Kiev: GFC Publ, 2007. 26 p.
17. Levic'kij AP, Makarenko OA, Selivans'ka IO, Den'ga OV, Pochtar VM, Goncharuk SV., inventors. Sposib ocinki disbakteriozu porozhnini rota [Assessment method of oral dysbiosis]. Ukrainian patent, no 16048, 2006.
18. Instrukcija po primeneniju nabora reagentov dlja immuno-fermentnogo opredelenija sekretornogo IgA v biologicheskikh zhidkostjakh «Sekretnyj IgA – IFA» [Guideline on application of reagents composition for immune-enzyme detection of secretory IgA in biological fluids "Secretory IgA - ELISA"]. M.: Hema-Medika Publ, 2013. 17 p.
19. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v medikobiologicheskikh issledovanijah s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]. K.: Morion K Publ, 2000. 320 p.
20. Moskalenko VF. Biostatistika [Biostatistics]. K.: Kniga pljus Publ, 2009. – 256 p.
21. Rebrova OJu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prkladnyh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. The application of programm package STATISTICA]. M.: MediaSfera Publ, 2003. 312 p.
22. Nazarjan RS, Tkachenko MV, Kovalenko NI. [Bacterial colonization of the oral cavity in children with cystic fibrosis]. *The unity of science.* 2016, October:135–140.
23. Ulitovskij SB. Gigiena polosti rta v parodontologii [Oral hygiene in periodontics]. M.: Medicinskaja kniga Publ, 2006. 267 p.
24. Ulitovskij SB. [Oral hygiene in periodontal diseases]. *New in dentistry.* 2006;7:78–80.
25. Janushevich OO. Zabolevanija parodonta. Sovremennij vzgljad na kliniko-diagnosticheskie i lechebnye aspekty. [Periodontal disease. The modern view of clinical, diagnostic and therapeutic aspects]. M.: EJeOTAR-Media Publ, 2010. 160 p.
26. Zhen G. IL-13 and epidermal growth factor receptor have critical but distinct role in epithelial cell mucin production. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2007;36:244–253.
27. Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu. Rev. Physiol.* 2008;70:459–486.
28. Leito TD, Ligtenberg AJM, Nazmi K, Veerman ECI. Identification of salivary components that induce transition of hyphae to yeast in *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res.* 2009;9:1102–1110.
29. Kinane DF, Lappin DF, Koulouri O, Buckley A. Humoral immune responses in periodontal disease may have mucosal and systemic immune features. *Clin. Exp. Immunol.* 1999;115:534–541.
30. Novikova ND., Novikov PD. [The spectrum of antibodies to household and epidermal allergens in the saliva and serum of children with bronchial asthma]. *Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2003;4:46–51.
31. Karpuk IJu. [The role of salivary proteins in mucosal immunity]. *Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2014;4:79–93.
32. Taba MJr, Kinney J, Kim AS, Giannobile WV. Diagnostic biomarkers for oral and per-



- iodontal diseases. Dent Clin North Am. 2005;49: 551–571.
33. Lee YH, Wong DT. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. Am. J. Dent. 2009;22:241–248.
34. Marushko JuV, Mel'nikov OF, Zelena NA, Movchan OS. [Local therapy of acute pharyngitis]. Sovr. pediatri. 2011;4(38):107–110.
35. Marushko Yu, Melnikov O, Movchan O, Lysovets O. Content of antimicrobial peptides in oropharyngeal secretions of children suffering from acute respiratory diseases. Physiological journal. 2013;59(4):22.
36. Borovskij EV, Ivanov VS, Maksimovskij JuM, Maksimovskaja LN. Terapevticheskaja stomatologija. Uchebnik [Therapeutic dentistry. Textbook]. 2011. Режим доступа file:///C:/Users/59D5~1/AppData/Local/Temp/Rar\$DI00.997/Borovskiy\_Terapevticheskaya\_stomatologiya.\_Uchebnik\_58019a\_250987.fb2

**(received 16.01.2017, published online 29.03.2017)**

**(одержано 16.01.2017, опубліковано 29.03.2017)**

**Abstract**

**O. M. Chernatskaya,**  
**N. V. Demikhova,**  
**F. B. Golubovskaya,**  
**S. Ya. Udovychenko,**  
*Sumy State University, 2 Rymsky-  
Korsakov str, Sumy, 40007 Ukraine*

**MARKERS OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS  
WITH ARTERIAL HYPERTENSION III STAGE AND TYPE 2  
DIABETES MELLITUS AND THEIR CORRECTION**

No doubt that diabetes mellitus is a global epidemic nowadays. In addition, such patients are especially vulnerable to hypertensive injury. Furthermore, the coexistence with arterial hypertension has a significant impact of the poor prognosis. Previous studies have indicated that microalbuminuria is an independent risk factor for the decline in renal function as well as cardiovascular morbidity. Therefore, published guidelines advocate screening of microalbuminuria for patients with diabetes mellitus.

The purpose of our study was the determination of markers of nephropathy for patients with diabetes mellitus and arterial hypertension and the comparison of nephroprotective action of telmisartan and lisinopril for improving treatment.

We examined 175 patients in our clinical trial. They were treated in Sumy City Clinical Hospital № 1 during 2015-2016 years. 100 people from the first group had coexistent pathology, 50 people from the second had only arterial hypertension, 25 persons were healthy. Half persons from the first group were treated by telmisartan, another half consumed lisinopril. We evaluated glycated hemoglobin by biochemical method and albuminuria with the help of enzyme immunoassay. All data were analyzed with the help of statistical methods (Excel 2013). In addition, we evaluated the Student criteria (t), Pearson ratio (r) and the veracity of differences (p) for assessment results. The results of the study show the positive correlation between albuminuria as a basic marker of diabetic nephropathy and glycated hemoglobin ( $r = 0.52$ ;  $p < 0.001$ ), systolic ( $r = 0.25$ ;  $p < 0.01$ ), diastolic blood pressure ( $r = 0.31$ ;  $p < 0.01$ ), duration of diabetes mellitus ( $r = 0.61$ ;  $p < 0.001$ ). Moreover, the measuring of albumin to creatinine ratio is more expensive, but also more direct than determination only albuminuria. As a result there is the decrease of albuminuria, glycated hemoglobin in all patients with diabetes mellitus in the dynamic of treatment because of nephroprotective action of the drugs.

In conclusion, determination of albuminuria, glycated hemoglobin as markers of nephropathy is necessary for patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension not only for improving kidney disorders, but also for prevention cardiovascular complications. Our study shows that nephroprotective action of telmisartan is less good than of lisinopril. So, telmisartan is recommended for patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension not only because of antihypertensive effect, but also for organoprotective action.

**Keywords:** diabetic nephropathy, albuminuria, glycated hemoglobin, nephroprotection, type 2 diabetes mellitus.

**Corresponding author:** *chernatskayao@mail.ru*

**Резюме****О. М. Чернацька,****Н. В. Деміхова,****Ф. Б. Голубовська,****С. Я. Удовиченко,***Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007***МАРКЕРИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ІІІ СТАДІЇ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ І ЇХ КОРЕКЦІЯ**

Метою нашої роботи було дослідження маркерів діабетичної нефропатії у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу та порівняння нефропротекторних властивостей антигіпертензивних препаратів для відбору найоптимальнішого. Основну групу склали 100 осіб із цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією ІІІ стадії, групу порівняння – 50 осіб із артеріальною гіпертензією, контролю – 25 умовно здорових добровольців. Методи дослідження: клінічні, біохімічні, статистичні. Альбумінурію було визначено у разовій ранковій порції сечі імуноферментним методом на напівавтоматичному аналізаторі ВА-88 (Китай). Рівень глікозильованого гемоглобіну визначався за допомогою біохімічного методу. Встановлено, що рівень альбумінурії позитивно корелює із тривалістю діабету ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ), рівнем систолічного ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,01$ ) і діастолічного артеріального тиску ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,01$ ), глікозильованого гемоглобіну ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,001$ ). Співвідношення альбуміну до креатиніну є більш точним методом, ніж визначення однієї лише альбумінурії, так як рівень креатиніну у сечі залежить від віку, статі, індексу маси тіла. Половина пацієнтів основної групи отримувала телмісартан, а половина – лізиноприл. Телмісартану був властивий нефропротекторний ефект, що виявлявся у зниженні рівня альбумінурії, глікозильованого гемоглобіну. До того ж, він не поступався лізиноприлу за органопротекторними властивостями і доцільний для призначення особам із цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією ІІІ стадії.

**Ключові слова:** діабетична нефропатія, альбумінурія, глікозильований гемоглобін, нефропротекторна дія, цукровий діабет 2 типу.

**Резюме****О. Н. Чернацкая,****Н. В. Демихова,****Ф. Б. Голубовская,****С. Я. Удовиченко,***Сумский государственный университет, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007***МАРКЕРЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ІІІ СТАДИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ**

Целью нашей работы было исследование маркеров диабетической нефропатии у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа и сравнение нефропротекторных свойств антигипертензивных препаратов для отбора самого оптимального. В основную группу вошли 100 лиц с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией, в группу сравнения – 50 лиц с артериальной гипертензией, контроля – 25 условно здоровых добровольца. Методы исследования: клинические, биохимические, статистические. Альбуминурию было определено в разовой утренней порции мочи иммуноферментным методом на полуавтоматическом анализаторе ВА-88 (Китай). Гликозилированный гемоглобин определялся с помощью биохимического метода. Мы определили, что показатель альбуминурии положительно коррелирует с продолжительностью диабета ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ), уровнем систолического ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,01$ ) и диастолического артериального давления ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,01$ ), гликозилированного гемоглобина ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,001$ ). Соотношение альбумина к креатинину является более точным методом,

чем определение одной только альбуминурии, так как уровень креатинина в моче зависит от пола, возраста, индекса массы тела. Половина пациентов основной группы принимала телмисартан, а половина – лизиноприл. У телмисартана отмечено нефропротекторное действие, которое определяло снижение уровня альбуминурии, гликозилизованного гемоглобина. Кроме того, он не уступал лизиноприлу относительно нефропротекторного действия и рекомендуется для назначения лицам с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией III стадии.

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, альбуминурия, гликозилированный гемоглобин, нефропротекторное действие, сахарный диабет 2 типа.

**Автор, відповідальний за листування:** *chernatskayao@mail.ru*

### Вступ

Цукровий діабет (ЦД) визнано неінфекційною епідемією сучасності. На сьогодні у світі нараховується більше ніж 400 млн. осіб, хворих на ЦД. На ЦД 2 типу припадає 90 % всіх випадків ЦД [1].

Співіснування артеріальної гіпертензії (АГ) та ЦД підвищує ризик розвитку серцевих та cerebrovasкулярних ускладнень у середньому в 5–6 разів порівняно з хворими на АГ без супутнього ЦД [2]. Ангіопатія внаслідок дисліпідемії є зв'язуючою ланкою між ЦД 2 типу та кардіоваскулярними захворюваннями [3;4].

Приблизно у 30 % пацієнтів із ЦД констатовано діабетичну нефропатію (ДН) [5;6]. Важливу роль у розвитку та прогресуванні ДН відіграє нелікована чи недостатньо коригована гіперглікемія, що запускає низку метаболічних порушень: неферментативне глікозилювання білків та ліпідів, активацію поліолового шляху обміну глюкози, пряму глюкозотоксичність, пов'язану з активацією протеїнкінази С, яка сприяє проліферації клітин ендотелію капілярів та мезангіального матриксу клубочків і гіпертрофії останнього, що, у свою чергу, призводить до порушень внутрішньониркової гемодинаміки, підвищення гідростатичного тиску в капілярах клубочків та гіперфільтрації [7]. Внутрішньоклубочкова гіпертензія характеризується підвищеним тиском крові в капілярах ниркових клубочків і вважається основною причиною розвитку ДН [8]. Збільшення внутрішньогломерулярного тиску є причиною ураження ниркового фільтру з виникненням альбумінурії і, надалі, протеїнурії з подальшим розвитком гломерулосклерозу і хронічної ниркової недостатності [9].

Мікроальбумінурія являється маркером ризику розвитку серцево-судинних ускладнень

(ССУ) як у пацієнтів із ЦД 2 типу [10] так і у осіб без нього [11]. Вона є наслідком підвищеної втрати альбуміну з плазми крові через ендотелій ниркових судин. Оскільки нирки є органом з найвищою концентрацією артеріол в організмі, системне ураження ендотелію виявляється феноменом альбумінурії [12].

Визначення співвідношення альбуміну до креатиніну у сечі являється більш точним, хоча і дорожчим, методом ніж визначення однієї лише альбумінурії, бо рівень виділеного із сечею креатиніну залежить від віку, статі, індексу маси тіла [13].

У пацієнтів із ЦД 2 типу підвищений рівень глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c) асоціюється із більшим ризиком виникнення ССУ [14;15]. HbA1c накопичується у базальних мембранах капілярів ниркових клубочків [16].

Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи являються препаратами вибору у пацієнтів із ЦД, так як вони знижують не лише АТ, а й екскрецію альбуміну, тобто мають нефропротекторну дію [17]. Суттєвих відмінностей щодо ренопротекторного ефекту між інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та блокаторами рецепторів до ангіотензину (БРА) виявлено не було [18]. Телмисартан є одним із представників БРА, який виводиться позанирковим шляхом. Тому саме його необхідно призначати при прогресуванні ДН, що супроводжується зниженням ШКФ. Окрім того, він є помірним агоністом гамма-піпіарових рецепторів (PPAR $\gamma$ ) [19;20;21] і доцільний для призначення хворим із АГ, які перенесли ГПМК, зважаючи на нейропротекторну дію [22].

**Матеріали і методи.** У нашому дослідженні обстежено 175 осіб. Основну (І) групу склали 100 пацієнтів із ЦД 2 типу та АГ III стадії, групу

порівняння (II) - 50 осіб із АГ III стадії. У групу контролю (III) ввійшли 25 добровольців, які проходили профілактичні медичні огляди і були визнані умовно здоровими.

Пацієнти знаходилися на лікуванні у неврологічному, кардіологічному та терапевтичному відділенні Сумської міської клінічної лікарні №1 протягом 2015-2016 років.

Діагноз ЦД було встановлено, якщо пацієнти мали глікемію натще  $6,1$  ммоль/л і більше (за умови попереднього голодування не менше 8-12 годин) або випадково  $11$  ммоль/л (за наявності клінічних симптомів захворювання). Для підтвердження результатів аналізу було повторено 2-3 рази в інші дні. Було проведено також тест толерантності до глюкози. Діагноз ЦД було підтверджено, якщо через 2 години після навантаження глюкозою ( $75$  г), концентрація глюкози у цільній капілярній крові була більшою за  $11,1$  ммоль/л. (ВООЗ, 1999).

Ступінь АГ було визначено відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології 2007 р. Згідно з цією класифікацією, артеріальною гіпертензією є підвищення систолічного артеріального тиску (АТ) до  $140$  мм рт. ст. і вище або діастолічного АТ до  $90$  мм рт. ст. і вище, якщо таке підвищення є стабільним, тобто підтверджується при повторних вимірюваннях АТ (не менш ніж 2–3 рази у різні дні протягом 4 тижнів).

Тривалість ЦД 2 типу становила ( $9,57 \pm 0,73$ ) роки. Тривалість АГ у пацієнтів I групи складала ( $4,58 \pm 0,34$ ) роки, II – ( $12,86 \pm 1,12$ ) років;  $t = 7,07$ ,  $p < 0,001$ .

Систолічний АТ у пацієнтів I, II, III групи до лікування склав відповідно ( $153,5 \pm 1,8$ ) мм.рт.ст., ( $145,76 \pm 2,7$ ) мм.рт.ст.,  $t = 2,39$ ,  $p < 0,05$ , ( $120,8 \pm 13,7$ ) мм.рт.ст.,  $t = 2,37$ ,  $p < 0,05$ .

Діастолічний АТ у пацієнтів I, II, III групи до лікування склав відповідно ( $101,84 \pm 0,49$ ) мм рт.ст., ( $100,6 \pm 0,06$ ) мм рт.ст.,  $t = 2,51$ ,  $p < 0,05$ , ( $82,8 \pm 7,8$ ) мм рт.ст.,  $t = 2,44$ ,  $p < 0,05$ .

У пацієнтів із ЦД 2 типу та АГ в анамнезі ІМ було констатовано у 53 (53 %), ГПМК – у 26 (26 %), ТІА – у 16 (16 %), ІМ та ГПМК – у 5 (5 %) осіб. Серед осіб II групи ІМ перенесли 10 (20 %), ГПМК – 7 (14 %), ТІА – 33 (66 %) пацієнтів. З того часу, як відбулися ці ускладнення у хворих I та II групи пройшло ( $4,97 \pm 0,57$ ) років та ( $10,3 \pm 1,2$ ) років,  $t = 2,01$ ,  $p < 0,05$  відповідно.

Серед пацієнтів I групи чоловіки склали 53 %, жінки – 47 %, серед осіб II – 46 % та 54 % відповідно.

Нормоальбумінурію було констатовано, якщо рівень виділено із сечею білка у разовій ранковій порції сечі був меншим за  $20$  мг/л, мікроальбумінурію – більшим за  $20$  мг/л, але меншим за  $200$  мг/л, макроальбумінурію – вищим за  $200$  мг/л.

Із метою порівняння нефропротекторних властивостей ІАПФ та БРА, хворих основної групи було поділено на дві підгрупи по 50 осіб у кожній. Пацієнти I підгрупи приймали телмісартан ( $40$ – $80$  мг 1 раз на добу), II – лізиноприл ( $10$ – $20$  мг 1 раз на добу). Доза препарату залежала від рівня АТ. Хворим обох підгруп було призначено також аторвастатин, метформін, бісопролол, гідрохлортiazид, за потреби – інсулінотерапію.

Рівень HbA1c визначався за допомогою біохімічного методу.

Визначення альбумінурії в одноразовій ранковій порції сечі було проведено імуноферментним методом на напівавтоматичному аналізаторі BA-88 (Китай).

Отримані дані було оброблено методом варіаційної статистики за допомогою програм Microsoft Excel 2013 із використанням критерію Стюдента ( $t$ ). Розраховували значення середнього арифметичного ( $M$ ), похибки середнього арифметичного ( $m$ ), достовірності різниці між показниками ( $p$ ), критерію кореляції Пірсона ( $r$ ).

**Результати та їх обговорення.** Рівень HbA1c у пацієнтів I, II, III групи складає відповідно ( $8,49 \pm 0,14$ ) %, ( $6,2 \pm 0,97$ ) %,  $t = 2,33$ ,  $p < 0,05$ , ( $5,9 \pm 1,3$ ) %,  $t = 1,98$ ,  $p < 0,05$ , виділеного із сечею альбуміну, визначеного в разовій ранковій порції сечі дорівнює ( $35,78 \pm 5,69$ ) мг/л, ( $10,12 \pm 8,8$ ) мг/л,  $t = 2,45$ ,  $p < 0,05$ ; ( $5,34 \pm 5,8$ ) мг/л,  $t = 3,75$ ,  $p < 0,001$ ; співвідношення альбуміну до креатиніну – ( $48,3 \pm 9,28$ ) мг/г, ( $13,54 \pm 10,8$ ) мг/г,  $t = 2,44$ ,  $p < 0,05$ , ( $6,85 \pm 1,7$ ) мг/г,  $t = 4,39$ ,  $p < 0,001$ ; ШКФ – ( $72,78 \pm 5,97$ ) мл/хв., ( $95,4 \pm 7,94$ ) мл/хв.,  $t = 2,27$ ,  $p < 0,05$ ; ( $98,6 \pm 8,5$ ) мл/хв.,  $t = 2,18$ ,  $p < 0,05$  (табл. 1).

Таким чином, порушення функції нирок при ЦД асоціюється із вищим рівнем HbA1c, альбуміну, виділеного із сечею, співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі, нижчою ШКФ.

Таблиця 1 – Маркери нефропатії у обстежених осіб

| Показник                 | I група      | II група      | III група     |
|--------------------------|--------------|---------------|---------------|
| HbA1c, %                 | 8,49 ± 0,14  | 6,2 ± 0,97*   | 5,9 ± 1,3*    |
| Альбумінурія, мг/л       | 35,78 ± 5,69 | 10,12 ± 8,8*  | 5,34 ± 5,8*** |
| Альбумін/креатинін, мг/г | 48,3 ± 9,28  | 13,54 ± 10,8* | 6,85 ± 1,7*** |
| ШКФ, мл/хв               | 72,78 ± 5,97 | 95,4 ± 7,94*  | 98,6 ± 8,5*   |

Примітка: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$

У пацієнтів із ЦД 2 типу та АГ нормоальбумінурія констатується у 9 (9 %), мікроальбумінурія – у 85 (85 %), макроальбумінурія – у 6 (6 %) пацієнтів.

Рівень систолічного АТ у пацієнтів із нормоальбумінурією складає – (143,4 ± 1,8) мм. рт. ст., мікроальбумінурією – (153,8 ± 4,3) мм. рт. ст.,

макроальбумінурією – (164,5 ± 4,9) мм. рт. ст.,  $t = 2,64$ ,  $p < 0,05$ . Рівень діастолічного АТ у цих пацієнтів складає відповідно – (96,7 ± 1,9) мм. рт. ст., (103,4 ± 1,71) мм. рт. ст.,  $t = 2,62$ ,  $p < 0,05$ ; (105,7 ± 3,75) мм. рт. ст.,  $t = 2,14$ ,  $p < 0,05$  (рис. 1).

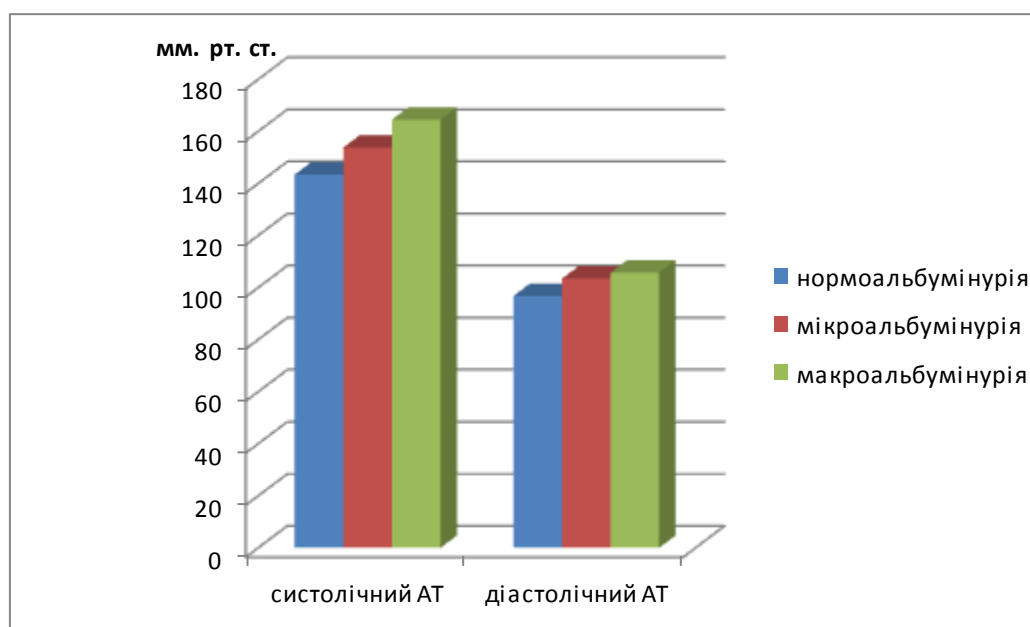


Рисунок 1 – Рівень артеріального тиску в залежності від альбумінурії у осіб із цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією

Встановлено позитивну слабку кореляційну залежність між ступінь альбумінурії і рівнем систолічного ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,01$ ) та діастолічного АТ ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,01$ ), що ще раз доводить патогенетичний взаємозв'язок між розвитком АГ та нирковою патологією. На думку деяких дослідників, рівень систолічного АТ є більшим у осіб із більшим рівнем альбумінурії, а при зниженні АТ менше за 140 мм.рт.ст. у пацієнтів із ЦД 2 типу знижується ризик виникнення альбумінурії [23].

У пацієнтів із нормоальбумінурією тривалість ЦД складає (2,47 ± 1,56) роки, із мікроальбумінурією – (11,4 ± 1,83) роки,  $t = 5,47$ ,  $p <$

0,001, із макроальбумінурією – (13,2 ± 3,2) роки,  $t = 2,17$ ,  $p < 0,05$ . Встановлено середньої сили позитивну кореляційну залежність між рівнем альбуміну, виділеного із сечею, та давністю ЦД 2 типу ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ). Це ще раз підтверджує, що альбумінурія є основним маркером ДН.

У осіб із нормоальбумінурією рівень HbA1c складає (6,8 ± 0,09) %, мікроальбумінурією – (8,2 ± 0,06) %,  $t = 2,31$ ,  $p < 0,05$ . макроальбумінурією – (9,7 ± 1,24) %,  $t = 2,33$ ,  $p < 0,05$  (рис. 3).

У пацієнтів із ЦД 2 типу та АГ констатовано середньої сили позитивну кореляційну за-

лежність між рівнем альбумінурії та HbA1c ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,001$ ). Іншими дослідниками також встановлено пряму пропорційну залежність між тривалістю ЦД 2 типу, альбумінурією та HbA1c, який є «золотим стандартом» компенсації ЦД [24].

У 94 пацієнтів (94,0 %) рівень білку, виділеного з сечею, визначеного після вимірювання альбумінурії та співвідношення альбуміну до креатиніну, співпав, а у 6 (6,0 %) – відрізнявся. У цих шести пацієнтів було більшим співвідношення альбуміну до креатиніну, а меншим – рівень альбумінурії.

Таким чином, визначення співвідношення альбуміну до креатиніну в одноразовій ранковій порції сечі є більш точним методом, ніж визначення однієї лише альбумінурії. У середньому із сечею виводиться 1,0 г креатиніну за добу. Якщо у знаменнику стоїть одиниця, то значення співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі буде дорівнювати показнику альбу-

мінурії. Але рівень виділеного із сечею креатиніну залежить від віку, статі, індексу маси тіла. Жінки, особи похилого та старечого віку, пацієнти із зниженою масою м'язової тканини мають схильність до зменшення виділення креатиніну із сечею. Якщо ж рівень креатиніну у сечі, який стоїть у знаменнику, є меншим, то співвідношення альбуміну до креатиніну у сечі збільшується, що свідчить про зростання вираженості ДН [25].

Через 6 місяців лікування телмісартаном та лізиноприлом пацієнтів із ЦД 2 типу проведено повторне визначення рівня HbA1c та альбумінурії. Встановлено, що в осіб, які приймали телмісартан, рівень альбумінурії знизився із  $(39,9 \pm 0,08)$  мг/л до  $(37,1 \pm 1,3)$  мг/л,  $t = 2,15$ ,  $p < 0,05$ , тобто на 7 %. У пацієнтів, які приймали лізиноприл, рівень альбуміну, виділеного із сечею, знизився із  $(34,8 \pm 0,9)$  мг/л до  $(32,5 \pm 0,02)$  мг/л,  $t = 2,55$ ,  $p < 0,05$ , тобто на 6,5 % (рис. 2).

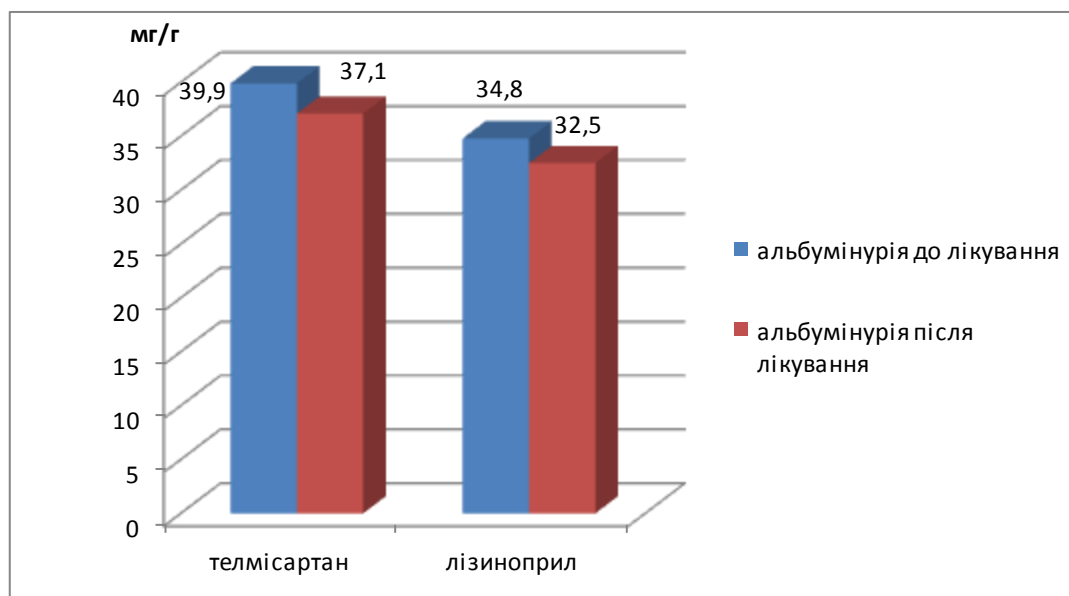


Рисунок 2 – Динаміка альбумінурії під впливом лікування у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією

У хворих, які приймали телмісартан рівень HbA1c знизився із  $(8,8 \pm 0,18)$  % до  $(8,32 \pm 0,04)$  %,  $t = 2,6$ ,  $p < 0,05$  на 5,39 %. Під впливом лікування лізиноприлом рівень HbA1c знизився із  $(8,35 \pm 0,05)$  % до  $(8,1 \pm 0,08)$  %,  $t = 2,64$ ,  $p < 0,01$ , тобто на 3 % (рис. 3).

Таким чином, доцільно використовувати телмісартан з метою ренопротекції у пацієнтів із ЦД 2 типу та АГ III стадії, так як під впливом лікування цим БРА відбувається зменшення рівня альбумінурії та HbA1c.

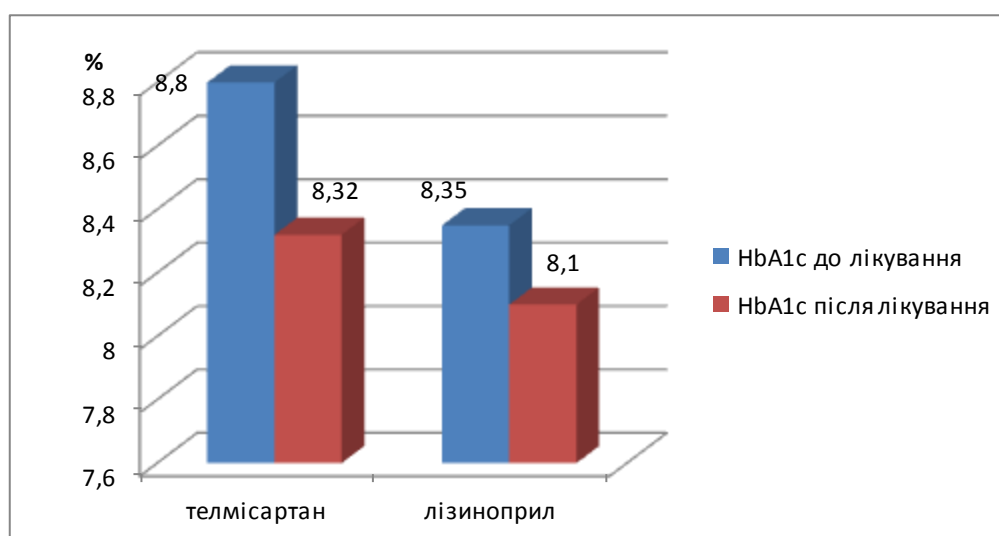


Рисунок 3 – Динаміка HbA1c під впливом лікування у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією III стадії

### Висновки

1. У осіб із ЦД 2 типу та АГ III стадії доцільним є визначення альбумінурії та HbA1c, так як вони є не лише показниками функції нирок, а й факторами ризику розвитку ССУ у цих пацієнтів.

2. Рівень альбумінурії позитивно корелює із рівнем HbA1c ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,001$ ), систолічного ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,01$ ), діастолічного АТ ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,01$ ), давністю ЦД 2 типу ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ), що є свідченням вагомої ролі АГ, ступеню компенсації вуглеводного обміну у розвитку

та прогресуванні ДН.

3. Рекомендовано визначати співвідношення альбуміну до креатиніну у разовій порції сечі у пацієнтів із ЦД 2 типу та АГ, так як цей метод є більш точним, ніж підрахунок однієї лише альбумінурії, зважаючи на залежність рівня креатиніну у сечі від індексу маси тіла, віку, статі.

4. Телмісартан не поступається лізиноприлу за нефропротекторною дією і є доцільним для корекції ДН при коморбідній патології.

### References (список літератури)

1. Chan M. Global report of diabetes. *World Health Organization Library*. 2016; 4-88.
2. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *New England Journal of Medicine*. 2013;368:1613–1624.
3. Pai JK, Cahill LE, Hu FB, Rexrode KM, Manson JE et al. Hemoglobin A1c is associated with increased risk of incident coronary heart disease among apparently healthy, nondiabetic men and women. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2:1-6.
4. Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF et al. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2012;379:2243–2251.
5. Baharivand N, Zarghami N, Panahi F, Ghafari MY, Fard AM et al. Relationship between vitreous and serum vascular endothelial growth factor levels, control of diabetes and microalbuminuria in proliferative diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology*. 2012;6:185–191.
6. Kumar S, Aneja GK, Trivedi A, Atam V, Shankhwar SN et al. Correlation of Diabetic Nephropathy and HbA1C in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients of Western UP. *International Journal of Scientific and Research Publications*. 2014;4(12):1-4.
7. Yang O, Li Y, Kong J. The endothelium as a target for the treatment of Heart Failure. *Cell Biochemical Biophysics*. 2015;72:751–756.
8. Taslıpınar A, Yaman H, Yılmaz MI et al. The relationship between inflammation, endothelial dysfunction and proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigations*. 2011;71:606-612.

9. Yuzugulen J, Wood EG, Douthwaite JA, Villar IC, Patel NS. Characterization of Proendothelin-1 Derived Peptides Identifies a Co-secreted Modulator of ET-1 Vasoconstriction, and Provides Insights for Biomarker Measurements Current Views in the Regulation of Endothelial Function. *Circulation*. 2012; 21(126):4000–4042.
10. Wu HY, Huang JW, Peng YS, Hung KY, Wu KD et al. Microalbuminuria screening for detecting chronic kidney disease in the general population. *Renal Failure*. 2013;35(5):607-614.
11. Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LN, Walker WH, Skupien J et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. *J American Society of Nephrology*. 2012; 23(3):516-524.
12. Sandoo A. The association between functional and morphological assessments of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Research Therapy*. 2013;15:107.
13. Ismail-Beigi F, Craven TE, O'Connor PJ. Intensive blood pressure and glycemic control does not produce an additive benefit on microvascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Kidney International Supplements*. 2012;81(6):586-594.
14. Fillipon L, Kitkungvan D, Dani SS, Downey BC. The relationship between glycosylated hemoglobin and myocardial perfusion imaging // *Clinical Cardiology*. – 2012. – Vol. 35. – P. 565–569.
15. Silbernagel G, Rosinger S, Grammer TB, Kleber ME, Winkelmann BR. Duration of type 2 diabetes strongly predicts all-cause and cardiovascular mortality in people referred for coronary angiography. *Atherosclerosis*. 2012;221:551–557.
16. Sun YM, Su Y, Li J et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;433(4):359-361.
17. Hellemons ME, Persson F, Bakker SJ, Rossing P, Parving HH et al. Initial Angiotensin Receptor Blockade-Induced Decrease in Albuminuria Is Associated With Long-Term Renal Outcome in Type 2 Diabetic Patients With Microalbuminuria. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2078-2083.
18. Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C et al. Renoprotective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*. 2012;55(3):566-78.
19. Chen YC, Wu JS, Tsai HD, Huang CY, Chen JJ et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) and neurodegenerative disorders. *Molecular Neurobiology*. 2012;46:114–124.
20. Min LJ, Mogi M, Shudou M, Jing F, Tsukuda K. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation with angiotensin II type 1 receptor blockade is pivotal for the prevention of blood-brain barrier impairment and cognitive decline in type 2 diabetic mice. *Hypertension*. 2012;59:1079–88.
21. Pang T, Sun L, Wang T, Jiang Z, Liao H et al. Telmisartan protects central neurons against nutrient deprivation-induced apoptosis in vitro through activation of PPARγ and the Akt/GSK-3β pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2014;35:727–737.
22. Pang T, Wang J, Benicky J, Sánchez-Lemus E, Saavedra JM et al. Telmisartan directly ameliorates the neuronal inflammatory response to IL-1β partly through the JNK/c-Jun and NADPH oxidase pathways. *Journal of Neuroinflammation*. 2012;9:102.
23. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*. 2015;313:603-615.
24. Naveen P, Kannan N, Vamseedhar A, Bhanu PG, Aravind KR et al. Evaluation of Glycated hemoglobin and Microalbuminuria as early risk markers of Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Biological and Medical Research*. 2012;3(2):1724-1726.
25. Ismail-Beigi F, Craven TE, O'Connor et al. Intensive blood pressure and glycemic control does not produce an additive benefit on microvascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Kidney International Supplements*. 2012;81(6):586-594.

(received 28.02.2017, published online 29.03.2017)

(одержано 28.02.2017, опубліковано 29.03.2017)



**Abstract**

**A. R. Vergun,**

**B. M. Paraschuk,**

**I. A. Makagonov,**

*Danylo Galytsky Lviv National  
Medical University, 69 Pekarska  
str, Lviv, Ukraine, 79010*

**INGROWN NAILS ASSOCIATED WITH MYCOSIS: VIEWS  
ON THE PROBLEM**

Prospectively examined for fifteen years 403 patients with ingrown nails affected by mycosis, aged 48 to 72 years, comprehensively treated in municipal offices 4 city hospital, clinical polyclinic №2 in Lviv using systemic antimycotic therapy, local therapy, including antifungal lacquer and surgical removal of the nail plate. At 115 people, aged 42–65 years (76 men and 39 women) diagnosed polyonychomycosis and trichofitall subungual hyperkeratosis with secondary ingrown nails – the main group. Other 276 patients constituted the control group. In patients with onychomycosis, especially in severe destructive forms subungual hyperkeratosis, noted large deterioration of microcirculation. Rheographic prevailed spastic type curves ( $P < 0.01$ ). Index open capillaries was reduced by 31 %. Patients in both groups mainly was amazed hallux left foot – in 188 people, at least – the right foot (in the other 133 patients), the presence of pathological ingrown nail plates hallux both feet and other fingers ascertained in 82 patients. Patients of the main group carried out a three-day adjuvant systemic fungicide therapy daily intake of 400 mg itraconazole, which continued for the next 4 days (first 2 postoperative days) as pulse therapy. A similar dose at weekly intervals was carried out following a five-day 2–3 cycle pulse. Surgical treatment was performed according to standard algorithm given pathological eponychial changes. In patients with primary advantage of providing low-impact methods of excision of the nail with access via onycholisation structure and wedge resection of the nail. When combined incarnation of onychomycosis and acute eponychial abscess, comply with disclosure abscess, excision of abnormal tissue eponychial hypergranulation and focal necrosis; removal of the nail plate, enlarged partial marginal matrixectomy in the ingrowth area. When combined with onychomycosis and nail incarnation acute eponychial abscess, performed an autopsy ulcer, excision of abnormal tissue eponychial hypergranulation and focal necrosis; removal of the nail plate, enlarged partial marginal matrixectomy in the ingrowth area. Other patients (control group) used a typical removal nail – operations such as Dupuytren's – complete removal of the nail plate under the guise of "classical" pulse therapy with itraconazole and terbinafine, in 45 cases this intervention combined with simultaneous excision of the modified cuticle and plastic – operations such as Bartlett (plastic local tissue) and Meleshevich. We have differentiated two types of destructive complicated onychomycosis associated with nail incarnation, in which the combined treatment of surgery used onychectomy. Arguing that the removal of the nail plate in patients with destructive onychomycosis with secondary incarnation nail advantageously carried out through onycholisation structure with simultaneous correction of pathological bed changes and cuticle, which in combination with antifungal treatment

provides positive dynamics of regenerative type cytologic picture and shorter healing onychectomy wounds 18 – 27 days to 12–25 days, with good early and long-term results. Type of transaction cytograms onychectomy wounds in the study group on the 10th day of the post-operative period is stated as the regenerative-inflammatory to 24.81 %, 75.19 % in the regenerator ( $p = 0.031$ ). In these embodiments the control group were respectively 53.12 % and 46,88 %. The advantage of regenerative option cytological picture shows the correct choice of treatment strategy and accelerate wound healing after removing nail in patients of the main group.

**Keywords:** Destructive onychomycosis, ingrown nail, antifungal therapy, removal of the nail plate.

Corresponding author: [plagi@mail@meta.ua](mailto:plagi@mail@meta.ua)

#### Резюме

А. Р. Вергун,

Б. М. Паращук,

І. О. Макагонов,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010

#### МІКОТИЧНО-АСОЦІЙОВАНІ ВРОСТАННЯ НІГТІВ: ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ

Проспективно обстежено за п'ятнадцятирічний період (2000–2015рр.) 403 пацієнти з ускладненим мікотичним ураженням, вросанням нігтів, віком від 48 до 72 років, комплексно пролікованих у відділеннях комунальної 4 міської лікарні, клінічної поліклініки №2 м. Львова із застосуванням системної антимікотичної терапії, місцевої терапії, зокрема антимікотичних лаків і хірургічних методів видалення нігтьових пластин. У 115 осіб, віком 42–65 років: 76 чоловіків та 39 жінок нами діагностовано поліоніхомікоз і трихофітійний піднігтьовий гіперкератоз з вторинним врослим нігтем, – основна група. Інші 276 хворих становили групу контролю. У хворих основної групи здійснювали трьохденну доопераційну ад'ювантну системну антимікотичну терапію щоденним прийомом 400 мг ітраконазолу, яку продовжували на наступні 4 дні у якості пульс-терапії. З аналогічним дозуванням з тижневими перервами проводили наступні 2–3 п'ятиденні пульс-цикли. Оперативне лікування проводили згідно зі стандартним алгоритмом з урахуванням патологічних змін епоніхеального валика. У хворих основної групи перевагу надавали малотравматичним методам ексцизії нігтя з доступом через оніхолізовані структури та крайовій резекції нігтя. Іншим хворим (контрольна група) застосовано типові видалення нігтів – операції типу Дюпюїтрена – повне видалення нігтьової пластинки під прикриттям «класичної» пульс-терапії ітраконазолом або тербінафіном. Нами було диференційовано два типи деструктивного ускладненого оніхомікозу, асоційованого з інкарнацією нігтя, у комплексному лікуванні яких застосовуються хірургічні втручання. Стверджено, що видалення нігтьових пластин у хворих на деструктивний оніхомікоз з вторинною інкарнацією нігтя доцільно проводити через оніхолізовані структури з одномоментною корекцією патологічних змін ложа й епоніхія, що у поєднанні з антимікотичним лікуванням забезпечує позитивну динаміку регенераторного типу цитологічної картини та скорочення термінів загоєння оніхомікозних ран з 18–27 днів до 12–25 днів при добрих ранніх і віддалених результатах.

**Ключові слова:** деструктивний оніхомікоз, врослий ніготь, антимікотична терапія, видалення нігтьової пластини.

**Резюме****А. Р. Вергун,****Б. М. Паращук,****І. А. Макагонов,***Львовський національний медичний університет імені Данила Галицького, ул. Пекарська, 69, Львов, Україна, 79010***МИКОТИЧЕСКИ-АССОЦИИРОВАННОЕ ВРАСТАНИЕ НОГТЕЙ: ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ**

Проспективно обследовано за пятнадцатилетний период (2000–2015 гг) 403 пациента с врастанием ногтей, пораженных микозом, в возрасте от 48 до 72 лет, комплексно пролеченных в отделениях коммунальной 4 городской больницы, клинической поликлиники №2 г. Львова с применением системной антимикотической терапии, местной терапии, противогрибковых лаков и удалением ногтевых пластин хирургическим методом. У 115 человек в возрасте 42–65 лет (76 мужчин и 39 женщин) диагностирован полионихомикоз и трихофитийный подногтевой гиперкератоз с вторичным врастанием ногтя – основная группа. Другие 276 больных составили группу контроля. У больных основной группы осуществляли трехдневную дооперационную адьювантную системную противогрибковую терапию ежедневным приемом 400 мг итраконазола, которую продолжали следующие 4 дня в качестве пульс-терапии. С аналогичной дозировкой с недельными перерывами проводили следующие 2–3 пятидневные пульс-цикла. Оперативное лечение осуществляли согласно стандартному алгоритму с учетом патологических изменений эпонихеального валика. У больных основной группы предпочтение отдавали малотравматическим методам эксцизии ногтя с доступом через онихолизированные структуры и краевой резекции ногтя. Другим больным (контрольная группа) применено типичное удаление ногтей – операция типа Дюпюитрена, – полное удаление ногтевой пластинки под прикрытием «классической» пульс-терапии итраконазолом или тербинафином. Нами было дифференцировано два типа деструктивного осложненного онихомикоза, ассоциированного с инкарнацией ногтя, в комплексном лечении которых применяются хирургические вмешательства. Установлено, что удаление ногтевых пластин у больных деструктивным онихомикозом с вторичной инкарнацией ногтя целесообразно проводить через онихолизированные структуры с одномоментной коррекцией патологических изменений ложа и эпонихия, что в сочетании с антимикотическим лечением обеспечивает положительную динамику регенераторного типа цитологической картины и сокращение сроков заживления онихоэктомических ран с 18–27 дней до 12–25 дней при хороших ранних и отдаленных результатах.

**Ключевые слова:** деструктивный онихомикоз, врастание ногтя, противогрибковая терапия, удаление ногтевой пластины.

**Автор, відповідальний за листування:** [plagiamail@meta.ua](mailto:plagiamail@meta.ua)

**Вступ**

Актуальність проблеми врастання нігтя (оніхокриптозу, інкарнації нігтя) в ургентній амбулаторній гнійній хірургії зумовлена зростанням частоти його виникнення, хронічним перебігом, нерідкими ранніми і пізніми післяопераційними рецидивами; особливо насторожує збільшення кількості ускладнень [2, 4, 6]. На відміну від гострих гнійних захворювань з досить добре

дослідженою етіологією, патогенезом та морфогенезом і розпрацьованою тактикою лікування, врастаний ніготь (ВН) розглядається як поліетіологічна хронічна хвороба [4, 6, 9, 17], патогенетично недостатньо вивчена й обґрунтована [9, 17, 18], лікування якої у значному відсотку випадків, що стосується рецидивів, становить значні труднощі [8–11]. У сучасній літературі відсутні чіткі дані про поширеність цієї патології,

недостатньо серйозних соціологічних і спеціальних медичних досліджень, присвячених вивченню частоти і поширеності виникнення вросання нігтя, асоційованого з оніхомікозом [7, 9, 17, 18]. Аналіз методів лікування оніхокриптозу за останні півтора століття [2, 6, 9] свідчить про те, що у літературі існують неоднозначні суперечливі дані, що стосуються причин інкарнації, його рецидивування та виникнення ускладнень. Вимагають додаткового вивчення фактори, що впливають на виникнення і прогресування вросання [4, 6, 7, 9, 18], а також рецидиву хвороби після хірургічного лікування [4, 10, 14, 21, 22]. Поліетіологічний характер ВН визначає факт, що велика кількість способів і схем лікування скеровані на усунення не причини, а наслідків [20–22]. Це визначає хаотичність і емпіризм ряду існуючих підходів до обґрунтування схем лікування, які можуть бути в окремих випадках приречені на невдачу.

Захворювання характеризується патологічним вросанням нігтьової пластини у білянігтьовий (епоніхеальний) валик з його гіпертрофією, гіперемією і набряком [14–17]. Як відомо, для ВН характерна хронічна патологічна компресія краєм нігтьової пластини білянігтьового (епоніхеального) валика та розвиток у ньому хронічного запалення, що характеризується гіпертрофією, гіперемією та набряком епоніхеального валика [6–9, 16]. У таких хворих також виявляють оніхорексис і патологічну ламкість нігтів, що також є сприяючими чинниками щодо проникнення грибків роду трихофітон, а також щодо прогресування оніходеструкції, мікстинфекції бактерійною флорою [10–13].

Дерматофіти, що спричиняють оніхомікоз, інфікуючи матрикс, призводять до дистрофічних змін нігтя, викликаючи повільне його руйнування [1, 5, 12, 13]. Піднігтьовий гіперкератоз характеризується наявністю патологічного надлишкового «ороговіння» нігтя; нігтьова пластина потовщена, деформована, росте поверх буруватих патологічних мікотичних гіперкератотічних крихких нашарувань на нігтьовому ложі, нерідко формується дерматофітома (рис. 1) – патологічний псевдопухлинний утвір дистальної третини нігтьового ложа – конгломерат епітелізованих гіперкератотічних мас, які компресують ніготь [12, 13], що є провідною патогенетичною ланкою вторинного ВН [17, 18] і має вплив на лікувальну тактику [7]. Вільні бокові краї нігтя «врізаються» внаслідок припіднімання дерматофітомою центральної части-

ни, компресуючи епоніхеальні тканини, що детермінує вторинну двобічну інкарнацію, призводить до “стискання” частини матрикса, – ще більше посилює його деформацію [4–7], – замикається “порочне коло” формуванням вогнищевих некрозів і гіпергрануляцій [2, 4]. З ускладнень найчастіше констатують наявність хронічного запалення епоніхеального валика з утворенням зон коліквацийного некрозу, розростанням гіпергрануляцій, можливий розвиток гострого епоніхеального абсцесу [9–11].



Рисунок 1– Дерматофітома товщиною 1,3 см у хворого М., 65 років, операційний матеріал (хірург – доцент Вергун А.Р.)

Хірургічне видалення нігтьової пластини елімінує уражений ніготь, піднігтьовий гіперкератоз і кістозні порожнини у матриксі нігтя (рис. 2) [4, 12, 18], проте ранова поверхня заживає тривало, а також існує ризик реінфікування нігтьового ложа [9, 13, 20–22]. Для добрих результатів лікування необхідне поєднання хірургічної санації й антимікотичної терапії [4, 12]. Складність патогенезу та морфогенезу вторинних ВН, асоційованих з деструктивним оніхомікозом (ДО) стопи, детермінують необхідність пошуку оптимальних способів і схем комплексного лікування.

**Мета роботи.** З’ясувати клінічні особливості й оптимізувати лікування хворих з деструктивним оніхомікозом і вторинним врослим нігтем.

**Матеріали і методи.** Проспективно обстежено за п’ятнадцятирічний період (2000–2015pp.) 403 пацієнти з ускладненим мікотичним ураженням, вросанням нігтів, віком від 48 до 72 років, комплексно пролікованих у відділеннях комунальної 4 міської лікарні, клінічної

поліклініки №2 м. Львова із застосуванням системної антимікотичної терапії, місцевої терапії, зокрема антимікотичних лаків і хірургічних методів видалення нігтьових пластин. У 115 осіб, віком 42–65 років: 76 чоловіків та 39 жінок нами діагностовано поліоніхомікоз і трихофітійний піднігтьовий гіперкератоз з вторинним ВН, – основна група. Наявність фонових ендокринних патологій стверджено у 53 хворих. Інші 276 хворих становили групу контролю. Вростання нігтьової пластинки у цих пацієнтів носило вторинний характер і виявлялося як віддалене ускладнення оніхомікозу, зокрема – гіперкератозу, як компресійного чинника [2, 6, 12, 18]. Хворим основної та контрольної груп проведено комплексне обстеження, включаючи реовазографічне дослідження. Лікування проводили з урахуванням патологічних змін епоніхеального валика згідно рекомендацій поєднання хірургічних втручань та антимікотичної терапії [7, 12, 17].



Рисунок 2 – Піднігтьовий гіперкератоз у хворого Б, 65 років з формуванням псевдопухлинного утвору (дерматофітоми, трихофітоми) на нігтьовому ложі, його деструкцією і вторинною двобічною інкарнацією нігтя

У схему комплексної терапії було також включено корекцію глікемії (у хворих на цукровий діабет), адекватну системну антимікотичну терапію, лікування коморбідної й фонових патологій (антигіпертензивну терапію, судиннорозширювальні препарати тощо) згідно стандартних рекомендацій [2, 6, 9, 12, 13]. Ефективність результатів лікування оцінювалась за даними гістологічного дослідження уражених тканин, зміни динаміки цитологічної картини мазків-відбитків операційних ран, міко- і бактеріологічного дослідження. Статистична обробка здійс-

нювалась методом варіаційної статистики за t-критерієм. Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У всіх досліджених хворих діагностовано трихофітійний піднігтьовий гіперкератоз з вростанням мікотично зміненого нігтя у епоніхій галлюкса (рис. 2). До деструктивних і ускладнених форм оніхомікозу нами було віднесено піднігтьовий гіперкератоз з оніхолізом, з формуванням піднігтьового панарицію та ВН, а також гнійну мікотичну пароніхію.

При графічній візуалізації динаміки зміни частоти клінічних спостережень найчастіших нозологічних форм – ВН і піднігтьового гіперкератозу (рис. 3) нами констатовано графічне накладання у вікових групах 50–70 років. У цих пацієнтів було діагностовано виражені ускладнені мікотичні зміни нігтя з гіперкератоїдними масами та дерматофітомою, що детермінувало його деформацію і супроводжувалося вростанням країв нігтя у епоніхеальні валики. У цих же субвибірках було констатовано зростання частоти ускладнених та поєднаних оніхеальних уражень.

У хворих обох груп переважно уражався галлюкс лівої стопи – у 188 осіб, рідше – правої стопи (у інших 133 хворих), наявність патологічного вростання нігтьових пластин галлюксів обох стоп й інших пальців констатовано у 82 пацієнтів. Нами конкретизовано клінічні варіанти ВН (моноуражень; ускладнених, комбінованих і поєднаних мікотично-асоційованих процесів і рецидивів), прооперовані стаціонарно й амбулаторно; досліджено морфологічні зміни; проаналізовано причини незадовільних результатів комплексного лікування хронічної патології для пошуку шляхів профілактики рецидивів. Захворювання характеризувалося помірно вираженим больовим синдромом. У 52 осіб констатовано оніхогрифоз як “термінальний” варіант гіперкератозу. Патологічні зміни нігтьової пластинки полягали в гіпертрофії й деформації нігтя, поверхневих патологічних нашаруваннях на нігтьовому ложі (бурого кольору з розпадом) і формуванні дерматофітоми у 343 хворих, множинних гнійних бактерійно-мікотичних вогнищ з абсцедуванням (у вигляді «бджолиних сот») – у 73 пацієнтів [7, 12, 17, 18]. У 45 клінічних спостереженнях нами констатовано специфічну симптоматику, – у хворих крім піднігтьового гіперкератозу була наявна центральна деструкція нігтьової пластини з захопленням у нек-

ротичний процес дерматофітоми та фрагменту нігтьового ложа (див. рис. 1, 2) [17, 19].

На периферичних реовазограмах у пацієнтів основної групи відзначали зниження пульсового кровонаповнення і підвищення тонуусу дрібних судин:  $PI - 0,6 \pm 0,02$  відн. одн.;  $t - 26,56 \pm 0,6 \%$ ;  $a - 19,8 \pm 1,4 \%$ ,  $V_{сер} - 0,33 \pm 0,02$  ом/с,  $d - 63,96 \pm 3,04 \%$ . Реографічні криві мали спастичний вигляд у 48,7 % спостережень, у 32,1 % — гіпотонічний і дистонічний у 19,2 %. У пацієнтів з оніхомікозом, особливо при тяжких де-

структивних формах піднігтьового гіперкератозу, відзначали більші погіршення мікроциркуляції:  $PI - 0,54 \pm 0,018$  відн. одн.;  $t - 23,5 \pm 0,36 \%$ ;  $a - 24,8 \pm 1,44 \%$ ;  $V_{сер} - 0,21 \pm 0,12$  ом/с;  $d - 70,5 \pm 3,23 \%$ . Переважав спастичний тип реографічних кривих ( $P < 0,01$ ). Індекс відкритих капілярів був знижений до 31 %. Загалом наявність ендокринної патології (метаболічного синдрому або цукрового діабету) збільшувала ( $P < 0,01$ ) тяжкість ураження мікросудинного русла.

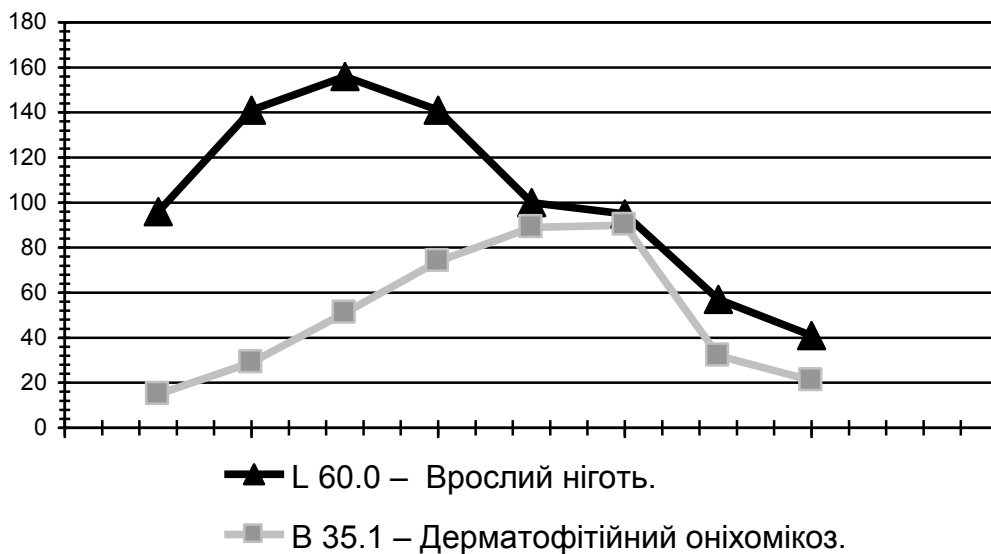


Рисунок 3— Хірургічна оніхопатологія: графічне зображення динаміки розподілу врослого нігтя та деструктивного дерматофітійного оніхомікозу

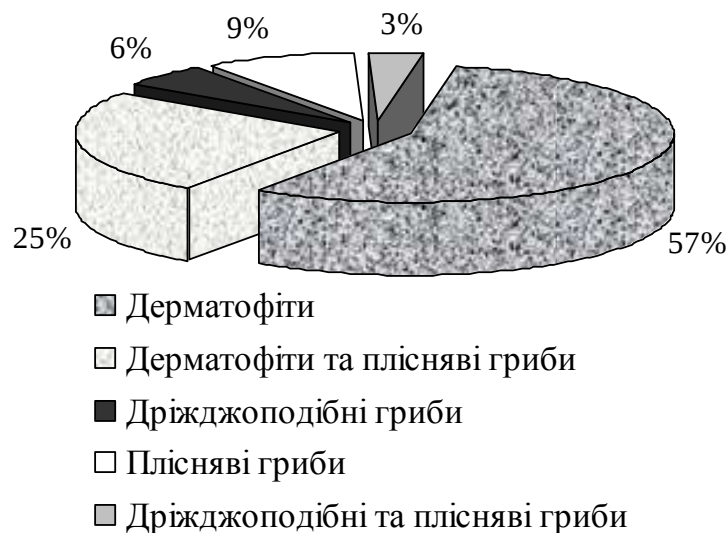


Рисунок 4 – Розподіл збудників оніхомікозу у субоніхеальному зішкрібі в хворих на врослий ніготь та оніхомікоз

Аналіз субоніхеального зішкрібу при оніхомікотичних ураженнях з вторинною інкарнацією нігтя (рис. 4) дозволив констатувати переважання дерматофітів (червоної трихофітії), у третині випадків – в асоціації з пліснявими та дріжджоподібними грибами. Формування гіперкератозу, узурування і деструкція центральної частини нігтя з вторинною інкарнацією його країв, – цей процес був типовим для 89,1 % трихофітних уражень [12, 13]. Випадки інкарнації нігтя були вивчені за такими ознаками: нозологічними формами уражень нігтів та їх клінічними варіантами; морфологічним типом оніходеструкції – на оніхокриптоз, піднігтьовий гіперкератоз, оніхогрифоз, дерматофітому; гнійно-некротичні та компресивні ураження; наявністю ускладнень; терміном настання оніходеструкції; застосованими методами лікування; наявністю ускладнень та методами їх корекції; якістю життя в післяопераційному періоді.

У хворих основної групи здійснювали трьохденну доопераційну ад'ювантну системну антимікотичну терапію щоденним прийомом 400 мг ітраконазолу [8], яку продовжували на на-

ступні 4 дні (перші 2 дні післяопераційного періоду) у якості пульс-терапії. З аналогічним дозуванням з тижневими перервами проводили наступні 2 п'ятиденні пульс-цикли [5, 12, 13]. Оперативне лікування проводили згідно зі стандартним алгоритмом з урахуванням патологічних змін епоніхеального валика. У хворих основної групи перевагу надавали малотравматичним методам ексцизії нігтя з доступом через оніхолізовані структури і резекції нігтя (РН) [7, 9, 17, 20–22]. При поєднанні ДО і ВН, ускладненого гострим епоніхеальним абсцесом, виконували розкриття гнійника, висічення патологічно змінених епоніхеальних тканин (ВПЗЕТ), – епоніхеальних гіпергрануляцій і вогнищевих некротів; оніхектомію (рис. 5), доповнене парціальною маргінальною матриксектомією в ділянці вrostання (ПММвДВ) [4–7, 17, 20]. Виконували ретроніхеальні розтини і блокоподібну епоніхектомію. Здійснювали видалення нігтьової пластини (ВНП) та парціальну маргінальну матриксектомію механічним висіченням і діатермокоагуляцією з подальшим вишкрібанням ложечкою Фолькмана [7, 9, 17].

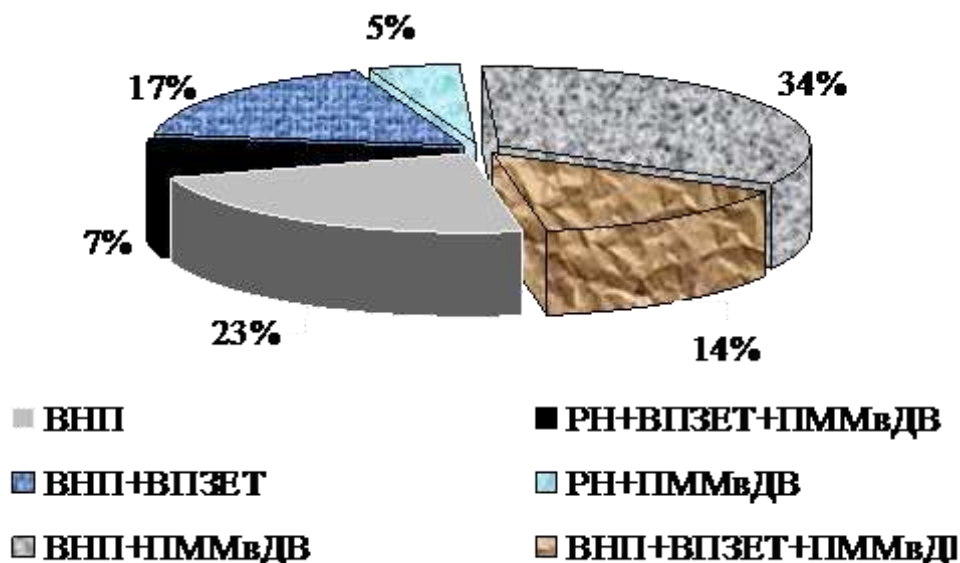


Рисунок 5– Випадки інкарнації нігтя у хворих на оніхомікоз (основна група): розподіл за варіантами оперативного лікування

Нами було диференційовано два типи деструктивного ускладненого оніхомікозу, асоційованого з інкарнацією нігтя, у комплексному лікуванні яких застосовуються хірургічні втручання.

І тип. Деструктивний оніхомікоз, ускладнений гострим гнійно-некротичним ураженням прилеглих тканин.

А. Піднігтьовий гіперкератоз, ускладнений дерматофітомою з розпадом та формуванням кісткового панариція дистальної фаланги.

В. Піднігтьовий гіперкератоз, ускладнений піднігтьовим панарицієм – субоніхеальним (субматриксним) абсцесом або асоційований з хронічною гнійною пароніхією.

С. Деструктивний оніхомікоз (піднігтьовий гіперкератоз або оніхогрифоз), ускладнений врослим нігтем.

II тип. Деструктивний оніхомікоз, ускладнений хронічним гнійно-некротичним ураженням прилеглих тканин.

А. Деструктивний оніхомікоз (піднігтьовий гіперкератоз або оніхогрифоз), ускладнений параоніхеальними гіпергрануляціями.

В. Деструктивний оніхомікоз (піднігтьовий гіперкератоз або оніхогрифоз), ускладнений вогнищевими некрозами або виразкуванням прилеглих тканин.

С. Деструктивний оніхомікоз (піднігтьовий гіперкератоз або оніхогрифоз), ускладнений формуванням псевдопухлинних патологічних утворів – дерматофітом.

Одномоментно видаляли дерматофітому й гіперкератоїдні нашарування на нігтьовому ложі [12, 15–18]. Росткову зону і матрикс нігтя дезінфікували розчином полівідон-йоду (бетадину). Клаптом шкірних покривів пучки пальця, пере-

міщеним у проксимальному напрямку, закривали дефект після ексцизії дерматофітоми [6, 7, 9, 12]. Для санації залишених патологічно змінених нігтьових пластин інтраопераційно застосовано аморолфіновмісний антимікотичний лак, який накладали через день протягом першого місяця лікування; два рази в тиждень – протягом другого місяця; а після цього – один раз в тиждень [1]. Видалення інших мікотично змінених нігтів виконували аналогічним чином окремими послідовними етапами під прикриттям окремих системних “пульсів” терапії ітраконазолом [12].

Іншим хворим (контрольна група) застосовано типове видалення нігтів – операції типу Дюпюїтрена (оніхектомія – повне видалення нігтьової пластинки) під прикриттям «класичної» пульс-терапії ітраконазолом або тербінафіном [1, 3, 5], у 45 з них ВНП поєднувалося з симультанним висіченням зміненого епоніхія і пластиною – операції типу Бартлетта (пластика місцевих тканин) і Мелешевица (рис. 6) [2, 6, 9].

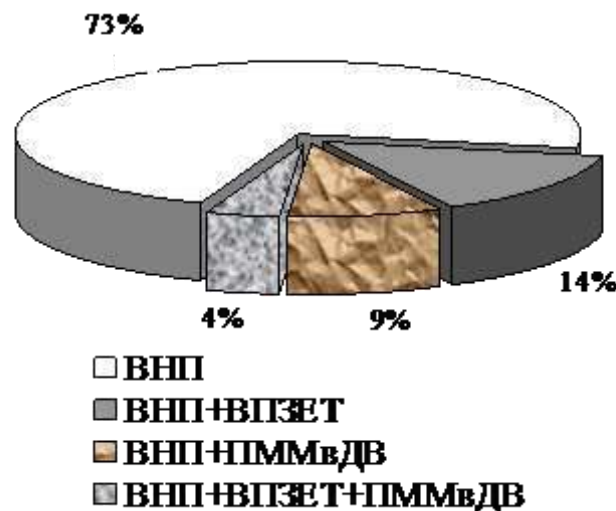


Рисунок 6 – Випадки оніхомікозу з інкарнацією нігтя: розподіл за варіантами хірургічного лікування у контрольній групі

Операційну рану промивали  $H_2O_2$  і розчином Бетадину, накладали антисептичну пов'язку. Перев'язки виконували через день. Також у післяопераційному періоді за показаннями призначали системну антимікотичну пульс-терапію [12, 13, 19] у кількості 2–3 п'ятиденних циклів. Проникнення гіфів патогенних грибів у навколонігтьові структури було підтверджено патогістологічно (рис. 7).

Методи хірургічного лікування деструктивного піднігтьового гіперкератозу з інкарнацією нігтя нами удосконалено шляхом зміни послідо-

вності виконання окремих етапів оперативного лікування, техніки видалення нігтьової пластини з урахуванням пато- та морфогенетичних властивостей деструктивного оніхомікозу [6–10]. Наявність вогнищ оніхолілізу і розпаду ділянок гіперкератозу, що призводить до відшарування частини нігтьової пластини, на нашу думку, обґрунтовує доцільність виконання малотравматичної оніхектомії через оніхолізовані структури [12] з одномоментним послідовним видаленням дерматофітоми, ділянок вrostання з епоніхеальними валиками [7, 17]. Застосована

нами схема комплексного лікування показана для лікування тяжких резистентних випадків дерматофітійного поліоніхомікозу з піднігтьовим гіперкератозом і вторинним оніхокриптозом.

Тип цитогам з операційних оніхоектомічних ран в основній групі на 10 день післяопераційного періоду стверджено як регенераторно-

запальний у 24,81 %, регенераторний у 75,19 % ( $p=0,031$ ), у контрольній групі ці варіанти становили відповідно 53,12 % та 46,88 %. Перевага регенераторного варіанту цитологічної картини свідчить про правильність вибору лікувальної тактики і прискорення загоєння ран після видалення нігтя у пацієнтів основної групи.

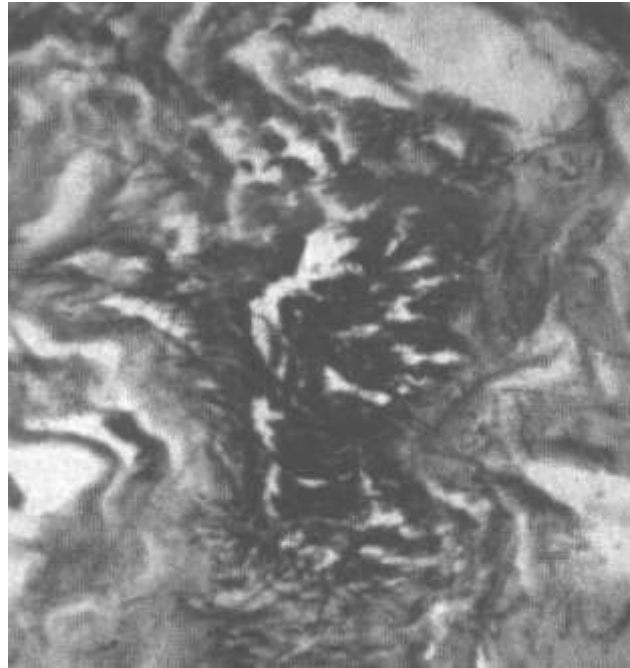


Рисунок 7 – Проникнення гіфів патогенних грибів у сполучнотканинні структури періоніхеальних тканин при оніхомікозі у хворого К-ко, 64 років. (Операційний матеріал, протокол патогістологічного дослідження № 291 / 2011)

Враховуючи стадії ранового процесу, у ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів основної групи виконували перев'язки з лініментом полівідону йоду, у пацієнтів контрольної групи – з йоддицирином і водорозчинними антибіотиковмісними мазями [7, 10]. При порівнянні результатів первинного комплексного лікування у пацієнтів основної й контрольної груп спостерігалася виражена різниця термінів загоєння оніхоектомічних ран. У хворих, яким застосовано доопераційну ад'ювантну системну антимікотичну терапію у до- та пульс-терапію ітраконазолом у післяопераційному періоді у поєднанні з оніхоектомією через оніхолізовані структури і застосуванням лініменту полівідону йоду терміни загоєння (кіркування) операційних ран становили 12–25 днів (середня тривалість

загоєння – 20 днів); у пацієнтів групи контролю ці показники становили відповідно 18–27 днів (середня тривалість загоєння – 23 дні), тобто терміни загоєння (кіркування) оніхоектомічних ран були меншими та наближалися до стандартних показників загоєння, згідно з даними літератури. Після хірургічних санацій призначали додаткову вкорочену протирецидивну антимікотичну терапію щоденним післясанаційним додатковим прийомом 200 мг ітраконазолу протягом місяця. Перев'язки виконували через день. Післяопераційний період перебігав без ускладнень [3, 13, 22, 23]. Після кіркування / епітелізації операційних ран місцево застосовували лінімент тербінафіну до повного відростання нігтя. Ранніх рецидивів та пізніх післяопераційних ускладнень стверджено не було.

## Висновки

1. Процеси деструкції нігтя у хворих на трихофітний оніхомікоз характеризуються вираженими морфологічними проявами піднігтьового гіперкератозу, що детермінує вторинне вrostання нігтя і приєднання інτερкурентної флори з виникненням хронічних гнійно-некротичних вогнищ.

2. Вибір оптимального методу оперативного лікування, обсягу основного етапу лікування залежить від патологічних змін епоніхеального валика і супутніх захворювань нігтя.

3. Видалення нігтьових пластин у хворих на деструктивний оніхомікоз з вторинною інкарнацією нігтя доцільно проводити через оніхолізовані структури з одномоментною ко-

рекцією патологічних змін ложа й епоніхія, що у поєднанні з антимікотичним лікуванням забезпечує позитивну динаміку регенераторного типу цитологічної картини та скорочення термінів загоєння оніхоектомічних ран з 18–27 днів до 12–25 днів при добрих ранніх і віддалених результатах.

4. Оперативне лікування оніхокриптозу у більшості випадків повинно не тільки елімінувати врослий субстрат шляхом резекції чи видалення нігтя, але також ліквідувати “субстрат для вrostання” (патологічно змінений епоніхеальний валик); з метою попередження рецидиву слід локально у ділянці вrostання видаляти матрикс нігтя.

## Перспективи подальших досліджень

Для підвищення ефективності лікування врослого нігтя, асоційованого з оніхомікозом, доцільними є пошук нових схем комплексного лікування, способів хірургічної корекції, розробка ефективних методів профілактики інфекційних ускладнень, оптимізація профілактики рецидивів захворювання, що становить перспективу для подальших досліджень.

## Відповідність етичним стандартам. Дослі-

дження пацієнтів проведені відповідно до положень Гельсінської декларації 1975 року, переглянутої та доповненої у 2002 році, директив Національного Комітету з етики наукових досліджень. Від усіх учасників одержано інформаційну згоду і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

## References (список літератури)

1. Baran R, Feuilhade M., Datry A. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region. *Br J Dermatol.* 2000; (142): 1177–1183.
2. Emelyanov Yu.F. O porazhenii nogtevyih plastinok [The defeat of the nail plate]. *Voenno-meditsinskiy zhurnal.* 1984; (3): 68–69.
3. Havu V., Heikkilä H., Kuokkanen K., Nuutinen M., Rantanen T., Saari S., Stubb S., Suhonen R., Turjanmaa K. A double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of terbinafine (Lamisil®) with fluconazole (Diflucan®) in the treatment of onychomycosis. *Br. J. Dermatol.* 2000; (142): 97–102.
4. Yang K.C, Li Y.T. Treatment of recurrent ingrown great toenail associated with granulation tissue by partial nail avulsion followed by matrixectomy with sharpulse carbon dioxide laser. *Dermatol. Surg.* 2002; 28(5): 419–421.
5. Yin Z., Xu J., Luo D. A metaanalysis comparing long term recurrences of toenail onychomycosis after successful treatment with terbinafine versus itraconazole. *J. Dermatol. Treat.* 2012; 23(6): 449–452.
6. Kochev, K.N. (ed). *Zabolevaniya i povrezhdeniya stop i ih lechenie* [Diseases and injuries of the foot and their treatment] Moskva: Medicina, 1953. 320 p.
7. Kotyk V.V., Verhun A. R. Onikhomikoz stopy: etiologichne ta patohenetychne obhruntuvannja dejakykh khirurgichnykh aspektiv kompleksnoho likuvannia [Onychomycosis of the foot: etiological and pathogenetic substantiation of some aspects of surgical aspects of complex treatment]. *Praktychna medytsyna.* 2005; 11(3): 27–33.
8. Lin Y.C, Su H.Y. A surgical approach to ingrown nail: partial matrixectomy using CO2 laser. *Dermatol Surg.* 2002; 28(7): 578–580.
9. Meleshevich A.V., Meleshevich M.V. (ed). *Hirurgicheskoe lechenie vrosshego nogtya (rukovodstvo dlya hirurgov)* [Surgical



- treatment of ingrown nail (guide for surgeons)] Grodno, 1993. 85 p.
10. Reyzelman A.M., Trombello K.A., Vayser D.J. et al. Are antibiotics necessary in the treatment of locally infected ingrown toenails? *Arch. Fam. Med.* 2000; 9 (9): 930–932.
  11. Sarifakioglu E., Sarifakioglu N. Crescent excision of the nail fold with partial nail avulsion does work with ingrown toenails. *Eur J Dermatol.* 2010; 20 (6): 822–823.
  12. Sergeev A.Yu. Novaya kontsepsiya patogeneza onihomikozov [The new concept of pathogenesis of onychomycosis]. *Vestn. dermatol.* 2001; (5): 8–11.
  13. Sergeev A. Yu, Sergeev Yu.V. Onihomikozy: na puti k resheniyu problemy [Onychomycosis: on the way to solving the problem]. *Consilium Medicum.* 2003; 5(3): 128–135.
  14. Serour F. Recurrent ingrown big toenails are efficiently treated by CO2 laser. *Dermatol Surg.* 2002; 28(6): 509–512.
  15. Tkachenko G.K. Lechenie vrosshego nogtya [Treatment of ingrown nail]. *Zdravooohranenie Kazahstana.* 1981; (11): 58–59.
  16. Vaccari S., Dika E., Balestri R. Partial excision of matrix and phenolic ablation for the treatment of ingrowing toenail: a 36-month follow-up of 197 treated patients. *Dermatol Surg.* 2010; 36 (8): 1288–1293.
  17. Verhun A. R. Polietiologichni pojednani urazhennia nihtja: analiz klinichnykh sposterezhenj ta osoblyvostej ambulatornoho khirurhichnoho likuvannja [Polyetiolog-ical connected nail pathology: clinical observations and analysis features ambulatory surgical treatment]. *Acta Medica Leopoliensia.* 2005; 11(1): 64–66.
  18. Verhun A. R., Kotyk V.V. Zastosuvannja serratsiopeptydazy v kompleksnomu likuvanni khvorykh na trykhofitiinyj pidnihtjovyy hiperkeratoz, uskladnenyj vroslym nihtem [Application of serratiopeptidase in complex treatment of patients with trichofitial subungual hyperkeratosis complicated ingrown nails]. *Shpytalna khirurhiia.* 2006; (2): 36–39.
  19. Weaver T, Jespersen D. Multiple onychocryptosis following treatment of onychomycosis with oral terbinafine. *Cutis.* 2000; (66): 211–212.
  20. Wollina U. Modified Emmet's operation for ingrown nails using the Er: YAG laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2004; (6): 38–40.
  21. Yang K.C, Li Y.T. Treatment of recurrent ingrown great toenail associated with granulation tissue by partial nail avulsion followed by matricectomy with sharpulse carbon dioxide laser. *Dermatol Surg.* 2012; 28(5): 419–421.
  22. Zuber T.J. Ingrown toenail removal. *Am Fam Physician.* 2002; 65(12): 2547–2552.

(received 27.02.2017, published online 29.03.2017)

(одержано 27.02.2017, опубліковано 29.03.2017)



**Abstract**

**E. G. Bulich,**

**I. V. Muravov,**

*European Socio-Technical University, 13/21 Vodna St., Radom, Poland, 26-600*

**THE PHENOMENON OF INHIBITED MORTALITY WITHIN INCREASED PREVALENCE OF CORONARY HEART DISEASE**

**Introduction.** Incidence of the disease is not always reflected his danger. This provision applies to most diseases and especially coronary heart disease. In the pathogenesis of this disease, there are two mechanisms (ischemic preconditioning, and the ability to develop chronic conditions, that is "delaying danger" for the future) able to reduce its dangers.

**Purpose.** Therefore, to assess the real risk of coronary disease is advisable to use specific population indicators of the heart, which has the necessary information in an implicit form.

**Materials and Methods.** The condition for receiving such information is cluster analysis, which allows us to consider the link between disease prevalence and mortality from it in different subpopulations as a manifestation of "dose-response" relation. Were analyzed epidemiological parameters for coronary heart disease among people of working age in Ukraine for 15 years (1999–2013).

**Results and its discussion.** It is shown that although the prevalence of the disease is the "supplier of death", but the relationship between the number of registered diseases and mortality in coronary heart disease is far from proportional. It revealed the phenomenon of mortality deceleration, reduce mortality and improve the viability with increasing prevalence of coronary heart disease among working-age population of Ukraine in 1999–2013, respectively. This phenomenon is only partially dependent on the characteristics of the region and shows similarity to similar changes that are inherent in infectious diseases. The obtained data indicate that inhibition of mortality based on biological mechanism, which cannot be reduced only to the features of the pathogenesis of coronary heart disease. To understand mortality braking phenomenon can be further prospective epidemiological studies to disease using the principle of "dose-effect" and cluster analysis.

**Keywords:** epidemiology, coronary heart disease, the principle of "dose-effect", cluster analysis, mortality deceleration phenomenon, mortality, population viability.

**Corresponding author:** [igormuravov@gmail.com](mailto:igormuravov@gmail.com)

**Резюме**

**Е. Г. Булич,**

**І. В. Муравов,**

*Європейський суспільно-технічний університет, вул. Водна 13/21, м. Радом, Польща, 26-600*

**ФЕНОМЕН ГАЛЬМУВАННЯ СМЕРТНОСТІ ПРИ ЗБІЛЬШЕННІ ПОШИРЕНOSTІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ**

Використання принципу "доза-ефект" та кластерного аналізу в епідеміології дозволяє оцінити зміни небезпеки захворювання при збільшенні або зменшенні його поширеності. Показано, що хоча поширеність хвороби є "постачальником смертності", проте зв'язок між кількістю зареєстрованих захворювань і смертністю від них при ішемічній хворобі серця далеко не пропорційна. Виявлено явище

гальмування смертності і зменшення летальності при підвищенні поширеності ішемічної хвороби серця серед працездатного населення України в 1999–2013 роках. Цей феномен лише частково залежить від особливостей регіону і виявляє схожість з аналогічними змінами, які властиві інфекційним хворобам. Отримані факти вказують на те, що в основі гальмування смертності лежить біологічний механізм, який не можна звести лише до особливостей патогенезу ішемічної хвороби серця. Для розуміння феномену гальмування смертності можуть бути перспективними подальші епідеміологічні дослідження небезпеки захворювання з використанням принципу "доза-ефект" та кластерного аналізу.

**Ключові слова:** епідеміологія, ішемічна хвороба серця, принцип "доза-ефект", кластерний аналіз, феномен гальмування смертності, летальність, життєздатність популяції.

#### Резюме

Э. Г. Булич,

И. В. Муравов,

*Европейский общественно-технический университет, ул. Водная 13/21, г. Радом, Польша, 26-600*

#### ФЕНОМЕН ТОРМОЖЕНИЯ СМЕРТНОСТИ ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Использование принципа "доза-эффект" и кластерного анализа в эпидемиологии позволяет оценить изменения опасности заболевания при увеличении или уменьшении его распространенности. Показано, что хотя распространенность болезни является "поставщиком смертности", однако связь между количеством зарегистрированных заболеваний и смертностью от них при ишемической болезни сердца далеко не пропорциональна. Выявлено явление торможения смертности, уменьшения летальности и повышения жизнеспособности при повышении распространенности ишемической болезни сердца среди трудоспособного населения Украины в 1999–2013 годах. Этот феномен лишь частично зависит от особенностей региона и обнаруживает сходство с аналогичными изменениями, которые свойственны инфекционным болезням. Полученные факты указывают на то, что в основе торможения смертности лежит биологический механизм, который нельзя свести только к особенностям патогенеза ишемической болезни сердца. Для понимания феномена торможения смертности могут быть перспективными дальнейшие эпидемиологические исследования опасности заболевания с использованием принципа "доза-эффект" и кластерного анализа.

**Ключевые слова:** эпидемиология, ишемическая болезнь сердца, принцип "доза-эффект", кластерный анализ, феномен торможения смертности, летальность, жизнеспособность популяции.

**Автор, відповідальний за листування:** [igormuravov@gmail.com](mailto:igormuravov@gmail.com)

#### Введение

Актуальность изучения ишемической болезни сердца (ИБС) не подлежит сомнению. Именно эта болезнь является ведущей патологией, основной причиной летальных исходов у населения, а также инвалидности и других неблагоприятных исходов [1–5]. Ишемическая болезнь сердца насчитывает 80 форм различных патологических процессов, среди которых особенную опасность

представляют острый инфаркт миокарда и его осложнения, ишемическая кардиомиопатия, аневризма сердца и стенокардия. Для оценки заболевания и его опасности используются основные эпидемиологические данные, в популяционном измерении характеризующие возникновение в течение года новых случаев болезни. Основным из этих данных является общее количество заболеваний, зарегистрированных в текущем году вне



зависимости от времени их появления – распространенность болезни и мера опасности заболевания, выраженная в необратимых потерях – смертность.

Вместе с тем, видеть в распространенности болезни опасность заболевания и, тем более, считать ее прямо отражающей смертность нет оснований. Следует иметь в виду, что наиболее важный показатель опасности болезни – смертность – не может быть оценен по сведениям о распространенности заболевания: в одних ситуациях высокая распространенность оказывается связанной с относительно низкой смертностью, в других – напротив, при сравнительно немногочисленной распространенности болезни смертность оказывается значительной. Положение о том, что распространенность болезни далеко не однозначна ее опасности, относится к большинству заболеваний, и, особенно, к ишемической болезни сердца.

По отношению к этому заболеванию следует учесть три обстоятельства. Во-первых, в патогенезе ишемической болезни сердца имеет место механизм, способный уменьшить опасность заболевания. Этим механизмом является ишемическое прекондиционирование, выясненное и изученное в эксперименте [6–7], а затем тщательно изученное и широко используемое в клинике – способность миокарда при ограниченном кровоснабжении адаптироваться к условиям недостатка кислорода и доставляемых в ткань сердца питательных веществ и тем самым ограничивать опасность заболевания [8–11]. Во-вторых, выяснение патогенеза ишемической болезни сердца, в котором особая роль принадлежит кислородному голоданию [12], позволило обосновать новые, в том числе нетрадиционные методы лечения и вторичной профилактики этого заболевания – метаболическую терапию, гипоксические тренировки и др. [4, 13–15]. Естественно, это привело к снижению опасности ишемической болезни сердца, смертность от которой нередко оказывалась меньшей, чем ожидаемая. В-третьих, как типично хроническому заболеванию, ишемической болезни сердца присуща способность "откладывать опасность" на будущее. Эта способность хорошо прослеживается при популяционном анализе распространенности болезни – накопление, кумуляция части случаев заболевания проявляется в снижении смертности [16–18]. Вышеуказанные особенности способны уменьшать опасность заболевания, что может проявляться в уменьшении смертности при зна-

чительной распространенности болезни. Наряду с ними существуют также обстоятельства, способные существенно увеличить опасность заболевания, что проявляется в возрастании смертности сверх ожидаемой. Такими обстоятельствами являются осложнения, при которых относительно спокойное течение ишемической болезни сменяется развитием инфаркта миокарда, аневризмы сердца или других угрожающих событий.

Упомянутые защитные механизмы, а также возможные опасности реализуют свое влияние по-разному в зависимости от свойств популяции, подверженной заболеванию: возрастного и полового состава ее, а также многочисленных климатогеографических и социально-экономических условий, в которых живут ее члены. Таким образом, хотя распространенность болезни является "поставщиком смертности", однако связь между ними при ишемической болезни сердца далеко не пропорциональна. Поэтому о возможной опасности ишемической болезни сердца можно лишь догадываться, основываясь на известных из литературы эпидемиологических показателях, а также на их многолетней динамике. Такие догадки всегда будут приблизительными, и жизнь вносит в такие предположения значительные коррективы.

**Поэтому для принятия необходимых предупредительных мер исключительно важно предвидеть реальную опасность, которая может угрожать населению при изменениях распространенности заболевания.** Литературные данные, равно как и опыт, которым располагают специалисты, ненадежны – в другой местности и в иных ситуациях складываются другие соотношения между распространенностью болезни и ее опасностью. Следует учесть, что любой фактор, влияющий на жизнь человека, материальное и психоэмоциональное состояние людей, влияет на это соотношение, изменяя опасность заболевания. Течение каждого заболевания и его исход подвержены влияниям, происходящим во внешней среде (в том числе в социальном окружении людей). Эти влияния могут быть настолько существенными, что позволяют рассматривать их как самостоятельный механизм в развитии болезни [19]. Такие влияния могут значительно отличаться в разных популяциях.

Каким же образом можно оценить опасность ишемической болезни сердца? Ясно, что не имеет смысла искать ответ на вопрос о перспективах развития и опасности заболевания, развивающегося в определенных условиях, сравнивая эпиде-

миологические показатели этого заболевания с аналогичными данными заболеваний, зарегистрированными в других популяциях, как бы ни были они сходны между собой. Поэтому сведения о перспективе и потенциальной угрозе заболеваний не могут дать "посторонние" данные. Такие данные следует искать "здесь и сейчас" – по показателям конкретной популяции, которая является объектом нашего изучения.

Считая такой поиск возможным, мы исходим из того, что в данных, характеризующих изучаемую популяцию, в неявном виде имеются необходимые сведения. Условием для получения таких сведений, которые содержатся "внутри" популяции, является кластерный анализ. Этот метод (от слова кластер – англ. cluster – т.е. скопление) предусматривает объединение нескольких однородных элементов, которое рассматривается как самостоятельная единица, обладающая определёнными свойствами. В оценке потенциальной угрозы болезни с помощью кластерного анализа можно использовать сравнение субпопуляций с разным уровнем ее распространенности. Рассматривая связь между уровнем распространенности болезни и смертностью от нее в разных субпопуляциях как проявление соотношения "доза-эффект" и используя метод экстраполяции, можно предвидеть опасность заболевания при разных уровнях патогенной нагрузки на эту конкретную популяцию.

Принцип «доза-эффект» в кластерном анализе распространенности болезни был использован в настоящей работе, направленной на изучение возможных изменений опасности ишемической болезни сердца у людей трудоспособного возраста.

**Целью работы** был анализ эпидемиологической ситуации, связанной с ишемической болезнью сердца у людей трудоспособного возраста, проживавших в течение 15 лет в Украине в 1999–2013 годах, и выяснение вопросов: как изменяется опасность этого заболевания за указанный период и что происходит с ней при изменениях распространенности этой болезни?

**Материал и методы.** Анализ были подвергнуты показатели, характеризующие заболеваемость и распространенность ишемической болезни сердца (класс IX в 10-м пересмотре МКБ), а также смертность от них в регионах Украины в 1999–2013 годах (статистические данные МЗ Украины). Для оценки соотношения между распространенностью заболеваний и смертностью от них в ежегодных эпидемиологических показателях был использован кластерный метод выделе-

ния регионов, характеризующих субпопуляции с разной распространенностью болезни [18, 21]. В каждой из субпопуляций соблюдалось ранжирование от регионов с самыми низкими значениями распространенности последовательно до регионов с возрастающими значениями этого показателя. В качестве примера использования кластерного метода приведены эпидемиологические показатели 1999 и 2013 годов, в каждом из которых регионы сгруппированы в три субпопуляции с малой, средней и высокой распространенностью заболевания среди трудоспособного населения Украины (табл. 1).

Полученные данные использовались для оценки влияния роста (при переходе от популяции со средней распространенностью болезни к популяции с высоким уровнем этого показателя) или снижения (при переходе от популяции со средней распространенностью болезни к популяции с низким уровнем этого показателя) активности патогена на необратимые потери от него – смертность.

В субпопуляциях с разным уровнем распространенности болезни ежегодно оценивались показатели летальности, а также коэффициент выживания (КВ), который составляет отношение субпопуляции, отягощенной заболеванием, которая несмотря на это сохраняет жизнеспособность, к субпопуляции, которая не выдерживает бремени болезни и умирает в течение года. Этот показатель, выраженный в условных единицах, составляет дробь (распространенность болезни – смертность) / смертность [20, 21]. Определялись коэффициенты линейной корреляции Пирсона между эпидемиологическими показателями.

#### Результаты исследований и их обсуждение

В табл. 2 приведены годовые показатели ишемической болезни сердца среди населения трудоспособного возраста Украины в период с 1999 по 2013 год. Как видно из данных этой таблицы, за 15 лет произошли существенные изменения в распространенности и опасности этого заболевания. Резко – на 87,2 % – возросла распространенность болезни, менее выражен рост заболеваемости – всего на 21,3 %. Факты повышения распространенности болезней системы кровообращения [22], а также особенно опасных форм этих болезней – стенокардии и инфаркта миокарда среди населения Украины известны [23]. Эти факты подтверждаются в нашем исследовании (табл. 2). При этом отмечается снижение смертности с 90,3 до 80,7 на 100 тыс. населения (на 10,6 %).

Таблица 1 – Ишемическая болезнь сердца в субпопуляциях, объединяющих регионы Украины с различной распространенностью болезни в 1999 и в 2013 годах, РБ – распространенность болезни, З – заболеваемость, С – смертность, все данные на 100 тыс. населения соответствующего возраста

| Регионы, по распространенности болезни в 1999 г.                            | РБ              | З              | С            | Регионы, по распространенности болезни в 2013 г. | РБ              | З              | С            |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|--------------|--------------------------------------------------|-----------------|----------------|--------------|
| Субпопуляция А, объединяющая регионы с низкой распространенностью болезни   |                 |                |              |                                                  |                 |                |              |
| Житомирская                                                                 | 2840,82         | 411,69         | 87,2         | Житомирская                                      | 3 656,9         | 409,9          | 51,5         |
| Запорожская                                                                 | 3306,8          | 367,13         | 76,1         | г. Севастополь                                   | 5 199,6         | 187,1          | 49,9         |
| АР Крым                                                                     | 3815,71         | 547,8          | 88,9         | Львовская                                        | 5 225,0         | 683,5          | 57,2         |
| Львовская                                                                   | 3961,52         | 604,05         | 68,2         | Запорожская                                      | 5 897,0         | 414,9          | 74,3         |
| г. Киев                                                                     | 4168,37         | 476,93         | 110,8        | Сумская                                          | 6 543,1         | 824,8          | 58,8         |
| г. Севастополь                                                              | 4236,34         | 658,59         | 51,2         | Черкасская                                       | 6 576,3         | 652,0          | 68,6         |
| Днепропетровская                                                            | 4285,75         | 582,11         | 112,1        | Черниговская                                     | 7 905,9         | 932,1          | 103,3        |
| Сумская                                                                     | 4542,69         | 769,05         | 83,6         | АР Крым                                          | 8 302,3         | 952,0          | 76,4         |
| Харьковская                                                                 | 4650,72         | 507,17         | 81,4         | г. Киев                                          | 8 456,1         | 662,0          | 103          |
| <b>М</b>                                                                    | <b>3 978,75</b> | <b>547,17</b>  | <b>84,39</b> | <b>М</b>                                         | <b>6418,02</b>  | <b>635,37</b>  | <b>71,44</b> |
| <b>m</b>                                                                    | <b>195,057</b>  | <b>41,400</b>  | <b>6,385</b> | <b>m</b>                                         | <b>536,991</b>  | <b>85,625</b>  | <b>6,745</b> |
| Субпопуляция В, объединяющая регионы со средней распространенностью болезни |                 |                |              |                                                  |                 |                |              |
| Луганская                                                                   | 4961,2          | 646,65         | 99,8         | Хмельницкая                                      | 8 880,9         | 914,8          | 60,8         |
| Николаевская                                                                | 4989,1          | 860,34         | 99,7         | Полтавская                                       | 9 069,4         | 700,2          | 99,1         |
| Херсонская                                                                  | 5014,38         | 1115,2         | 108,0        | Харьковская                                      | 9 139,8         | 1 207,1        | 73,8         |
| Донецкая                                                                    | 5173            | 852,46         | 113,5        | Ровенская                                        | 9 186,2         | 877,4          | 77,6         |
| Одесская                                                                    | 5187,11         | 829,56         | 62,9         | Донецкая                                         | 9 355,4         | 1 174,0        | 122,3        |
| Ивано-Франковская                                                           | 5207,71         | 878,15         | 68,6         | Волинская                                        | 10 364,8        | 859,7          | 66,2         |
| Ровенская                                                                   | 5279,31         | 675,78         | 89,7         | Луганская                                        | 10 511,3        | 662,3          | 89,9         |
| Хмельницкая                                                                 | 5408,76         | 670,23         | 64,6         | Тернопольская                                    | 10 605,0        | 899,6          | 47           |
| Полтавская                                                                  | 5559,85         | 818,89         | 89,9         | Винницкая                                        | 11 061,4        | 1 028,8        | 73,3         |
| <b>М</b>                                                                    | <b>5 197,82</b> | <b>816,36</b>  | <b>88,52</b> | <b>М</b>                                         | <b>9797,13</b>  | <b>924,88</b>  | <b>78,89</b> |
| <b>m</b>                                                                    | <b>66,273</b>   | <b>48,083</b>  | <b>6,329</b> | <b>m</b>                                         | <b>275,198</b>  | <b>62,270</b>  | <b>7,433</b> |
| Субпопуляция С, объединяющая регионы с высокой распространенностью болезни  |                 |                |              |                                                  |                 |                |              |
| Черкасская                                                                  | 5690,74         | 1167,92        | 93,3         | Николаевская                                     | 11 189,3        | 1 579,9        | 71,3         |
| Волинская                                                                   | 5825,73         | 848,36         | 81           | Одесская                                         | 11 428,1        | 1 154,1        | 62,4         |
| Тернопольская                                                               | 6379,62         | 630,46         | 65,9         | Ивано-Франковская                                | 11 669,0        | 1 328,8        | 66,6         |
| Черниговская                                                                | 6619,58         | 850,26         | 92,5         | Херсонская                                       | 11 906,7        | 983,4          | 87,2         |
| Кировоградская                                                              | 6853,48         | 1119,38        | 79,9         | Днепропетровская                                 | 12 192,9        | 1 160,7        | 76,4         |
| Закарпатская                                                                | 6891,82         | 1974,14        | 46           | Кировоградская                                   | 13 473,2        | 1 084,7        | 98,5         |
| Винницкая                                                                   | 7295,13         | 1014,17        | 88,2         | Киевская                                         | 13 944,1        | 1 002,6        | 121,1        |
| Киевская                                                                    | 8522,4          | 1147,48        | 140,6        | Закарпатская                                     | 14 570,1        | 1 149,5        | 46,6         |
| Черновецкая                                                                 | 10013,33        | 1671,31        | 70,7         | Черновецкая                                      | 17 282,4        | 1 381,2        | 83,8         |
| <b>М</b>                                                                    | <b>7 121,31</b> | <b>1158,16</b> | <b>84,23</b> | <b>М</b>                                         | <b>13072,87</b> | <b>1202,77</b> | <b>79,32</b> |
| <b>m</b>                                                                    | <b>456,562</b>  | <b>140,477</b> | <b>8,623</b> | <b>m</b>                                         | <b>658,696</b>  | <b>64,448</b>  | <b>7,253</b> |

Полученные данные указывают на то, что обычное представление о том, что увеличение заболеваемости и распространенности болезни означает повышение ее опасности, не всегда соответствует действительности. В данном слу-

чае эти изменения указывают на противоположное явление – снижение опасности заболевания. Этот факт подтверждается возросшей способностью популяции к выживанию, о чем свидетельствует коэффициент жизнеспособности. Харак-

теризующий способность сопротивляться патогену и рассчитываемый как соотношение болеющей, но выживающей субпопуляции к субпопуляции, капитулирующей перед патогеном, этот показатель возрастает более чем вдвое – с 56,41 до 119,25 усл. ед., то есть на 111,5 %. Противоречивые соотношения между заболеваемостью и распространенностью болезни, с одной

стороны, и смертностью, с другой стороны, являются обычным событием. Эпидемиологические показатели в пяти крупных регионах Украины свидетельствуют об отсутствии прямых связей между смертностью от ишемической болезни сердца и распространенностью среди населения сердечно-сосудистой патологии [24].

Таблица 2 – Средние годовые показатели ишемической болезни сердца среди населения трудоспособного возраста Украины в период 1999-2013 годов; РБ - распространенность болезни, З - заболеваемость, С - смертность, данные на 100 тыс. населения соответствующего возраста, Л – летальность, С/РБ,%, КВ – коэффициент выживания, (РБ-С)/С

| Годы     | РБ              | З               | С             | Л, %         | КВ = (РБ-С)/С |
|----------|-----------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|
| 1999     | 5184,04         | 781,8           | 90,3          | 1,742        | 56,409        |
| 2000     | 5941,26         | 910,1           | 92,0          | 1,548        | 63,579        |
| 2001     | 6654,70         | 987,5           | 88,5          | 1,330        | 74,194        |
| 2002     | 7235,40         | 1030,5          | 94,6          | 1,307        | 75,484        |
| 2003     | 7559,70         | 1026,7          | 96,2          | 1,273        | 77,583        |
| 2004     | 7819,00         | 1041,8          | 101,4         | 1,297        | 76,110        |
| 2005     | 8280,50         | 1047,9          | 107,1         | 1,293        | 76,316        |
| 2006     | 8569,20         | 1048,9          | 102,1         | 1,191        | 82,929        |
| 2007     | 8754,20         | 1043,6          | 107,9         | 1,233        | 80,133        |
| 2008     | 9 060,20        | 1096,8          | 107,8         | 1,190        | 83,046        |
| 2009     | 9 158,10        | 1044,2          | 89,0          | 0,972        | 101,900       |
| 2010     | 9350,30         | 1034,1          | 83,7          | 0,895        | 110,712       |
| 2011     | 9575,10         | 1021,2          | 78,9          | 0,824        | 120,357       |
| 2012     | 9637,20         | 994,7           | 81,0          | 0,840        | 117,978       |
| 2013     | 9704,30         | 948,1           | 80,7          | 0,832        | 119,252       |
| <b>М</b> | <b>8165,547</b> | <b>1003,860</b> | <b>93,413</b> | <b>1,184</b> | <b>87,732</b> |
| <b>м</b> | <b>363,494</b>  | <b>19,686</b>   | <b>2,610</b>  | <b>0,070</b> | <b>5,381</b>  |

Результаты нашего анализа указывают на то, что годовая смертность от ишемической болезни сердца в трудоспособном возрасте невелика – она составляет около одного процента (точнее, 1,14 %) от всей численности болеющих. Однако, это вовсе не означает, что подавляющее количество больных выздоравливает. Если учесть, что распространенность болезни в среднем за 15 лет в 8 раз превышает заболеваемость (соответственно, 8165,5 и 1003,9 на 100 тыс. населения), а смертность убывает за этот период на 10,6 %, то становится ясно, что большая часть заболевшего населения переходит в категорию хронически болеющих. Характерно, что этот процесс не стабилен: с годами он усиливается. Так, если в 1999 году распространенность болезни превышала заболеваемость в 6,6 раза, то в 2013 году это превышение достигло 10,2 раза.

Представляют интерес взаимосвязи между эпидемиологическими показателями. Коэффициент корреляции  $r$  между заболеваемостью и распространенностью болезни составляет 0,649. Между распространенностью болезни и смертностью он слабо отрицательный ( $r = -0,168$ ), а между заболеваемостью и смертностью – положительный ( $r = 0,400$ ). Это означает, что основным "поставщиком" смертности являются не долго длящиеся болезни, представленные, в основном, показателем распространенности болезни, а новые, возникшие в текущем году заболевания. По-видимому, "острое" состояние при возникновении заболевания гораздо опаснее чем "ранее состоявшаяся" болезнь, к которой организм в определенной степени адаптируется.

Таблица 3 – Средние годовые показатели ишемической болезни сердца у трудоспособного населения Украины в период 1999–2013 гг. в субпопуляциях с разной распространенностью заболевания; РБ – распространенность болезни, З – заболеваемость, С – смертность, данные на 100 тыс. населения соответствующего возраста, Л – летальность, С/РБ,%, КВ – коэффициент выживания, (РБ-С)/С

| Годы                                                                        | РБ               | З               | С             | Л, %         | КВ = (РБ-С)/С  |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|---------------|--------------|----------------|
| Субпопуляция А, объединяющая регионы с низкой распространенностью болезни   |                  |                 |               |              |                |
| 1999                                                                        | 3978,747         | 547,169         | 84,389        | 2,166        | 48,678         |
| 2000                                                                        | 4566,020         | 610,333         | 77,389        | 1,731        | 61,151         |
| 2001                                                                        | 4882,467         | 779,956         | 76,111        | 1,583        | 66,994         |
| 2002                                                                        | 5293,189         | 702,578         | 81,389        | 1,548        | 67,436         |
| 2003                                                                        | 5567,889         | 651,900         | 84,644        | 1,559        | 68,818         |
| 2004                                                                        | 5663,878         | 655,667         | 87,289        | 1,572        | 69,120         |
| 2005                                                                        | 5946,811         | 644,100         | 94,067        | 1,656        | 68,125         |
| 2006                                                                        | 6163,233         | 682,156         | 89,544        | 1,526        | 72,904         |
| 2007                                                                        | 6294,200         | 704,933         | 86,778        | 1,458        | 76,038         |
| 2008                                                                        | 6 591,200        | 766,256         | 84,367        | 1,344        | 81,527         |
| 2009                                                                        | 6 427,600        | 694,589         | 78,256        | 1,250        | 87,749         |
| 2010                                                                        | 6358,656         | 733,644         | 70,756        | 1,141        | 93,786         |
| 2011                                                                        | 6604,911         | 699,767         | 71,011        | 1,079        | 95,350         |
| 2012                                                                        | 6620,578         | 660,556         | 71,167        | 1,092        | 95,752         |
| 2013                                                                        | 6418,022         | 635,367         | 71,444        | 1,123        | 90,152         |
| <b>М</b>                                                                    | <b>5825,160</b>  | <b>677,931</b>  | <b>80,573</b> | <b>1,455</b> | <b>76,239</b>  |
| <b>m</b>                                                                    | <b>212,118</b>   | <b>15,368</b>   | <b>1,938</b>  | <b>0,076</b> | <b>3,616</b>   |
| Субпопуляция В, объединяющая регионы со средней распространенностью болезни |                  |                 |               |              |                |
| 1999                                                                        | 5197,824         | 816,362         | 88,522        | 1,711        | 60,618         |
| 2000                                                                        | 5837,539         | 940,312         | 94,467        | 1,630        | 63,877         |
| 2001                                                                        | 6722,056         | 1023,844        | 89,189        | 1,326        | 76,613         |
| 2002                                                                        | 7231,100         | 1107,922        | 92,100        | 1,284        | 80,125         |
| 2003                                                                        | 7556,733         | 1006,900        | 94,656        | 1,260        | 82,653         |
| 2004                                                                        | 7762,878         | 1058,200        | 95,967        | 1,255        | 86,162         |
| 2005                                                                        | 8284,533         | 913,022         | 104,967       | 1,268        | 82,927         |
| 2006                                                                        | 8636,689         | 939,422         | 101,078       | 1,171        | 88,965         |
| 2007                                                                        | 8806,478         | 1017,422        | 112,811       | 1,295        | 82,307         |
| 2008                                                                        | 8894,444         | 1109,944        | 113,122       | 1,294        | 83,891         |
| 2009                                                                        | 9107,789         | 1087,722        | 86,711        | 0,959        | 109,599        |
| 2010                                                                        | 9255,144         | 1039,167        | 84,689        | 0,928        | 115,318        |
| 2011                                                                        | 9531,233         | 1062,033        | 76,633        | 0,806        | 131,842        |
| 2012                                                                        | 9 533,633        | 1062,189        | 79,433        | 0,837        | 127,263        |
| 2013                                                                        | 9797,133         | 924,878         | 78,889        | 0,815        | 133,038        |
| <b>М</b>                                                                    | <b>8143,680</b>  | <b>1007,289</b> | <b>92,882</b> | <b>1,189</b> | <b>93,680</b>  |
| <b>m</b>                                                                    | <b>361,240</b>   | <b>21,658</b>   | <b>2,942</b>  | <b>0,071</b> | <b>6,120</b>   |
| Субпопуляция С, объединяющая регионы с высокой распространенностью болезни  |                  |                 |               |              |                |
| 1999                                                                        | 7121,311         | 1158,164        | 84,233        | 1,206        | 90,316         |
| 2000                                                                        | 8128,271         | 1269,330        | 86,567        | 1,087        | 104,115        |
| 2001                                                                        | 9116,389         | 1279,733        | 86,344        | 0,957        | 117,498        |
| 2002                                                                        | 9919,733         | 1388,867        | 95,256        | 0,977        | 120,988        |
| 2003                                                                        | 10162,470        | 1440,067        | 93,911        | 0,927        | 123,553        |
| 2004                                                                        | 10631,000        | 1380,089        | 104,000       | 1,017        | 120,676        |
| 2005                                                                        | 11036,670        | 1498,122        | 101,244       | 0,927        | 125,82         |
| 2006                                                                        | 11445,530        | 1453,944        | 98,811        | 0,882        | 135,486        |
| 2007                                                                        | 11703,940        | 1388,189        | 104,800       | 0,917        | 129,468        |
| 2008                                                                        | 12 216,600       | 1333,111        | 108,900       | 0,913        | 132,568        |
| 2009                                                                        | 12 586,810       | 1313,044        | 90,622        | 0,743        | 155,135        |
| 2010                                                                        | 12816,930        | 1267,900        | 84,244        | 0,674        | 164,317        |
| 2011                                                                        | 12965,360        | 1247,211        | 76,222        | 0,598        | 186,390        |
| 2012                                                                        | 13 154,720       | 1201,800        | 80,133        | 0,624        | 174,222        |
| 2013                                                                        | 13072,870        | 1202,767        | 79,322        | 0,613        | 174,805        |
| <b>М</b>                                                                    | <b>11071,907</b> | <b>1321,489</b> | <b>91,641</b> | <b>0,871</b> | <b>137,024</b> |
| <b>m</b>                                                                    | <b>486,188</b>   | <b>26,150</b>   | <b>2,650</b>  | <b>0,047</b> | <b>7,203</b>   |



Значит ли это, что накопление заболеваний, большая часть из которых возникла в предыдущие годы, представляет собой крайне незначительную опасность? Ответом на этот вопрос может дать кластерный анализ при сравнении субпопуляций с разным уровнем распространенности болезни за весь период 1999–2013 лет. В табл. 3 приведены эти данные.

Как видно из приведенной таблицы, с возрастанием распространенности болезни увеличиваются показатели заболеваемости и смертности. Так, при переходе от субпопуляции А к субпопуляции В распространенность болезни и заболеваемость существенно увеличиваются (соответственно, на 39,8 и 48,6 %); достоверность различий весьма высока – на уровне  $P < 0,0005–0,0001$ ). Переход от субпопуляции В к субпопуляции С сопровождается примерно таким же ростом этих показателей (соответственно, на 36,0 и 48,6, %;  $P < 0,0005–0,0001$ ). Значительно меньше возрастают при этом показатели смертности: при переходе от субпопуляции А к субпопуляции В смертность увеличивается лишь на 15,3 % ( $P < 0,005$ ), а при переходе от субпопуляции В к субпопуляции С – практически остается на прежнем уровне (точнее, снижается на 1,4 %,  $P > 0,5$ ).

Характерно, что при этом имеет место значительное уменьшение летальности: при переходе от субпопуляции А к субпопуляции В она снижается на 45,5 % ( $P < 0,025$ ), дальнейший переход, от субпопуляции В к субпопуляции С, приводит к снижению её на 26,7 % ( $P < 0,005$ ). Кроме того, существенное увеличение распространенности болезни сопровождается благоприятными изменениями жизнеспособности. В первом случае, при переходе от субпопуляции А к субпопуляции В, этот показатель возрастает на 22,9 % ( $P < 0,025$ ), а во втором, при переходе от субпопуляции В к субпопуляции С – еще больше, на 46,3 % ( $P < 0,0001$ ). Таким образом, **при существенном увеличении распространенности болезни и заболеваемости повышение смертности сменяется её стабилизацией. При этом имеет место снижение летальности и повышение жизнеспособности субпопуляций, в которых возрастает распространенности болезни.**

Этот факт, не укладывающийся в привычные представления, заслуживает особого внимания. Естественно предполагать, что смертность, которая может значительно – в десятки и сотни раз – отличаться при разных болезнях (напри-

мер, грипп и гнойный менингит), при определенном заболевании и неизменных условиях, в которых находятся больные, всегда пропорциональна распространенности. В данном случае нет оснований предполагать значительные отличия условий, в которых пребывают больные, тем не менее, различия опасности заболевания, характеризуемые показателем смертности и летальности, существенны. Естественно возникает вопрос: что представляет собой явление торможения смертности и снижения летальности, какова причина этого явления?

#### **Феномены изменения смертности в свете доказательной медицины**

На первый взгляд нельзя не признать явление торможения смертности странным. Ведь оно представляет собой стабилизацию опасности заболевания, возникающую именно тогда, когда предпосылки для её увеличения возрастают в наибольшей степени. В условиях клинической практики можно встретить любые ситуации, в том числе и такие, при которых нарастающая опасность заболевания внезапно сменяется улучшением состояния больного и выздоровлением. Однако, даже в индивидуальном измерении, свойственном клиническим условиям, такая ситуация невозможна: улучшение состояния пациента происходит **после** возросшей опасности, а **не вместе** с её возрастанием. В доступной эпидемиологической литературе подобных фактов, характеризующих стабилизацию опасности заболевания (и снижение агрессивности его) при происходящем в то же время увеличении распространенности болезни, мы не встречали. Поэтому стоит всесторонне рассмотреть этот феномен.

В медицинской практике существует принцип, который используется для того, чтобы убедиться в достоверности диагностического или лечебного результата. Таким принципом является рассмотрение события в категориях доказательной медицины, evidence-based medicine [25], как явления, которое формируется вполне объективно, вне действий персонажей, которые принимают в нем участие. Рассматривая обнаруженный нами факт с этой позиции, необходимо признать, что он полностью соответствует принципам доказательной медицины. Более того, при самых тщательно организованных в соответствии с этими принципами исследованиях, ни пациент, ни врач не знают, в каком случае применяется действующее средство, а в каком – плацебо, то есть нейтральное воздействие. Но и

врач, и пациент знают о том, что они подвергаются какому-то воздействию и поэтому могут ощущать определенную настороженность.

Даже это исключено в тех исследованиях, которые выявили факт торможения смертности. Не только сведения об этом факте, но и само исследование остаётся неизвестным для врачей и населения. Ни лечащие врачи-кардиологи, ни специалисты-эпидемиологи не знают, к какой популяции в текущем году относится болеющее население определенного региона. Это может стать очевидным лишь если сопоставить показатели, свойственные этому населению с соответствующими данными других регионов, то есть, во-первых, *post faktum* (например, в последующие годы) и, во-вторых, лишь при осуществлении специальных действий, как это было в наших исследованиях. Рассмотрим возможные причины обнаруженного факта.

#### **Региональные особенности как причина торможения смертности**

Может быть, этот факт связан с особенностями регионов, организацией и качеством медицинской помощи в регионах, их климатогеографическими и социально-экономическими условиями? Известно, что течение и исход заболевания во многом зависят от качества медицинского обеспечения и применяемых методов лечения [26–28]. Нет сомнения, что использование современных методов лечения опытными врачами способно значительно снизить смертность от ишемической болезни сердца. Это доказывают многочисленные исследования, выполненные в разных странах [29, 30]. В последние годы наблюдается существенный прогресс в области лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, что приводит к снижению смертности и выживанию пациентов [31–33]. Конечно, качественная организация медицинского обслуживания в лечебно-профилактическом учреждении может в определенной мере снизить опасность от этой болезни в той местности, на которую распространяется влияние этого учреждения. В той же мере недостатки в медицинском обслуживании могут в определенной мере быть причиной различий в эпидемиологических показателях.

Однако, вряд ли различия в медицинском обслуживании определяют парадоксальные соотношения в эпидемиологии ишемической болезни сердца, которые проявляются в феномене торможения смертности. В качестве примера можно привести медицинское обслуживание

населения г. Киева, в котором успешно работает несколько мощных кардиологических клинических институтов, применяющих самые современные и эффективные медицинские технологии. Между тем, г. Киев на протяжении всех 15 лет относился к группе регионов с высокой смертностью от ишемической болезни сердца, а в течении восьми лет разделяет 2–3 места среди регионов с наивысшей смертностью. По-видимому, региональный фактор возможного неравенства в медицинской помощи не является определяющим фактором в феномене торможения смертности. Тем не менее, региональные особенности имеют место в эпидемиологии ишемической болезни сердца. Иначе говоря, возможно в определенных регионах из-за каких-то их особенностей больше распространена ишемическая болезнь сердца, однако протекает она легко, что и проявляется в феномене торможения смертности.

Для такого предположения есть основания. Известно, что эпидемиология болезни зависит от множества факторов – климатических условий и социально-экономических особенностей региона [34]. Показатели воспроизводства населения в том или ином регионе, его возрастные и половые особенности и даже психоэмоциональное состояние могут влиять на эпидемиологические показатели [18, 24]. Значение регионального фактора подтверждено в отношении смертности при многих заболеваниях [35, 36] и, в частности, при стенокардии и инфаркте миокарда в Украине [23, 34].

К сожалению, в этих исследованиях показатели смертности либо рассматриваются изолированно, вне их связи с другими эпидемиологическими показателями [35, 36], либо при анализе распространенности смертность вообще не учитывается [23]. Поэтому в этих, как и во многих других, публикациях не обнаружено несоответствие между распространенностью болезни и смертностью от нее. Анализ доступной литературы не указывает на факты существенного нарушения пропорциональности между распространенностью болезни и смертностью от нее, и главное, на факты снижения смертности при увеличении распространенности заболевания. Однако, учитывая, что такую возможность нельзя исключить, обратимся к анализу наших данных.

С этой целью проверим гипотезу о том, что парадокс торможения смертности свойствен только определенным регионам и, следовательно-

но, связан не столько с фактором общего значения – распространенностью болезни, сколько с частной, "местной" особенностью – региональным фактором. Из данных за 2001–2011 годы видно, что некоторым регионам с определенным постоянством свойственна низкая распространенность заболевания (к ним относятся, например, Житомирская, Запорожская и Львовская области). Другие регионы, напротив чаще отличаются высокой распространенностью болезней (например, Черновицкая, Закарпатская, Киевская и Кировоградская области).

Для детального анализа значения регионального фактора было выяснено, в какой мере тем или иным регионам свойственны определенные соотношения между распространенностью заболеваний и смертностью от них. Оказалось, что в таких соотношениях отсутствует стабильность. Регионы, находящиеся в субпопуляции с определенным уровнем распространенности болезни в последующие годы нередко изменяют этот уровень и поэтому переходят в другие субпопуляции. Так, в 2003 году почти половина регионов (13 из 27) настолько изменила уровень распространенности заболевания, что оказалась в другой субпопуляции. Таким образом, **торможение смертности в определённых регионах не отличается стабильностью, и, следовательно, связано гораздо больше с фактором общего значения – распространенностью болезни, чем с частной, "местной" особенностью – региональным фактором.**

В настоящее время торможение смертности остается феноменом, механизм которого трудно объяснить на основании известных фактов. Для креациониста этот феномен может рассматриваться как однозначное свидетельство высших сил, обеспечивающих защиту населения именно тогда, когда опасность для него становится наибольшей. Если же мы хотим остаться на научных позициях, то необходимо признать, что понимание явления торможения смертности смогут дать лишь его дальнейшие систематические исследования.

Тем не менее, анализ региональных особенностей, которые в некоторой степени влияют на ограничение смертности при увеличении распространенности болезней, может оказаться важным, причем не только для понимания причин этого феномена. Заслуживает внимания резко выраженная неоднозначность в изменениях эпидемиологических показателей, свой-

ственных сходным по распространенности заболеваний областям.

Вот лишь один пример. В двух областях, относящихся к юго-западному экономическому региону – Житомирской и Закарпатской – с одинаковой численностью населения (соответственно, по данным 2014–2015 гг., 1248 тыс. и 1259 тыс. человек – различия составляют 0,9 %) показатели распространенности ишемической болезни сердца резко различаются. В Житомирской области этот показатель в 1999 году был в 2,4 раза меньше, чем в Закарпатской области (соответственно, 2840,3 и 6891,8 на 100 тыс. населения). При этом смертность в Житомирской области почти вдвое (соответственно, 87,2 и 46,0 на 100 тыс. населения), а летальность – почти в 5 раз (соответственно, 3,07 и 0,67) превышает аналогичные показатели Закарпатской области. Таких странных несоответствий можно привести немало. Как видно из этих данных, распространенность заболевания и опасность его могут находиться в противоположных соотношениях. Эти факты указывают на то, что **условия проживания людей сказываются не только на том, как (легче или тяжелее) протекает заболевание, но и на особенностях патогенеза болезни.**

Исследования в этом направлении могли бы пролить свет не только на причины явления торможения смертности и связанных с ним событий, но и углубить наши знания об эпидемиологических закономерностях, свойственных различным болезням. Среди таких закономерностей немало парадоксальных ситуаций, требующих выяснения. Знания в этом отношении могут не только объяснить многие эпидемиологические парадоксы, но и быть полезными в практике здравоохранения.

Одной из причин таких парадоксальных ситуаций могут быть возрастно-половые, а также социально-экономические и бытовые различия среди населения областей, определяющие различный "спектр" заболеваний, объединяемых единым диагнозом. Эти различия неизбежно должны сказываться на патогенезе болезни среди населения в различных регионах. Такие различия могут иметь место в формировании феномена торможения смертности, а также сопутствующих ему явлений сниженной летальности и возросшей жизнеспособности популяции, отягощенной заболеванием.

**Выводы**

1. Для оценки опасности, связанной с распространением ишемической болезни сердца среди населения может быть использован метод кластерного анализа. Сравнивая регионы с разным уровнем распространенности болезни как различную "дозу" влияния патогена, а негативные последствия этого влияния в виде смертности как "эффект", этот метод позволяет оценивать опасность заболевания при различных уровнях его распространенности.

2. Использование принципа "доза-эффект" в кластерном анализе распространенности ишемической болезни сердца среди населения трудоспособного возраста в Украине в период 1999–2013 лет обнаруживает отсутствие пропорционального увеличения смертности по мере возрастания распространенности болезни.

3. При увеличении распространенности ишемической болезни сердца среди населения трудоспособного возраста развивается торможение смертности и существенное снижение летальности. Эти изменения сопровождаются значительным повышением жизнеспособности популяции, отягощенной заболеванием.

4. Хотя региональные особенности имеют место в эпидемиологии ишемической болезни

сердца, определяя распространенность и опасность этого заболевания, однако объяснить этим фактором торможение смертности не представляется возможным. Стабилизация смертности в регионах страны не отличается постоянством и связана гораздо больше с фактором общего значения – распространенностью болезни, чем с частной, "местной" особенностью – региональным фактором.

5. Феномен торможения смертности при росте распространенности заболевания обнаруживает сходство с аналогичными изменениями, которые свойственны инфекционным болезням. Этот факт указывает на то, что в основе этого явления лежит биологический механизм, который нельзя свести только к особенностям патогенеза ишемической болезни сердца.

6. Торможение смертности пока ещё остается феноменом, механизм которого трудно объяснить на основании известных фактов. Объяснение этого явления смогут дать лишь дальнейшие систематические исследования, от которых можно ожидать не только выяснение причин снижения опасности заболевания в условиях его наибольшего распространения, но и понимание эпидемиологических закономерностей, свойственных различным болезням.

вой, чьи знания и многолетний опыт работы в здравоохранении существенно помогли осуществить эту работу.

**Благодарность**

Авторы выражают искреннюю благодарность специалистам по медицинской статистике Л. В. Баштановой, Н. Г. Кравчук и И. Д. Сазоно-

**References (список літератури)**

1. Salomaa V, Havulinna AS, Koukkunen H. et al. *Aging of the population may not lead to an increase in the numbers of acute coronary events: a community surveillance study and modelled forecast of the future*. Heart. 2013; 99: 954–959.
2. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Williams J. et al. *The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014*. Heart 2015; 101:1182–1189.
3. Mortality GBD and Causes of Death Collaborators. *Global, regional, and national age-sex specific all-cause and causespecific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet 2015; 385: 117–171.
4. Shavelle DM. *Almanac 2015: coronary artery disease*. Heart 2016; 102: 492–499.
5. Wilmut KA, O'Flaherty M, Capewell S. et al. *Coronary heart disease mortality declines in the united states from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women*. Circulation 2015; 132: 997–1002.
6. Murry CE, Jennings RD, Reimer KA. *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium*. Circulation 1986; 74 (5): 1122–36.
7. Shcherbak NS, Ovchinnikov DA, Galagudza MM. et al. *Influence of ischemic preconditioning on bcl-2 protein expression of neocortex neurons in global cerebral ischemiareperfusion*. Translation Medicine 2016; 3 (1): 63–72.
8. Galagudza M, Kurapeev D, Minasian S. et al. *Ischemic preconditioning: brief ischemia during reperfusion converts persistent ventricular*



- fibrillation into regular rhythm // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004; 25: 1006–1010.
9. Rezkalla SH, Kloner RA. *Preconditioning in humans.* *Heart Fail Rev* 2007; 12(3–4): 201–206.
10. Kharbanda RK. *Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischemia-reperfusion injury.* *Heart* 2010; 96: 1179–1186.
11. Turer AT, Hill JA. *Pathogenesis of myocardial ischemiareperfusion injury and rationale for therapy.* *Am. J. Cardiol.* 2010; 106: 360–368.
12. Korkushko OV, Lishnevskaya VYu. *Modern understanding of the syndrome of myocardial ischemia* // *Circulation and haemostasis* 2003; 1: 8 – 17. (In Russ.)
13. Korkushko OV, Shatilo VB, Yaroshenko YuT. et al. *Metabolic therapy as a perspective direction in the treatment of patients with ischemic heart disease.* *Circulation and haemostasis* 2008; 1: 5–15. (In Russ.)
14. Korkushko OV, Shatilo VB, Ishchuk VA. *Effectiveness of intermittent normobaric hypoxic trainings in elderly patients with coronary artery disease.* *Advances in gerontology* 2010; 23, 3: 476–482. (In Russ.)
15. Lupanov VP, Maksimenko AV. *Protective ischemia in cardiology. Myocardial conditioning forms.* *Cardiovascular therapy and Prevention* 2011; 10(1): 111–119. (In Russ.)
16. Bulich EG, Muravov IV. *Issues of chronic pathological conditions and courses of chronic diseases (literature review and personal experience).* *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2014; 2(1): 1–21. (In Russ.)
17. Bulicz E, Murawow I. *Paradoks związku między chorobowością a umieralnością z powodu choroby niedokrwiennej serca. Cz. 1. Wiek produkcyjny.* *Zdrowie i Społeczeństwo* 2014; 4,2: 11–28.
18. Bulicz E, Murawow I. *Paradoks związku między chorobowością a umieralnością z powodu choroby niedokrwiennej serca. Cz. 2. Wiek poprodukcyjny* // *Zdrowie i Społeczeństwo* 2014; 4,2: 29–42.
19. Gundarow I. *Noninfectious mechanisms of infectious epidemics* // *Zdrowie i Społeczeństwo* 2013; 3, 1:11–16.
20. Bulicz E, Murawow I. *Elementy treści patogenetycznej wydarzeń epidemiologicznych.* *Zdrowie i Społeczeństwo* 2014; 4,1: 11–25.
21. Bulich E, Muravov I. *Paradoxes and problems of health or whether it is possible another paradigm of medicine?* *Palmarium Academic Publishing.* Saarbrücken. 2015.- 147 p. (In Russ.)
22. Sitenko OR. *The general laws of the state of health of Ukraine.* *Ukraine. Health health of the nation* 2014; 1 (29): 21–26. (In Ukr.)
23. Terenda NO. *Trends and forecast prevalence of angina pectoris and myocardial infarction in Ukraine.* *Bulletin of social hygiene and health protection organization of Ukraine* 2015; 3 (65): 35–40. (In Ukr.)
24. Jashenko YuB, Kondratiuk NYu. *Dynamics of morbidity and mortality due to cardiovascular diseases in Ukraine in terms of regional aspect.* *Bulletin of social hygiene and health protection organization of Ukraine* 2012; 3: 25–29. (In Ukr.)
25. Evidence-Based Medicine. *A New Approach to Teaching the Practice of Medicine.* *JAMA* 1992; 268,17: 2420–2425.
26. Abzalova GF, Mayanskaya SD, Teregulov UE, et al. *Changes in cardiac hemodynamics depending on method of surgical myocardial revascularization.* *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2015; 8 (4): 7–12.
27. Dzemeshevich SL, Tsyplenkova VG, Frolova YI, et al. *POST-Transplantation cardiomyopathy: energy-producing particle of cardiomyocytes at the terms up to 25 years of orthotopic heart transplantation* // *Rus. J. Cardiology.* 2015; (11): 42–45. (In Russ.)
28. Lebedev DI, Zlobina MV, Gulya MO, et al. *Novel Methods of patients selection for the cardiac resynchronizing therapy in non-ischemic cardiomyopathy.* *Rus.J. Cardiology.* 2015; 11:29–34. (In Russ.)
29. Kočka V, Malý M, Toušek P. et al. *Bioresorbable vascular scaffolds in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective multicentre study 'Prague 19'.* *Eur. Heart J.* 2014; 35: 787–794.
30. Kowalewski M, Schulze V, Berti S. et al. *Complete revascularisation in ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease: meta-analysis of randomised controlled trials.* *Heart* 2015; 101: 1309–1317.
31. Shin ES, Lee JH, Yoo SY. et al. *A randomised, multicentre, double blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cilostazol in patients with vasospastic angina.* *Heart* 2014; 100: 1531–1536.



32. Jimenez-Navarro MF, Lopez-Jimenez F, Barsness G. et al. *Long-term prognosis of complete percutaneous coronary revascularisation in patients with diabetes with multivessel*. Heart 2015; 101: 1233–1239.
33. McAlindon E., Bucciarelli-Ducci C., Suleiman M.S. et al. *Infarct size reduction in acute myocardial infarction*. Heart 2015; 101: 155–160.
34. Voitenko VP, Ahaladze MG, Pisaruk AV. et al. *Regional features of age, sex and social characteristics of the population Ukraine*. Probl. aging and longevity 2011; 4: 429 – 448.
35. Chepelevska LA, Lyubinetz OV. *Tendencies of death rate of the population of Ukraine on separate classes of diseases and nosologies: regional aspect*. Ukraine. Health health of the nation 2008; 1 (5): 40–43. (In Ukr.)
36. Chepelevska LA, Rudnytsky OP, Krapivina AA. *Modern trends of mortality of the Ukrainian population*. Ukraine. Health health of the nation 2014; 1 (29): 30–38. (In Ukr.)

(received 01.02.2017, published online 29.03.2017)

(одержано 01.02.2017, опубліковано 29.03.2017)

**Abstract**

**M. D. Chemych,**  
**N. G. Malysh,**  
**T. M. Goncharova,**  
**M. F. Siver,**  
*Sumy State University,*  
*2 Rymskogo-Korsakova St., 40007*  
*Sumy, Ukraine*

**EPIDEMIOLOGICAL FEATURES AND WAYS OF IMPROVING  
PREVENTION OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL  
INFECTIONS**

Acute respiratory viral infections remain relevant problems of the health care system for many years. Considering the rapid spread of the viruses among the population, the severity of clinical symptoms and existence of complications, the question of prevention and treatment is still actual until now.

For exploring the epidemic process of acute respiratory viral infections in 2005–2016 years we used information from the statistical reports of the Main Department of the State Sanitary and Epidemiological Service of Ukraine in Sumy region and applied analytical and descriptive techniques of the epidemiological research. Fluorescent microscopy and polymerase chain reaction were used for diagnosis of influenza and acute respiratory viral infections. For determination the population immunity to influenza we carried out hemagglutination inhibition reaction with various types of dry influenza diagnostics and examined the indicators of specific antibodies at titers 1:40 and more in donor's blood.

It was established that the incidence of influenza decreased from 784.7 per 100 thousand population to 33.7 ( $p < 0.05$ ), but the frequency of acute respiratory viral infections has grown from 3045.5 per 100 thousand population to 15326 ( $p < 0.05$ ) on the contrary. The incidence of influenza and acute respiratory viral infections among children is higher than among adults ( $p < 0.05$ ). There is a strong tendency of reduction the frequency of detection of adenoviruses, RS-viruses and parainfluenza viruses in clinical material from patients with severe respiratory disease ( $p < 0.05$ ). The growth rate of detection the influenza virus B antigens was +8.2%. The main feature of the epidemic season 2009–2010 is the beginning of circulation new pandemic strain of influenza A (H1N1) California. With consistently high level of herd immunity to influenza B virus (99.8 %), in the donors' serum were found the antibodies to influenza A(H1N1) virus in the diagnostic titers in 76.9% of cases and to influenza A (H3N2) virus in 95.1% which indirectly indicates the wide spread of these viruses in Sumy region.

Using medicines and methods that promote the normalization of the immune system and increasing of non-specific resistance to infectious agents, timely application of the sanitary and anti-epidemic measures in the focus of infection should be a key component in dealing with the emergence and spread of influenza and other acute respiratory viral infections.

**Keywords:** acute respiratory viral infections, influenza, tendency, herd immunity, prevention.

**Corresponding author:** [malysh.ng@gmail.com](mailto:malysh.ng@gmail.com)

**Резюме****М. Д. Чемич,****Н. Г. Малиш,****Т. М. Гончарова,****М. Ф. Сивер,***Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007***ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ**

Гострі респіраторні вірусні інфекції протягом багатьох років залишаються актуальною проблемою охорони здоров'я. Зважаючи на швидке поширення вірусів серед населення, тяжкість клінічних проявів і наявність ускладнень, проблема їх профілактики і лікування, до теперішнього часу зберігає свою актуальність.

Досліджуючи епідемічний процес гострих респіраторних вірусних інфекцій на Сумщині у 2005–2016 рр., були використані дані статистичної звітності Головного управління Державної санітарно-епідеміологічної служби України у Сумській області, застосовані аналітичні та дескриптивні прийоми епідеміологічного методу досліджень.

Встановлено, що частота захворюваності на грип знизилася з 784,7 на 100 тис. нас. до 33,7 ( $p < 0,05$ ), інцидентність на гострі респіраторні вірусні інфекції, навпаки, зросла з 3045,5 на 100 тис. нас. до 15326 ( $p < 0,05$ ). Захворюваність на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції дітей перевищує дорослих ( $p < 0,05$ ). При стабільно високому, рівні колективного імунітету до вірусу грипу В (99,8 %), у сироватках крові донорів, у діагностичних титрах, виявлені антитіла, до вірусу грипу А(H1N1) у 76,9 % випадків та до вірусу грипу А (H3N2) у 95,1 %, що опосередковано свідчило про широку циркуляцію даних вірусів на Сумщині.

Використання препаратів і засобів, що сприяють нормалізації функції імунної системи та підвищують неспецифічну резистентність організму до інфекційних агентів, своєчасне проведення санітарно-гігієнічних та протиепідемічних заходів в осередках недуги, повинні стати головними складовими у боротьбі з виникненням та поширенням грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій.

**Ключові слова:** гострі респіраторні вірусні інфекції, грип, тенденція, колективний імунітет, профілактика.

**Резюме****Н. Д. Чемич,****Н. Г. Малыш,****Т. Н. Гончарова,****М. Ф. Сивер,***Сумский государственный университет, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007***ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Острые респираторные вирусные инфекции в течение многих лет продолжают оставаться актуальной проблемой здравоохранения. Несмотря на быстрое распространение вирусов среди населения, тяжесть клинических проявлений и наличие осложнений, проблема их профилактики и лечения, до настоящего времени сохраняет свою актуальность.

Исследуя эпидемический процесс острых респираторных вирусных инфекций на Сумщине в 2005–2016 гг., были использованы данные статистической отчетности Главного управления Государственной санитарно-эпидемиологической службы Украины в Сумской области, применены аналитические и дескриптивные приемы эпидемиологического метода исследований.

Установлено, что частота заболеваемости гриппом снизилась с 784,7 на 100 тыс. нас. до 33,7 ( $p < 0,05$ ), инцидентность острыми

респираторними вірусними інфекціями, наоборот, выросла с 3045,5 на 100 тыс. нас. до 15326 ( $p < 0,05$ ). Заболеваемость гриппом и ОРВИ детей превышает взрослых ( $p < 0,05$ ). При стабильно высоком уровне коллективного иммунитета к вирусу гриппа В (99,8 %), в сыворотках крови доноров, в диагностических титрах, обнаружены антитела, к вирусу гриппа А (H1N1) в 76,9 % случаев и к вирусу гриппа А (H3N2) в 95,1%, что косвенно свидетельствовало о широкой циркуляции данных вирусов на Сумщине.

Использование препаратов и средств, способствующих нормализации функции иммунной системы и повышают неспецифическую резистентность организма к инфекционным агентам, своевременное проведение санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий в очагах болезни, должны стать главными составляющими в борьбе с возникновением и распространением гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций.

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, грипп, тенденция, коллективный иммунитет, профилактика.

Автор, відповідальний за листування: [malysh.ng@gmail.com](mailto:malysh.ng@gmail.com)

## Вступ

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) складають значну частину (60–70 %) усієї інфекційної захворюваності у світі і протягом багатьох років залишаються актуальною проблемою охорони здоров'я [1, 2]. Зважаючи на швидке поширення вірусів серед населення, їх здатність долати за короткий період значні відстані і інфікувати одночасно великі групи населення, тяжкість клінічного перебігу і наявність ускладнень, проблема профілактики і лікування цих інфекцій до теперішнього часу зберігає свою актуальність [3, 4]. Особливе місце серед ГРВІ належить грипу. У середньому щорічно на цю недугу хворіє кожний десятий дорослий і кожна третя дитина [5, 6].

Поширення ГРВІ у значній мірі визначається екологічною, соціально-економічною ситуацією, наявністю алергічних захворювань та іншими факторами [7, 8]. Класичні підходи до вирішення завдань профілактики грипу та інших ГРВІ потребують корекції і удосконалення.

**Мета дослідження.** Дослідити епідемічний процес ГРВІ на Сумщині протягом 2005–2016 рр., розробити ефективні профілактичні заходи.

**Матеріали та методи дослідження.** Вивчені дані статистичної звітності Головного управління Держсанепідслужби України у Сумській області (щомісячні регіональні звіти для МОЗ України, державна статистична звітність ф. №1, ф. №2, державні звітні форми щеплення (№5, 71) за 2005–2016 рр., карти стаціонарного хворого (033/о), звіти вірусологічної лабораторії ДЗ

«Сумський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України». У роботі використували дескриптивні та аналітичні прийоми епідеміологічного методу дослідження. Експрес діагностику грипу та ГРВІ проводили за допомогою методу люмінесцентної мікроскопії (МФА) з використанням імуноглобулінів, флуоресцюючих до вірусів грипу А, В, парагрипу I і II типів, аденовірусів та РС-вірусів (6684 дослідження) та молекулярно-генетичного методу – полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) з використанням тест систем «Ампли Сенс InfluenzavirusA/H1 – swine – FL», «Ампли Сенс InfluenzaA/B – FL» (3363 дослідження). Для визначення стану колективного імунітету населення області до грипу досліджували показники наявності специфічних антитіл у крові донорів. Застосовували реакцію гальмування гемаглютинації (РГГА) з сухими гриппозними діагностикумами різних типів (виробництво Росія, м. Санкт-Петербург) (1071 досліджень). Отримані дані були проаналізовані за допомогою пакету C-STAT (OxfordStatistic).

## Результати дослідження та їх обговорення

В епідсезонах з 2005 по 2016 рр. показники захворюваності на грип знаходилися у межах 24,5–784,7 на 100 тис. нас. (максимальний показник у 2006–2007 рр.) (рис. 1). Спостерігалася виражена тенденція до зниження рівнів зареєстрованої інцидентності ( $T_{\text{зн.}^{\text{сер.}}} = -9,9\%$ ).

Водночас, нами була встановлена виражена тенденція до приросту захворюваності на інші ГРВІ ( $T_{\text{пр.}^{\text{сер.}}} = +8,4\%$ ) (рис. 2). Показник інци-

дентності на інші ГРВІ населення Сумщини в епідсезоні 2005–2006 рр. склав 3572,3 на 100 тис. нас. і мав незначні коливання до 2008–2009 рр. З епідсезону 2009–2010 рр. захворюваність варіювала у діапазоні 9097–15326,5 на 100 тис. нас.

Інцидентність на ГРВІ перевищувала аналогічний показник по грипу у 2005–2006 рр. – у

142,9 рази, у 2006–2007 рр. – у 6 разів, у 2007–2008 рр. – у 21,7; у 2008–2009 рр. – у 24,4; у 2009–2010 рр. – у 55,5; у 2010–2011 рр. – у 90,9; у 2011–2012 рр. – у 371,3; у 2012–2013 рр. – у 90,9; у 2013–2014 рр. – у 363,4; у 2014–2015 рр. – у 454,8; у 2015–2016 рр. – у 499 разів.

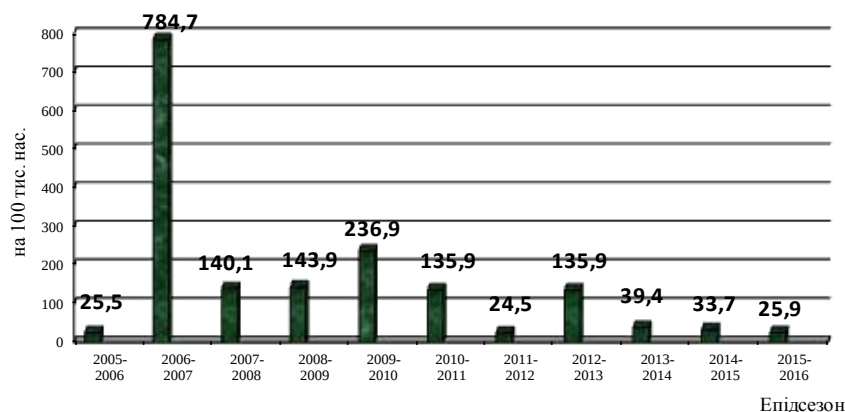


Рисунок 1 – Динаміка захворюваності на грип у Сумській області

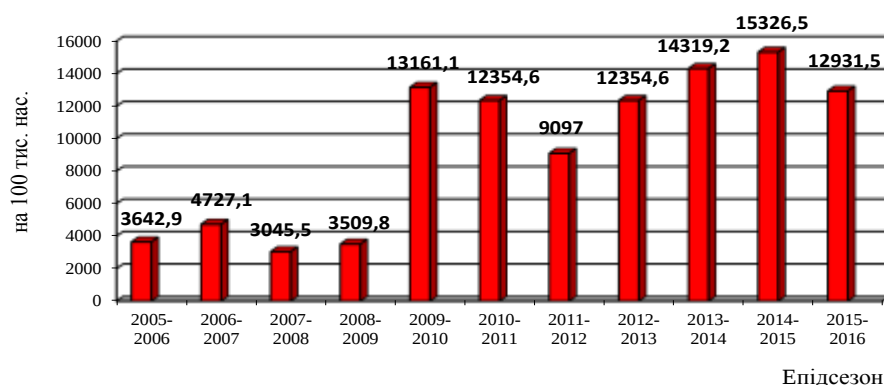


Рисунок 2 – Динаміка загальної захворюваності на ГРВІ у Сумській області

Найчастіше епідемії грипу та ГРВІ в Україні розпочиналися спалахами серед школярів, так як діти є найбільш активним джерелом інфекції і зазвичай грип та ГРВІ у першу чергу вражають дитяче населення. Нами встановлено, що якщо у 2005–2006 рр. захворіло на грип та ГРВІ ( $3,6 \pm 0,02$ ) % дорослого населення, у 2006–2007 – ( $3,0 \pm 0,02$ ) %, у 2007–2008 – ( $1,8 \pm 0,01$ ) %, у 2008–2009 – ( $2,9 \pm 0,02$ ) %, то захворюваність дітей у даному періоді була вищою, відповідно, у 1,3; 5,6; 6,8 і 4,2 раз. Частота реєстрації грипу та ГРВІ у дітей в епідсезонах 2009–2010 та 2010–2011 рр. сягала ( $57,2 \pm 0,13$ ) % і ( $55,5 \pm 0,01$ ) %,

відповідно. У 2011–2012; 2012–2013; 2013–2014; 2014–2015, 2015–2016 рр. за медичною допомогою зверталось від 41,3 до 52,2 % дитячого населення області ( $T_{пр.ср.} = +8,2$  %). Показник ураженості дорослого населення був значно меншим ( $p < 0,01$ ) ( $T_{пр.ср.} = +3,2$  %) і знаходився у діапазоні 4,7–6,5 % (рис. 3).

Під час епідемії грипу госпіталізації підлягають пацієнти з тяжким перебігом недуги, ускладненнями та супутніми хворобами. Додатковий ліжковий фонд створюється з урахуванням того, що госпіталізації підлягають 1 % хворих дорослих та 2,5 % – дітей.

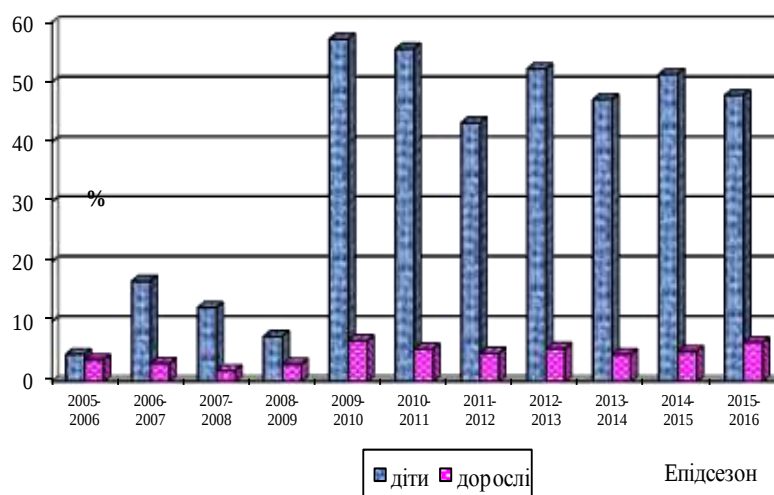


Рисунок 3 – Частота реєстрації грипу та ГРВІ у дорослих та дітей у Сумській області

Рід час епідемії грипу може захворіти до 20 % дорослого і до 40 % дитячого населення [9]. Встановлені нами показники госпіталізації хворих, як серед дитячого, так і серед дорослого населення Сумщини, свідчили, що рівень госпіталізації дітей за всі досліджувані епідсезони був високим, з максимумом у 2009–2010 рр.,

коли досяг  $(9,4 \pm 0,1) \%$ . Тоді, як цей показник у дорослих був значно меншим і коливався від 0,3 до 5,0 %, при  $T_{пр.}^{сер.} = +6,1 \%$ . В епідсезоні 2009–2010 рр. цей рівень сягнув  $(7,5 \pm 0,01) \%$ , що свідчило про тяжкість перебігу грипу та ГРВІ у дорослих осіб (табл. 1).

Таблиця 1– Показники госпіталізації хворих на грип та ГРВІ (%)

| Показник | Епідсезон |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|          | 2005-2006 | 2006-2007 | 2007-2008 | 2008-2009 | 2009-2010 | 2010-2011 | 2011-2012 | 2012-2013 | 2013-2014 | 2014-2015 | 2015-2016 |
| діти     | 5,4       | 2,9       | 3,8       | 5,5       | 9,4       | 5,1       | 8,2       | 8,1       | 8,7       | 7,6       | 8,5       |
| дорослі  | 0,3       | 0,9       | 1,4       | 1,3       | 7,5       | 1,7       | 4,7       | 5,0       | 5,0       | 4,5       | 5,3       |

Загалом, у Сумській області в епідсезоні 2009–2010 рр. було госпіталізовано  $(8,5 \pm 0,07) \%$  хворих на грип та ГРВІ (Україна – 5,7 %) [9, 10].

Летальних випадків, пов'язаних з грипом та ГРВІ, у досліджуваних епідсезонах, за винятком епідсезону 2009–2010 рр. та 2015–2016 рр. в області зареєстровано не було. У 2009–2010 рр. померли від грипу 22 особи або 0,17 % з числа госпіталізованих у лікувальні заклади або 0,02 % з числа захворілих. У 2015–2016 рр. 13 осіб – 0,13 % з числа госпіталізованих і 0,009 % з усіх захворілих. В усіх померлих у змивах з носоглотки були ізолювані віруси грипу А(H1N1) Каліфорнія. З них чоловіків та жінок було порівну. У віковій структурі переважали особи віком від 29 до 48 років, при цьому питома вага осіб віком від 29 до 38 років склала 40,9 %, від 39 до 48 років – 31,8 %.

В епідсезонах 2006–2007; 2007–2008; 2014–2015 рр. найбільше з клінічного матеріалу хворих було ізолювано аденовірусів. У 2006–2007 рр. антигени аденовірусів виявлені у  $(5,7 \pm 0,9) \%$  проведених досліджень, у 2007–2008 та 2014–2015 рр., відповідно, у  $(10,7 \pm 1,6)$  та  $(5,1 \pm 0,8) \%$ . Антигени вірусів парагрипу у 2008–2009 рр. ізолювали у  $(5,1 \pm 0,6) \%$  випадків, у 2011–2012 та 2013–2014 рр., відповідно, у  $(5,3 \pm 0,6)$  та  $(4,2 \pm 0,4) \%$  випадків. Враховуючи, вище зазначене, та загальновідомі дані, про те, що захворювання спричинені вірусами парагрипу і аденовірусами відрізняються не таким бурхливим перебігом як грип, дорослі на парагрип хворіють не часто і недуга у них перебігає легко, а для аденовірусної інфекції властивий повзучий характер процесу, вважаємо, що особливістю епідсезонів 2006–2007; 2007–2008;

2008–2009 рр. було поступове втягування в епідемічний процес ГРВІ дітей.

В епідсезоні 2010–2011 рр. кількість антигенів аденовірусів та РС-вірусів виявлених МФА значно зменшилася ( $p < 0,05$ ). Так, антигени аденовірусів ізолювали лише у  $(1,1 \pm 0,3)$  % проведених досліджень, РС-вірусів – у  $(0,5 \pm 0,2)$  %. Антигенів вірусів парагрипу в епідсезоні 2010–2011 рр. МФА не виявили взагалі.

За даними звітів вірусологічної лабораторії, у досліджуваних епідсезонах, спостерігалася виражена тенденція до зниження виявлення, у хворих на тяжку респіраторну патологію, аденовірусів ( $T_{\text{зн.}}^{\text{сеп.}} = -7,0$  %), вірусів парагрипу

( $T_{\text{зн.}}^{\text{сеп.}} = -5,4$  %), РС-вірусів ( $T_{\text{зн.}}^{\text{сеп.}} = -5,2$  %). Однак, при цьому, слід зважати і на організацію роботи з виявлення вірусів у досліджуваних епідсезонах. Встановлено, що дослідження МФА часто проводилися із затримкою у часі, лише після дослідження клінічного матеріалу методом ПЛР. Даний факт, опосередковано впливав на достовірність результатів, оскільки загальновідомо, що РС-вірус відрізняється надзвичайною лабільністю та низьким титром у секретах хворого, що у свою чергу, зумовлює практично неможливу його ізоляцію із зразків, які довго зберігалися.

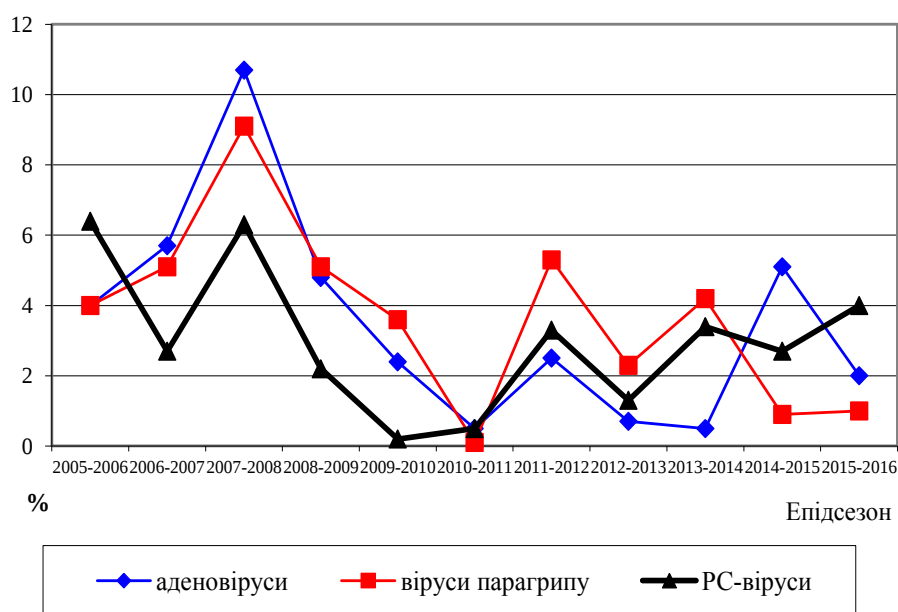


Рисунок 4 – Динаміка частоти виявлення антигенів аденовірусів, РС-вірусів, вірусів парагрипу з носоглоткових змивів МФА

Нами встановлено, що у досліджуваний період частота виявлення антигенів вірусів грипу В зростала ( $T_{\text{пр.}}^{\text{сеп.}} = +8,2$  %), вірусів грипу А – була стабільною ( $T_{\text{зн.}}^{\text{сеп.}} = -0,2$  %). З матеріалу, направлено для дослідження у вірусологічну лабораторію у 2005–2006 рр., антигени вірусів грипу А були ізольовані у  $(2,4 \pm 0,9)$  % випадків, грипу В – у  $(0,3 \pm 0,3)$  %. В епідсезоні 2009–2010 рр. показник виявлення антигенів вірусів грипу А збільшився до  $(3,9 \pm 0,6)$  %, а у 2010–2011 рр. достовірно ( $p < 0,05$ ) зріс у 2,8 рази і склав  $(6,7 \pm 0,7)$  %. Рівень ізоляції антигенів вірусів грипу В з носоглоткових змивів склав у 2006–2007 рр. –  $(0,9 \pm 0,4)$  %, у 2007–2008 –  $(0,3 \pm 0,3)$  %, у 2008–2009 –  $(0,7 \pm 0,2)$  %. У 2010–2011 рр. частота їх виявлення збільшилася до  $(7,5 \pm 0,8)$  % ( $p < 0,01$ ), що опосередковано

свідчило про зростання ролі вірусів грипу В, як збудників ГРВІ. А це, на нашу думку, у свою чергу зумовило зміни характеру епідемічного процесу грипу у 2010–2011 рр. Якщо у 2009–2010 рр. показник госпіталізації дорослого населення складав  $(7,5 \pm 0,01)$  %, то вже у 2010–2011 рр. знизився до  $(0,9 \pm 0,05)$  % ( $p < 0,05$ ). З епідсезону 2011–2012 рр. частота ізоляції антигенів вірусу грипу А не перевищувала  $(3,9 \pm 0,5)$  %. При цьому, в епідсезоні 2014–2015 рр. поряд вірусами грипу А  $(2,1 \pm 0,2)$  %, з клінічного матеріалу у  $(4,1 \pm 0,5)$  % випадків ізолювали віруси грипу В, у 2015–2016 рр. – у  $(2,7 \pm 0,9)$  % і  $(4,7 \pm 1,2)$  %, відповідно.

Враховуючи вищезазначене, вважаємо, що методи експрес-діагностики необхідно використовувати в інфекційних стаціонарах, як з метою

своєчасного призначення специфічних засобів противірусної терапії, прогнозування подальшого перебігу недуги, так і раціонального розміщення хворих у відділенні.

Для етіологічного прогнозування епідемічного процесу грипу та цілеспрямованого проведення профілактичних і протиепідемічних заходів необхідно постійно та систематично вивчати динаміку штамової структури циркулюючих вірусів грипу. А оскільки донори крові є індикаторною групою, яка дозволяє судити про рівень напруженості імунітету, у міжепідемічний період ми проводили дослідження сироваток крові донорів. Захисний титр анти-

тіл до вірусів грипу А та В визначали у РГГА. Нами виявлено, що показники циркуляції вірусів грипу В серед населення області на сучасному етапі є найвищими. Дані проведеного серологічного моніторингу за станом напруги імунітету до вірусів грипу серед дорослого населення, свідчили про те, що захисний рівень антитіл (1:40) до вірусів грипу В мали у 2006 р. – 58,7 % донорів, у 2007 р. – 92,3 %, у 2008 р. – 87,1 %, у 2009 та 2010 рр. відповідно – 95,2 та 80,9 %, у 2011 р. – 55,2 %. Цей показник у подальшому зростав, і у 2014 р. становив 99,8 % (рис. 5).

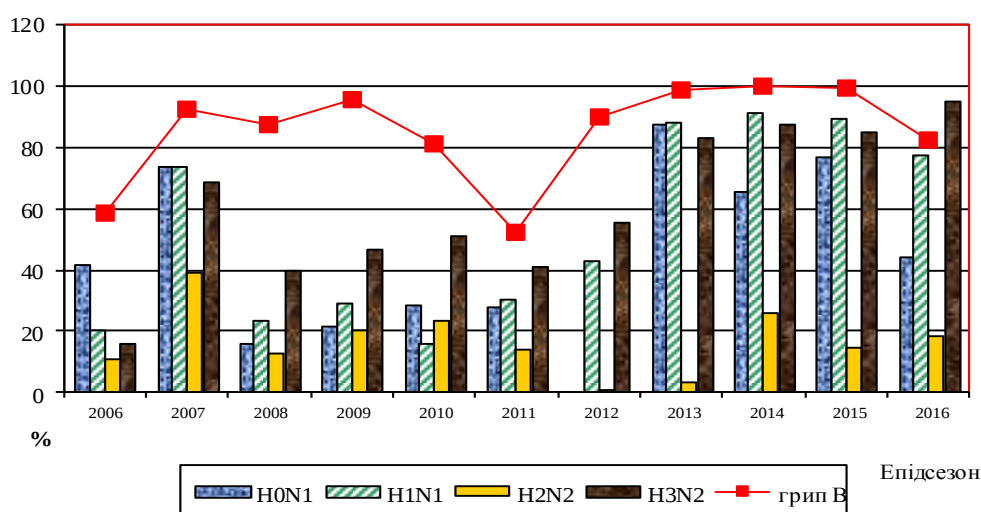


Рисунок 5 – Динаміка питомої ваги сироваток крові донорів, які мають захисний титр антитіл до різних типів вірусів грипу

Згідно даних контролю імуноструктури до вірусів грипу А, у 2007 р. було виявлено осіб, імунних до вірусів грипу А(H1N1), – 73,6 %, до вірусів грипу А(H0N1) – 73,1 %, до вірусів грипу А(H3N2) та до вірусів грипу А(H2N2) відповідно – 68,7 та 39,0 %. З 2008 р. питома вага імунних до вірусів грипу А осіб зменшувалася і найбільше до штаму А(H1N1) (сезонний) – у 4,8 рази. У 2010 р. – лише у 15,6 % досліджених сироваток було виявлено антитіла (1:40) до сезонного вірусу грипу А(H1N1). Водночас, ми встановили, що у 2010 р. – у 59,5 % досліджених сироваток донорів мали захисний титр антитіл до вірусу грипу А типу (H1N1) Каліфорнія. З 2013 р. питома вага осіб імунних до А(H1N1) знаходилася у діапазоні 87,7–90,7 %. При цьому, частка осіб імунних

до вірусів грипу А(H2N2) зменшилася (у 2016 р. – 18,1 % досліджених сироваток).

Таким чином, ми встановили, що на сучасному етапі найвищі рівні колективного імунітету є до вірусів грипу В, вірусів грипу А(H1N1) Каліфорнія, вірусів грипу А(H3N2).

До того ж, за даними серологічного моніторингу за станом напруги імунітету до вірусів грипу у донорів, були встановлені, виражені тенденції зростання кількості імунних осіб до вірусів грипу А(H1N1) та А(H3N2) (відповідно,  $T_{пр.}^{сер.} = +6,8 \%$  і  $T_{пр.}^{сер.} = +5,2 \%$ ), помірні – до А(H2N2) та вірусів грипу В (відповідно,  $T_{пр.}^{сер.} = +1,3 \%$  і  $T_{пр.}^{сер.} = +1,8 \%$ ), відповідно. Середній темп приросту осіб, із захисним титром антитіл до вірусів грипу А(H0N1) суттєво не змінювався ( $T_{пр.}^{сер.} = +0,9 \%$ ).

Отримані нами дані, підтвердили результати інших дослідників, про те, що зі зростанням рівню типоспецифічного колективного імунітету, створюються умови для формування наступного пандемічного варіанту збудника грипу. У 2007 р. у населення Сумської області сформувався виражений колективний імунітет до сезонного вірусу грипу А(H1N1), і ця обставина сприяла тому, що епідемію грипу в епід-

#### Висновки

1. За досліджуваний період частота захворюваності на грип населення Сумської області знизилася з 784,7 на 100 тис. нас. до 33,7 ( $p < 0,05$ ), інцидентність на ГРВІ, навпаки, зросла з 3045,5 на 100 тис. нас. до 15326 ( $p < 0,05$ ). Захворюваність на грип та ГРВІ серед дітей перевищує дорослих ( $p < 0,05$ ). При цьому, тенденція до зростання захворюваності дітей є вираженою ( $T_{пр.}^{сер.} = +8,1 \%$ ), дорослих – помірною ( $T_{пр.}^{сер.} = +3,2 \%$ ).

2. Спостерігається виражена тенденція до зниження частоти виявлення аденовірусів, РС-вірусів та вірусів парагрипу з клінічного матеріалу хворих на тяжку респіраторну патологію ( $p < 0,05$ ). Темп приросту виявлення антигенів вірусу грипу В склав  $+8,2 \%$ . Основною особливістю епідемічного сезону 2009–2010 рр. є початок циркуляції нового пандемічного штаму вірусу грипу А(H1N1) Каліфорнія.

3. При стабільно високому, рівні колективного імунітету до вірусу грипу В ( $99,8 \%$  у

сезоні 2009–2010 рр. спричинив пандемічний варіант збудника – А(H1N1) Каліфорнія. Вірус грипу А(H1N1) Каліфорнія вражав усі вікові групи населення, оскільки типоспецифічний імунітет був відсутній. При наступних епідеміях пандемічного циклу можна очікувати переважно захворювання на грип дітей, так як населення більш старшого віку вже контактувало з вірусом та має до нього імунітет.

2015 р.), у 2015 р. у сироватках крові донорів, у титрах 1:40 і вище, виявлені антитіла, до вірусу грипу А(H1N1) у  $76,9 \%$  випадків та до А(H3N2) у  $95,1 \%$ , що опосередковано свідчить про широку циркуляцію даних вірусів на Сумщині.

4. Грип та інші ГРВІ є інфекційними захворюваннями з неконтрольованим епідемічним процесом. Запобігти підйомам захворюваності завдяки проведенню щеплень не вдається. Проведення неспецифічної профілактики грипу (застосування протівірусних препаратів, що діють на віруси грипу (інгавірин, аміксин, таміфлю, кагоцел), препаратів і засобів, що сприяють нормалізації функції імунної системи, які підвищують неспецифічну резистентність організму до інфекційних агентів з метою попередження розвитку тяжких ускладнень, санітарно-гігієнічних та протиепідемічних заходів в осередках недуги повинні стати головними складовими у боротьбі з виникненням та поширенням грипу та інших ГРВІ.

#### References (список літератури)

1. Smirnov VS. *Prevention and treatment of influenza and acute respiratory viral infections*. SPb.: Ajsing, 2012. 56p.
2. Hushtova NS. *Acute respiratory infections (ARI), influenza viruses, parainfluenza, measles, adenovirus*. Majkop: ООО «Elektronnye izdatel'skie tekhnologii», 2015. 65p.
3. Liu CY, Xiao Y ZD. Viral etiology of acute respiratory tract infection among pediatric inpatients and outpatients from 2010 to 2012 in Beijing, China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2013 Apr.; 51(4):255–9.
5. Car'kova SA, Trusova ON. [Metapneumovirus and bokavirus – "new" viruses in the etiological structure of respiratory tract infections in children] *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2013;6(111):20–4.
6. Onishchenko OV, Golubka OS, Mironenko AP, Stepanskij DA. [Characterization of strains of influenza virus composition of the population, allocated in Ukraine in 2011–2012 season] *Tuberkulez, legochnye bolezni, VICH-infekciya*. 2012; 4(11):97–100
7. Saxena S, Singh D, Zia A. Clinical characterization of influenza A and human respiratory syncytial virus among patients with influenza like illness. *J Med Virol*. 2017 Jan; 89(1):49–54.
8. Nemchenko AS, Simonyan LS. [Pharmacoeconomic evaluation of pharmaceutical providing patients with influenza and pneumonia: a review of epidemiological processes in countries abroad and in Ukraine] *Upravlinnya, ekonomika ta zabezpechennya yakosti v farmatsiyi*. 201;6:66–71.

9. Kiselev OI, Marinich IG, Sominina AA. *Influenza and other respiratory viral infections: epidemiology, prevention, diagnosis and therapy*. SPb.: Borges, 2003. 245p.
10. Grinevich OY, Markovich IH. [Pandemic influenza A (H1N1): an overview of the events of 2009–2010. The previous forecast for the epidemic season 2010–2011] *Simeyna meditsina*. 2010; 4:3–6.
11. Vozianova ZhI, Golubovskaya OA. [The pandemic influenza A (H1N1): the course and failed predictions] *Suchasni i infekcii*. 2010;2:4–11.

(received 06.02.2017, published online 29.03.2017)

(одержано 06.02.2017, опубліковано 29.03.2017)

**Abstract**

A. A. Andreiev<sup>1</sup>,  
O. E. Skobska<sup>2</sup>,  
A. E. Andreiev<sup>1</sup>,  
N. V. Kadzhaya<sup>2</sup>,  
A. S. Gotin<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Chernigov Regional Hospital, 25  
Michalivich St., Chernigov, Ukraine  
14029;

<sup>2</sup>Romodanov Institute of Neurosur-  
gery, 32 Platona Mayborody St.,  
Kyiv, Ukraine 04050

**MILD TBI WITH 13-15 POINTS BY GLASGOW COMA SCALE:  
IS THIS INJURY MILD?**

141 cases of TBI (age  $38.3 \pm 14.3$  years; male/female 2.5:1) with the GCS score of 13–15 points in the first 24 hours post trauma were analyzed. According to CT results, all patients divided into 5 sub-groups: no pathological CT finds ( $n = 40$ ), type I brain contusion ( $n = 25$ ), type II brain contusion with cranial vault fracture ( $n = 30$ ), type II brain contusion with cranial vault fracture and traumatic intracranial hemorrhages ( $n = 30$ ), type II brain contusion with temporal bone pyramid fracture ( $n = 16$ ). Standardized examination protocol was used. Self-reported symptoms (ex.: headache, dizziness, general weakness, double vision etc.) and clinical finds (spontaneous nystagmus, instability in Romberg test etc.) were rated in range scale and analyzed with discriminant analysis method. The most qualitative discrimination of cases with intracranial pathological CT-finds was made by the following clinical signs: male, age over 60 years, injury of high velocity, alcohol intoxication, post-traumatic loss of consciousness 15 minutes or more, vomiting 2 or more times, amnesia, posttraumatic seizures, meningeal signs and skull-base fracture symptoms: Battle's sign, *hematympanum*, rupture of the eardrum. In order to examine the diagnostic value of detected clinical signs the ROC-curve analyze was performed.

As a result of calculating the area under the ROC-curve (AUC) good informativeness (AUC of 0.793 to 0.7) showed the following clinical signs: age over 60 years, meningeal signs, traumatic loss of consciousness for more than 10 minutes, Battle's sign, rupture of the eardrum, *hematympanum*, posttraumatic seizures; AUC of less than 0.7: male, injury of high velocity, alcohol intoxication, vomiting 2 or more times, anterograde amnesia. We proposed a diagnostic algorithm with the use of small (Se – 80,6 %, Sp – 30,05 %) and major risk factors (Se – 25,8 %, Sp – 84,9 %). The highest rate of positive CT-scans is associated with the presence of at least one large or two small risk factors.

**Keywords:** Mild TBI, Glasgow coma scale, computed tomography, sensitivity, specificity Mild TBI, Glasgow coma scale, computed tomography, sensitivity, specificity.

**Corresponding author:** skobska@i.ua

# Резюме

О. А. Андреев<sup>1</sup>,  
О. Е. Скобская<sup>2</sup>,  
А. Е. Андреев<sup>1</sup>,  
Н. В. Каджая<sup>2</sup>,  
О. С. Готін<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>КЛПЗ «Чернігівська обласна лікарня», вул. Михалевича 25, м. Чернігів, Україна, 14029

<sup>2</sup>ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», вул. Платона Майбороди 32, м. Київ, Україна, 04050

## ЧЕРЕПНО-МОЗКОВА ТРАВМА ЗА ШКГ 13–15 БАЛІВ: ОЗНАКИ, АСОЦІЙОВАНІ З НАЯВНІСТЮ ВНУТРІШНЬО-ЧЕРЕПНИХ ТРАВМАТИЧНИХ УШКОДЖЕНЬ ТА ЇХ ПРОГНОЗУВАННЯ

Ретроспективно проаналізовано 141 випадок ЧМТ (середній вік  $38,3 \pm 14,3$  років; чоловіки/жінки – 2,5:1) з оцінкою за ШКГ 13–15 балів в перші 24 години. Всі хворі обстежені згідно діючих рекомендацій МОЗ України. За даними КТ хворих розділено на підгрупи: без вогнищевих КТ змін ( $n = 40$ ), забій головного мозку І типу ( $n = 25$ ), забій головного мозку ІІ типу з переломом склепіння черепа ( $n = 30$ ), забій головного мозку ІІ типу з лінійним переломом кісток черепа та травматичними оболонковими крововиливами ( $n = 30$ ), забій головного мозку ІІ типу з переломом піраміди скроневої кістки ( $n = 16$ ). Клінічні ознаки, що відповідають різним підгрупам хворих з ЧМТ аналізували методом покрокового дискримінантного аналізу та за допомогою ROC-аналізу (receiver operating characteristic). За результатами розрахунку площі під ROC-кривою (area under the curve – AUC) хорошу інформативність (AUC від 0,793 до 0,7) демонстрували наступні клінічні ознаки: вік старше 60 років, ригідність потиличних м'язів, післятравматична втрата свідомості більше 10 хвилин, симптом Бітгля, розрив барабанної перетинки, гемотимпанум, епілептичні напади; AUC менше 0,7: чоловіча стать, загрозливий механізм травми (падіння з будь-якої висоти, наїзд автомобіля на пішохода), алкогольне сп'яніння, блювання 2 та більше разів, антероградна амнезія.

Клінічні ознаки, що мають високі значення чутливості та низькі значення специфічності (Se – 80,6 %, Sp – 30,05 %) об'єднані нами в групу малих факторів ризику внутрішньочерепних травматичних ушкоджень, а ознаки, що характеризуються високими значеннями специфічності (Se – 25,8 %, Sp – 84,9 %) – в групу великих факторів. КТ показана при наявності хоча б одного великого фактора або двох малих факторів.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма легкого ступеня тяжкості, шкала ком Глазго, комп'ютерна томографія, чутливість, специфічність.

# Резюме

А. А. Андреев<sup>1</sup>,  
О. Е. Скобская<sup>2</sup>,  
А. Е. Андреев<sup>1</sup>,  
Н. В. Каджая<sup>2</sup>,  
А. С. Готін<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>КЛПУ «Черниговская областная больница», ул. Михалевича, 25, г. Чернигов, Украина, 14029;

<sup>2</sup>ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», ул. Платона Майбороды, 32, г. Киев, Украина, 04050

## ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА ПО ШКГ 13–15 БАЛЛОВ: ПРИЗНАКИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАЛИЧИЕМ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ И ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

Проведен ретроспективный анализ 141 случая ЧМТ (средний возраст  $38,3 \pm 14,3$ ; мужчины/женщины – 2,5: 1) с оценкой по ШКГ 13–15 баллов в первые сутки после травмы. Больные обследованы согласно действующим рекомендациям Минздрава Украины. По результатам КТ больные разделены на подгруппы: без очаговых изменений на КТ ( $n = 40$ ), ушиб головного мозга І типа ( $n = 25$ ), ушиб головного мозга ІІ типа с переломом свода черепа ( $n = 30$ ), ушиб головного мозга ІІ типа с линейным переломом костей черепа и травматическими оболочечными кровоизлияниями ( $n = 30$ ), ушиб головного мозга ІІ типа с переломом пирамиды височной кости ( $n = 16$ ).

Клинические признаки, соответствующие различным подгруппам больных с ЧМТ анализировали методом пошагового дискриминантного анализа и с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic). По результатам расчета площади под ROC-кривой (area under the curve – AUC) хорошую информативность (AUC от 0,793 до 0,7) демонстрировали следующие клинические признаки: возраст старше 60 лет, ригидность затылочных мышц, посттравматическая потеря сознания более 10 минут, симптом Биттля, разрыв барабанной перепонки, гемотимпанум, эпилептические припадки; AUC менее 0,7: мужской пол, угрожающий механизм травмы (падение с любой высоты, наезда автомобилем на пешехода), алкогольное опьянение, рвота 2 и более раз, антероградная амнезия.

Клинические признаки, имеющие высокие значения чувствительности и низкие значения специфичности ( $Se = 80,6\%$ ,  $Sp = 30,05\%$ ) объединены нами в группу малых факторов риска внутричерепных травматических повреждений, а признаки, характеризующиеся высокими значениями специфичности ( $Se = 25,8\%$ ,  $Sp = 84,9\%$ ) – в группу крупных факторов. КТ показана при наличии хотя бы одного крупного фактора или двух малых факторов.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма легкой степени тяжести, шкала ком Глазго, компьютерная томография, чувствительность, специфичность.

Автор, відповідальний за листування: skobska@i.ua

## Вступ

Актуальність досліджень черепно-мозкової травми (ЧМТ) визначається існуванням ряду не вирішених питань, серед яких можна виділити кілька базисних: створення багатовимірної класифікації ЧМТ, впровадження обґрунтованих технологій нейровізуалізації та удосконалення методів лікування постраждалих на основі принципів доказової медицини. Не вдаючись в аналіз поширених класифікацій ЧМТ відзначимо, що базисом для побудови єдиної класифікації повинна бути морфологічна характеристика ЧМТ, її біомеханіка, патофізіологічні механізми і можливість адекватного прогностичного моделювання.

Струс головного мозку (СГМ) і забій головного мозку легкого ступеня тяжкості (ЗГМ<sub>ЛСТ</sub>) – найбільш часті форми ЧМТ – хоч і об'єднані вітчизняною класифікацією в єдину рубрику ЧМТ легкого ступеня тяжкості (ЧМТ<sub>ЛСТ</sub>), мають різну патоморфологічну сутність: СГМ відносять до легкої форми дифузного аксонального ушкодження, а ЗГМ<sub>ЛСТ</sub> – до вогнищевих ушкоджень, а тому коректним виглядає диференційований підхід до їх діагностики та лікування [1; 2]. У пацієнта з клінічно «легкою» травмою можуть з'явитися та прогресувати обумовлені травмою внутрішньочерепні ушкодження [3; 4].

Різні дослідження показали важливість ранньої ідентифікації факторів, які роблять появу таких ускладнень більш імовірною. [5; 6] Незважаючи на широкий світовий досвід, у вітчизняній нейрохірургії все ще відсутня загальноприйнята політика вибіркового проведення радіологічних обстежень і госпіталізації пацієнтів при ЧМТ<sub>ЛСТ</sub>.

Мета дослідження: визначити можливі клінічні ознаки, що асоційовані з наявністю внутрішньочерепних травматичних ушкоджень, оцінити їх чутливість та інформативність у постраждалих з ЧМТ за ШКГ 13–15 балів.

## Матеріали та методи дослідження

Ретроспективно проаналізовано 141 випадок ЧМТ у осіб, що знаходились на лікуванні в нейрохірургічному відділенні КЛПЗ «Чернігівська обласна лікарня» та у відділі нейротравми ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» в 2014–2016 рр., відібраних на підставі єдиного критерію – сума балів за ШКГ 13–15 балів при первинній оцінці хворого нейрохірургом в приймальному відділенні в гострому періоді ЧМТ. Всі постраждалі обстежені згідно «Протоколу надання медичної допомоги хворим із черепно-мозковою травмою» (Наказ МОЗ України N 245 від 25.04.2006). Комп'ютерна томографія (КТ) виконана всім пацієнтам при



госпіталізації в нейрохірургічне відділення. При виявленні вогнищ ушкодження мозку описували їх вид, топографію, кількість, рентгенологічну щільність (величину коефіцієнта абсорбції) відповідно до КТ – класифікації забоїв головного мозку В. Н. Корнієнка та співав. (1987); вимірювали найбільшу товщину оболонкових крововиливів. На підставі поєднання КТ ознак внутрішньочерепних ушкоджень (або їх відсутності) були сформовані підгрупи хворих з ЧМТ: без вогнищевих КТ змін (БВЗ) ( $n = 40$ ), забій головного мозку I типу (ЗГМ I) ( $n = 25$ ), забій головного мозку II типу в поєднанні з лінійним переломом кісток скеліття та/або основи черепа (ЗГМ II типу + ПКЧ) ( $n = 30$ ), забій головного мозку II типу з лінійним переломом кісток скеліття та/або основи черепа та травматичними оболонковими крововиливами (ЗГМ II типу + ТОК) ( $n = 30$ ), забій головного мозку II типу з переломом піраміди скроневої кістки (ЗГМ II типу + ПСК) ( $n = 16$ ).

Моніторинг неврологічного стану хворих з виділенням ведучих клінічних симптомів та їх уніфікована градація проводилась напівкількісним (ранговим) методом в балах (0 балів – немає ознаки; 1,2,3 – мінімальний, помірний та високий ступінь прояву ознаки відповідно) шляхом внесення відповідних даних в єдину електронну базу даних, створену на основі Microsoft Office Access (Microsoft® Office 2010, © 2010 Microsoft Corporation). Покази до хірургічного лікування постраждалих з внутрішньочерепними гематомами встановлювали відповідно до «Протоколу надання медичної допомоги хворим із черепно-мозковою травмою». Проведено 19 оперативних втручань.

Отримані результати оброблені в Програмі STATISTICA (data analysis software system), version 10 (StatSoft, Inc. 2011, www.statsoft.com). Прогностичне значення різних показників визначали як окремо за допомогою ROC-аналізу (receiver operating characteristic – ROC), так і комплексно методом покрокового дискримінантного аналізу. Для оцінки характеристик (ROC) кривих розраховували площу під ROC-кривою (area under the curve – AUC), а також обчислювали чутливість і точки відсікання при фіксованих рівнях специфічності 95 і 80 %.

#### Результати дослідження

У 56 (39,7 %) хворих сума балів за ШКГ при первинній оцінці нейрохірургом в приймальному відділенні склала 15 балів, у 51 (36,1 %) – 14 балів, а у 34 (24,2 %) – 13 балів. Середній вік пост-

раждалих становив  $38,3 \pm 12,3$  роки. Співвідношення чоловіки/жінки – 2,5:1.

Серед обставин переважала побутова травма (78,7 %); питома вага кримінальної травми складала 21,2 %, дорожньо-транспортний травматизм – 23,4 %; спортивний травматизм – 7,8 %. 36 (25,5 %) хворих отримало ЧМТ в стані алкогольного сп'яніння.

Зафіксована в медичних документах післятравматична втрата свідомості мала місце у 124 (87,9 %) хворих. У половини (48,9 %) її тривалість не перевищувала 5 хвилин. У 17 (12,0 %) постраждалих факт втрати свідомості підтвердження не знайшов. У 19 (13,4 %) постраждалих мала місце антероградна амнезія.

За результатами КТ головного мозку у 40 (28,3 %) постраждалих не виявлено травматичних ушкоджень речовини мозку та кісток черепа. У 25 (17,7 %) пацієнтів виявлено обмежені зони зниженої щільності речовини півкуль мозку, середні величини яких близькі до томоденситометричних показників набряку мозку (18 до 25 Н). В 76 (53,9 %) випадках мали місце вогнища контузії мозку у вигляді помірного гомогенного підвищення щільності до 60 Н. Лінійні переломи кісток скеліття черепа в поєднанні з забоєм головного мозку II типу виявлено в 30 (21,2 %) випадках; в 16 (11,3 %) випадках виявлено перелом основи черепа та піраміди скроневої кістки, що поєднувався з забоєм головного мозку II типу; в 10 (7,0 %) – забій головного мозку II типу, що поєднувався з травматичним епідуральним крововиливом, у 14 (9,92 %) – з травматичним субдуральним крововиливом, в 6 (4,25 %) випадках виявлені поєднані субдуральні та епідуральні крововиливи базально-скронево-тім'яної, базально-лобно-скроневої, базально-скроневої локалізації.

В 19 (13,4 %) випадках хворим проведено оперативне втручання у зв'язку з наростаючими ознаками дислокації мозку, спричиненими травматичними оболонковими гематомами. З них у 3 (5,3 %) хворих показник ШКГ дорівнював 15 балів, у 6 (11,7 %) – 14 балів та у 10 (29,4 %) – 13 балів ( $p < 0,05$ ).

9 (30,0 %) хворих прооперовано з приводу субдуральної гематоми, 9 (30,0 %) – з приводу епідуральної гематоми, 1 хворий – з приводу вдавненого перелому. 19 (63,3 %) хворих з травматичними оболонковими крововиливами лікувалися консервативно.

В неврологічному статусі у 108 (76,5 %) хворих виявлявся спонтанний дрібний ністагм; у 39

(27,6 %) – минуший центральний парез гілок лицьового нерва; у 88 (62,4 %) – лабільна асиметрія сухожилкових рефлексів; у 9 (6,3 %) – минуші оболонкові знаки. У 23 (16,3 %) обстежених мали місце післятравматичні епілептичні напади.

При огляді постраждалих спеціалістом отоневрологом на 4–5 добу після травми у 7 (4,9 %) хворих виявлено дефект (пошкодження) барабанної перетинки; у 6 постраждалих – витікання з вуха ліквору та/або крові; у 5 (3,5 %) – гемотимпанум; у 19 (13,5 %) – місцеві зміни у вигляді синців в ділянці соскоподібного відростку (симптом Бітля).

В ряді випадків у хворих виявлено супутню соматичну патологію, що суттєво не впливала на характер клінічних проявів у постраждалих в гострому періоді ЧМТ: у 21 (14,9 %) хворого – артеріальна гіпертензія I ст., у 4 (2,8 %) – цукровий діабет II типу в стані компенсації; у 7 (4,9 %) – початкові прояви хронічної недостатності мозкового кровообігу; у 41 (29,0 %) – поведінкові розлади внаслідок вживання алкоголю.

Зважаючи на принципово різну патофізіологічну сутність дифузних та вогнищевих травматичних ушкоджень мозку [2] нами була висунута гіпотеза, що між групами пацієнтів з інтактною

КТ картиною та постраждалими з КТ ознаками внутрішньочерепних травматичних ушкоджень можуть існувати певні відмінності клінічної картини – збірки клінічних ознак (патерни), наявність яких ми перевірили з допомогою покрокового дискримінантного аналізу. Для розподілу виділених груп знадобилося дві дискримінантні функції. Розрахунки «вирішального правила» в групах постраждалих з ЧМТ, віднесених за даними нейровізуалізації до відповідних підгруп показали помірну якість дискримінації (вірно класифіковано 62,5 % випадків при рівні статистичної значущості  $p < 0,01$ ):

- 80 % випадків правильно віднесено до підгрупи БВЗ,
- 48 % випадків правильно віднесено до підгрупи ЗГМ<sub>I</sub>,
- 50 % випадків правильно віднесено до підгрупи ЗГМ<sub>II</sub> + ПКЧ,
- 63,3 % випадків правильно віднесено до підгрупи ЗГМ<sub>II</sub> + ТОК,
- 87,5 % випадків правильно віднесено до підгрупи ЗГМ<sub>II</sub> + ПСК.

На рисунку 1 дано графічне зображення результатів розподілу випадків ЧМТ за ШКГ 13–15 балів в просторі функцій (дисперсій).

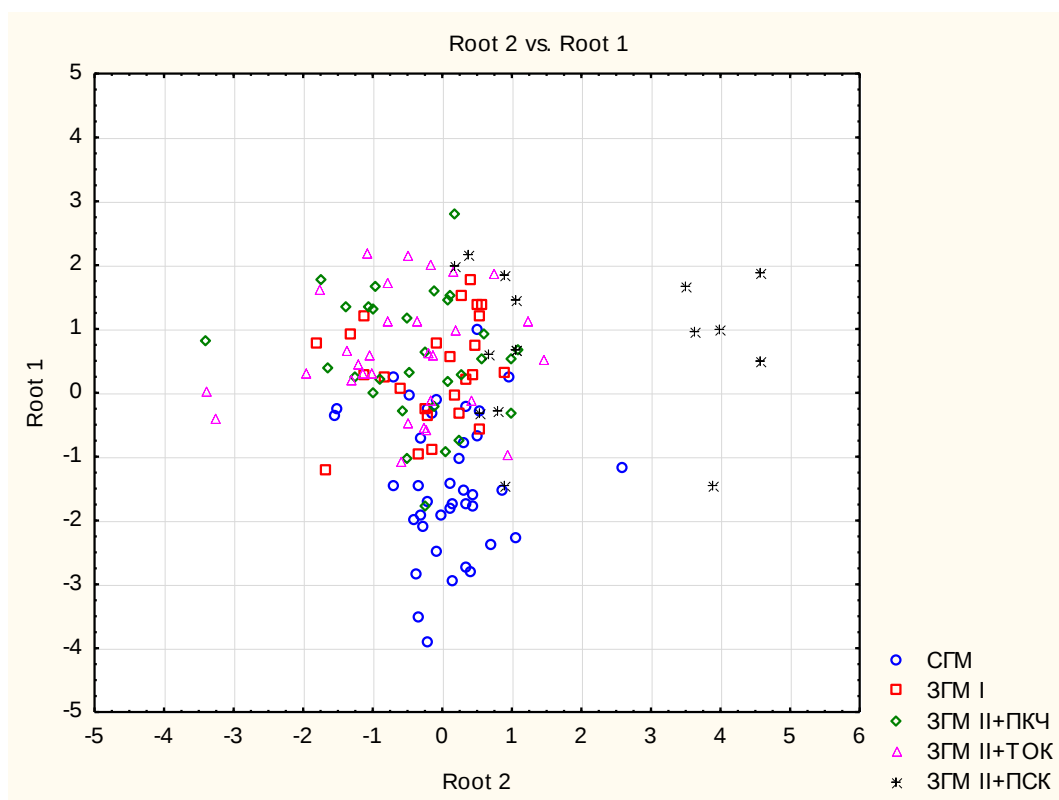


Рисунок 1 – Графічне зображення результатів дискримінантного аналізу: розподіл пацієнтів за патернами клінічних ознак (симптомів), де Root 1 - згортка залежних змінних (клінічні симптоми, виражені в ранговій шкалі), Root 2 - згортка незалежних змінних (дискримінантні функції)

Встановлено, що клінічними ознаками, які дозволили з статистичною значущістю  $p \leq 0,001$  дискримінувати випадки, віднесені до підгрупи БВЗ є: молодий вік ( $r = 0,35$ ), ШКГ 15 балів (0,277), післятравматична втрата свідомості до 15 хвилин ( $r = 0,27$ ), порушення акомодатції та конвергенції ( $r = 0,197$ ), ністагм ( $r = 0,192$ ), дезорієнтація ( $r = 0,175$ ), запаморочення ( $r = 0,06$ ).

Виявлення у хворих з ЧМТ клінічних ознак, що свідчить про ймовірність внутрішньочерепних травматичних ушкоджень могли б слугувати критерієм для проведення КТ. Найбільш якісно дискримінація випадків за групами ЗГМ I, ЗГМ II + ПКЧ, ЗГМ II + ТОК була здійснена за рахунок таких клінічних ознак: чоловіча стать ( $r = 0,205$ ), вік постраждалих більше 60 років ( $r = 0,155$ ), механізм травми високої інтенсивності (падіння з висоти, автомобільна травма) ( $r = 0,043$ ), алкогольне сп'яніння ( $r = 0,293$ ), післятравматична втрата свідомості 15 хвилин та більше ( $r = 0,47$ ), блювання 2 та більше разів ( $r =$

0,324), антероградна амнезія ( $r = 0,122$ ), післятравматичні епілептичні напади ( $r = 0,137$ ), ригідність потиличних м'язів ( $r = 0,215$ ), а групи ЗГМ II + ПСК – за наявністю симптому Бітля ( $r = 0,486$ ), гематимпануму ( $r = 0,268$ ), розриву барабанної перетинки ( $r = 0,289$ ).

Зазначені потенційні прогностичні критерії щодо виявлення внутрішньочерепних травматичних ушкоджень при ЧМТ за ШКГ 13–15 балів були оцінені методом ROC-аналізу (рисунк 2). Хорошу інформативність (AUC від 0,793 до 0,7) демонстрували наступні клінічні ознаки: вік старше 60 років, ригідність потиличних м'язів, післятравматична втрата свідомості більше 10 хвилин, симптом Бітля, розрив барабанної перетинки, гематимпанум, епілептичні напади. Решта вивчених ознак мали AUC менше 0,7: чоловіча стать, загрозливий механізм травми (падіння з будь-якої висоти, наїзд автомобіля на пішохода), алкогольне сп'яніння, блювання 2 та більше разів, антероградна амнезія.

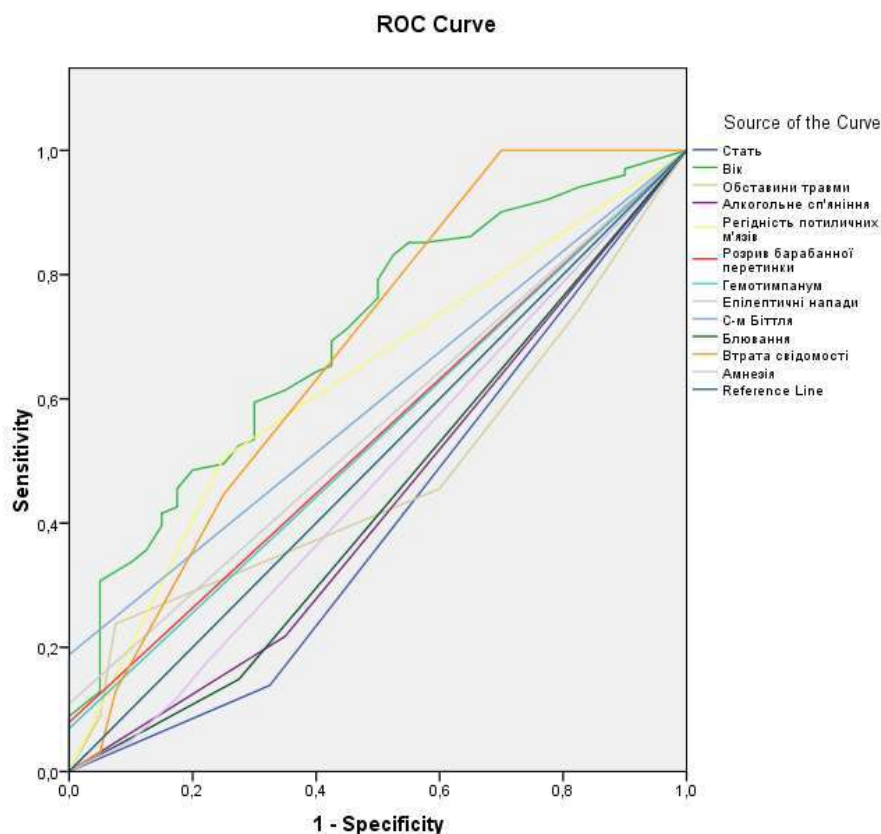


Рисунок 2 – ROC - крива факторів ризику, що мали клінічну значимість для розподілу групи хворих з ЧМТ з оцінкою за ШКГ 13-15 балів за ознакою «наявність внутрішньочерепних травматичних ушкоджень»

Клінічні ознаки, що мали високі значення чутливості та низькі значення специфічності об'єднані нами в групу малих факторів ризику внутрішньочерепних травматичних ушкоджень, а ознаки, що характеризувалися високими зна-

ченнями специфічності – в групу великих факторів (таблиця 1). З огляду на це, КТ показана при наявності хоча б одного великого фактора або двох малих факторів, перерахованих в таблиці 1.

Таблиця 1 – Фактори ризику наявності травматичних внутрішньочерепних ушкоджень у осіб з ЧМТ за ШКГ 13-15 балів за даними КТ

| Ознаки                                           | Se   | Sp   |
|--------------------------------------------------|------|------|
| <i>Великі фактори ризику</i>                     |      |      |
| Ознаки перелому кісток основи черепа та/або ПСК: |      |      |
| • гемотимпанум,                                  | 6,9  | 100  |
| • симптом Бітля,                                 | 18,8 | 100  |
| • розрив барабанної перетинки                    | 7,9  | 100  |
| Вік $\geq 60$ років                              | 10,9 | 97,5 |
| Ригідність потиличних м'язів                     | 50,5 | 80,0 |
| Дворазове та більше блювання                     | 42,3 | 74,8 |
| Алкогольне сп'яніння                             | 21,8 | 65,0 |
| Післятравматична втрата свідомості $\geq 10$ хв. | 47,4 | 62,3 |
| <i>Малі фактори ризику</i>                       |      |      |
| Чоловіча стать                                   | 94,7 | 21,3 |
| Післятравматичні епілептичні напади              | 91,3 | 30,5 |
| Антероградна амнезія                             | 72,0 | 28,4 |
| Механізм травми високої інтенсивності            | 64,4 | 40,0 |

### Обговорення

Дефініція черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості зазнала безліч змін і, мабуть, буде мінятися надалі з поглибленням нашого розуміння даної проблеми. Протягом останніх трьох десятиліть, багато схожих термінів та конструкцій було використані для визначення ЧМТ<sub>ЛСТ</sub>: «mild closed head injury» (легка закрита травма голови), «mild traumatic brain injury» (легка травма головного мозку) і «concussion» широко представлені в англійській літературі [7]. В Україні до ЧМТ<sub>ЛСТ</sub> згідно вітчизняної клінічної класифікації ЧМТ віднесені СГМ та ЗГМ<sub>ЛСТ</sub>.

Вже тривалий час увага дослідників зосереджена на створенні різноманітних кількісних оціночних шкал. В англійській літературі можна знайти щонайменше 17 шкал для оцінки симптомів СГМ (найбільш відомими є: The Post-Concussion Symptom Scale, the Rivermead post-concussion symptoms questionnaire, ImPACT, SCAT-3 та ін.), жодна з яких не була підтверджена проспективними дослідженнями і є скоріше результатом консенсусу між групою експертів [8]. Специфікою, не властивою вітчизняному діагностичному алгоритму при СГМ, є і намагання об'єднати клінічні ознаки (self-reported symptoms) в діагностично значущі комплекси та кількісно оцінити вираженість симптомів в ранговій (бальній) шкалі [9].

Дані метааналізу англійських публікацій з медичних ресурсів Medline, Sports Discus, Psych

INFO, і Cochrane за період 1980–2012 pp., наведені в огляді «Concussion Guidelines Step 1: Systematic Review of Prevalent Indicators» [10] свідчать, що у клінічних випадках, відібраних авторами в якості потенційних щодо СГМ, частота втрати свідомості склала від 1 до 14 %, післятравматична дезорієнтація – від 18 % до 45 %, а головний біль, запаморочення, порушення зору («затуманений» зір), нудота – перевищували 50 %. Порушення рівноваги виявлено у 31 % хворих вже в першу добу СГМ, «залишалося помітним» через 2 доби після травми, і відновлювалося не раніше 7 доби. Когнітивні порушення у вигляді порушення швидкості реакції (від 42 до 71 %), дефіциту уваги (0–30 %), погіршення короткострокової пам'яті (50–52.2 %) зберігалися до 48 годин після травми. В нашому дослідженні, група постраждалих з СГМ «відрізнялася» від інших спостережень за такими клінічними ознаками, як ШКГ 15 балів, післятравматична втрата свідомості до 15 хвилин, дезорієнтація, порушення акомодатції та конвергенції, горизонтальний ністагм, запаморочення.

Практика застосування ШКГ при ЧМТ є загальновизнаною, проте є добре відомим, що рівень свідомості потерпілих за ШКГ не завжди корелює з наслідками травми та ризиком розвитку внутрішньочерепних ускладнень [11].

Згідно протоколу надання медичної допомоги хворим із струсом головного мозку «...найважливішими діагностичними крите-

ріями СГМ, що дають змогу відокремити СГМ від ЗГМ<sub>лст</sub>, є відсутність переломів склепіння чи основи черепа, субарахноїдального крововиливу, вогнищевих змін при КТ (МРТ), тривалості вогнищеві нервової симптоматики до 14 діб». З перелічених клінічних ознак, зазначених в «Протоколі», поняттю «критерій» (kritēriion – підстава для оцінки) відповідають лише результати нейровізуалізації.

Традиційні методи нейровізуалізації виявилися малочутливими в питанні об'єктивізації СГМ [2], саме тому критерії проведення КТ дослідження при СГМ в світовій практиці визначаються факторами ризику розвитку внутрішньочерепних уражень (New Orleans Criteria, чутливість – 100 %, специфічність – 12 %; Canadian CT Head Rule, чутливість – 100 %, специфічність – 51 %). Крім того, за даними Miglioretti D. та співав., виконання повторних КТ досліджень у осіб молодого віку збільшує ризик лейкозів та пухлин мозку [12]. Проте використання КТ в діагностиці СГМ в США залишається поширеним серед неврологів і сягає 72,2 % [13].

В Україні виконання КТ дослідження при СГМ залишається обов'язковою складовою діагностичного алгоритму. З огляду на це нами запропоновано діагностичний алгоритм з використанням малих ( $Se = 80,6\%$ ,  $Sp = 30,05\%$ ) та великих факторів ризику ( $Se = 25,8\%$ ,  $Sp = 84,9\%$ ), які, хоч і визначені на спільній з Canadian CT Head Rule методологічній основі,

можуть стати обґрунтованою альтернативою останніх, оскільки базуються на традиційних для вітчизняних фахівців ознаках.

Актуальним і до кінця не вирішеним залишається питання оцінки тяжкості шкоди здоров'ю при СГМ. За заподіяння шкоди здоров'ю передбачена кримінальна відповідальність (ст. 121–125, 128 КК України). Експертна оцінка проводиться судово-медичними експертами (ст. 252 КПК України), на підставі даних медичної документації та результатів огляду осіб («Правила судово-медичного визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень» (1995)). В клінічній практиці нерідкі випадки, коли лікарям доводиться стикатися з агравациєю та симуляцією ЧМТ. Слід пам'ятати, що ЧМТ – це комплекс контактних ушкоджень (м'яких тканин обличчя і голови, кісток черепа і лицьового скелета) і внутрішньочерепних ушкоджень (пошкоджень речовини головного мозку і його оболонок), що мають єдиний механізм і давність утворення. За відсутності ознак порушень церебральної функції, відносити випадок до потенційного щодо СГМ, навіть при наявності беззаперечних свідощів травми, є необачним. Бажаним в таких випадках є кодування захворювання за кодом МКХ-10 S00 «Поверхнева травма голови», що повністю б відповідало вживаному за кордоном поняттю «minor head injury» (незначна травма голови).

## Висновки

Практика застосування ШКГ при ЧМТ є загально визнаною, проте рівень свідомості потерпілих за ШКГ 13–15 балів не завжди корелює з наслідками травми та ризиком розвитку внутрішньочерепних ускладнень.

Гетерогенність клінічної картини та результатів нейровізуалізації ЧМТ, визначених нами в ході дослідження, спонукають нас пропонувати віднести ЧМТ 13 балів за ШКГ в категорію ЧМТ середнього ступеня тяжкості через високу частоту позитивних результатів КТ

Клінічні ознаки, що мають високі значення чутливості ( $Se = 80,6\%$ ,  $Sp = 30,05\%$ ) об'єднані

нами в групу малих факторів ризику внутрішньочерепних травматичних ушкоджень, а ознаки, що характеризуються високими значеннями специфічності ( $Se = 25,8\%$ ,  $Sp = 84,9\%$ ) – в групу великих факторів. КТ показана при наявності хоча б одного великого фактора або двох малих факторів.

Запропоновано нами діагностичний алгоритм з використанням малих та великих факторів ризику можуть стати обґрунтованою альтернативою Canadian CT Head Rule, оскільки базуються на традиційних для вітчизняних фахівців ознаках.

## References (список літератури)

1. Joseph B, Pandit V, Aziz H, Kulvatunyou N, Zangbar B, Green DJ, Haider A, Tang A, O'Keefe T, Gries L, Friese RS, Rhee P. Mild traumatic brain injury defined by Glasgow Coma Scale: Is it really mild? *Brain Inj.* 2015;29(1):11-6. doi: 10.3109/02699052
2. Nayeibaghayee H, Afsharian T. Correlation between Glasgow Coma Scale and brain computed tomography-scan findings in head trauma.



- ma patients . *Asian J Neurosurg.* 2016 Jan-Mar; 11(1): 46–49. doi: 10.4103/1793-5482.165780
3. Pedachenko EG, Burchynskyi VG, Kadzhaya MV, Huk AP, Diadechko AO, Kuzmenko DA, Bolyukh AS, Gotin OS, Skobska OE, Robak OP. [Skull fracture: an indicator of life-threatening injury or a predictor of intracranial injury?]. *Ukr Neyrokhir Zh.* 2013; 4: 60–5.
4. Skobska OE, Malysheva TA. [Current state of temporal bone fractures in acute period of craniocerebral injury: epidemiology, classification, diagnosis and clinical features]. *Ukr Neyrokhir Zh.* 2010; 2: 10–14.
5. Setia A, Attry S, Nirwal GK, Singh H, Setia O. Mild head injury: a clinico-radiological study. *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences.* 2015;5(1):285–290. Retrieved from: [http://www.cibtech.org/j-medical-sciences/publications/2015/Vol\\_5\\_No\\_1/49-JMS-053-Abhay-Setia-hi-clinico.pdf](http://www.cibtech.org/j-medical-sciences/publications/2015/Vol_5_No_1/49-JMS-053-Abhay-Setia-hi-clinico.pdf)
6. Sharif-Alhoseini M, Khodadadi H, Chardoli M, Rahimi-Movaghar V. Indications for brain computed tomography scan after minor head injury. *J Emerg Trauma Shock.* 2011 Oct-Dec; 4(4): 472–476. doi: 10.4103/0974-2700.86631
7. Carroll LJ, Cassidy JD, Holm L, Kraus J, Coronado VG. Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med.* 2004 Feb;(43 Suppl):113-25.
8. Lovell M. The management of sports-related concussion: current status and future trends. *Clin Sports Med.* 2009 Jan;28(1):95-111. doi: 10.1016/j.csm.2008.08.008
9. Broglio SP, Macciocchi SN, Ferrara MS. Sensitivity of the concussion assessment battery. *Neurosurgery.* 2007 Jun;60(6):1050-7; discussion 1057-8.
10. Carney N, Ghajar J, Jagoda A, Bedrick S, Davis-O'Reilly C, du Coudray H, Hack D, Helfand N, Huddleston A, Nettleton T, Riggio S. Concussion guidelines step 1: systematic review of prevalent indicators. *Neurosurgery.* 2014 Sep;75 Suppl 1:S3-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000000433
11. Skobskaya OE, Ternitskaya YuP. [The estimation of informing meaningfulness of otoneurological inspection and complex of neurovisualizing methods in verification of temporal bone pyramid fractures in patients with acute brain injury]. *Zhurnal vushnikh nosovikh i gorlovikh khvorob.* 2012; 2: 2–7
12. Miglioretti D, et al. The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk. *JAMA Pediatr.* 2013 Aug 1;167(8):700-7. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.311
13. Meehan WP, d'Hemecourt P, Collins C, Comstock RD. Assessment and Management of Sport-Related Concussions in United States High Schools. *Am. J. Sports Med.* 2011 Nov; 39(11): 2304–2310. doi: 10.1177/0363546511423503.

(received 123465, published online 123465)

(одержано 123645, опубліковано 123645)

**Abstract**

**V. I. Vdovychenko,  
V. V. Kulchytskyj,  
I. A. Makagonov,  
O. Ya. Levus,**

*Danylo Galytsky Lviv National  
Medical University, 69 Pekarska  
str, Lviv, Ukraine, 79010;  
4 City Clinical Hospital Lviv, 3  
Ya. Stetska str, Lviv, Ukraine,  
79010*

**EFFECTIVENESS OF HYPERTENSION STANDART  
TREATMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES**

**Introduction.** One of the most urgent problems of modern medicine is the problem of course and treatment of type 2 diabetes mellitus because of the high prevalence and high rates of mortality and disability. However, it was proved that 70–80 % of patients with type 2 diabetes were diagnosed with hypertension, which leads to death in approximately 50 % of patients and significantly increases the risk of complications of diabetes. But the problem of choosing drugs that are most optimally reduce blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension remain still unresolved.

**Purpose.** The aim was to analyze the effectiveness of drug treatment of hypertension in patients diagnosed with type 2 diabetes and hypertension, receiving one or more antihypertensive drugs.

**Materials and Methods.** The study analyzed the case histories of 74 patients diagnosed with type 2 diabetes and concomitant essential hypertension who were hospitalized in endocrinology and therapeutic outlets 4 City Clinical Hospital Lviv during the period from 2011 to 2013. Among them, 30 were men and 44 were women. The age of patients studied ranged from 39 to 80 years, average age – 62.5 years. For the duration of diabetes patients were divided as follows: duration of diabetes for 5 years – 12 people, 5–10 years – 24 people, 10–20 years – 26 people, more than 20 years – 12 people.

**Discussion.**

An analysis of medical records revealed that a total of 74 patients studied target blood pressure (systolic of <140 mmHg and diastolic <80 mm Hg) was achieved in 33 people, which is 44.59 % of the total number of observations. Group of 35 patients took several groups of drugs for high blood pressure (study group). Target values achieved in 17 (48.57 %) people. Of the 74 patients treated for hypertension in diabetes, 39 people received a monotherapy antihypertensive agents – group comparisons. Target blood pressure values achieved in 16 (41.03 %) of them. Thus, the difference between the effectiveness of treatment in the study group and the comparison group can be considered reliable. The most effective drugs for monotherapy of hypertension in type 2 diabetes were Angiotensin II Blockers (all patients the main group and 80 % of patients in the comparison group who took Angiotensin II Blockers achieved target blood pressure) and ACE inhibitors (50 % achieved target blood pressure). Analysis of the effectiveness of drug therapy of hypertension with type 2 diabetes conducted based on case histories of patients showed that the optimal drug for monotherapy were angiotensin receptor blockers (80 % of patients achieved target blood pressure) and ACE inhibitors (38.46 % achieved target blood pressure), indicating the need for finding ways to optimize the antihypertensive therapy in patients with type 2 diabetes,

but the effectiveness of monotherapy was only 41.03 % of cases.

The most effective in terms of achieving target blood pressure in patients with essential hypertension and concomitant type 2 diabetes with a combination of drugs and different combinations of antihypertensive drugs in combination with glycemic correction.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, comorbid diseases.

**Corresponding author:** raist2009@yandex.ua

#### Резюме

**В. І. Вдовиченко,  
В. В. Кульчицький,  
І. О. Макагонов,  
О. Я. Левус,**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010;  
4-а міська клінічна лікарня м. Львова, вул. Я. Стецька, 3, Львів, Україна, 79010*

#### ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАНДАРТНОГО ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

В процесі дослідження був проведений аналіз 74 історій хвороб пацієнтів з встановленим діагнозом цукрового діабету (ЦД) 2 типу та супутньою гіпертонічною хворобою (ГХ), які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та терапевтичному відділеннях 4 міської клінічної лікарні міста Львова у період з 2011 по 2013 роки. Було встановлено, що цільових значень АТ вдалося досягнути менше ніж у половині лікованих осіб – 33 із 74 (44,59 %). Це свідчить про потребу пошуку способів оптимізації антигіпертензивної терапії ГХ у хворих на ЦД 2 типу. Найбільшу ефективність у плані досягнення цільового АТ у хворих на ГХ і супутній ЦД 2 типу мають препарати з групи інгібіторів АПФ та блокаторів ангіотензинових рецепторів як у якості монотерапії так і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, гіпертонічна хвороба, коморбідна захворюваність.

#### Резюме

**В. І. Вдовиченко,  
В. В. Кульчицький,  
І. О. Макагонов,  
О. Я. Левус,**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010;  
4-а клінічна лікарня м. Львова, вул. Я. Стецька, 3, Львів, Україна, 79010*

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ГО ТИПА

В процессе исследования был проведен анализ 74 историй болезни пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета (СД) 2 типа и сопутствующей гипертонической болезни (ГБ), которые находились на стационарном лечении в эндокринологическом и терапевтическом отделениях 4 городской клинической больницы города Львова в период с 2011 по 2013 годы. Было установлено, что целевых значений артериального давления (АД) удалось достичь менее чем у половины леченных лиц – 33 из 74 (44,59 %). Это свидетельствует о необходимости поиска способов оптимизации антигипертензивной терапии ГБ у больных СД 2 типа. Наибольшую эффективность в плане достижения целевого АД у больных с ГБ и сопутствующий СД 2 типа имеют препараты из группы ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина как в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь, коморбидная заболеваемость.

**Автор, відповідальний за листування:** raist2009@yandex.ua

**Вступ**

Однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини є проблема перебігу та лікування цукрового діабету 2 типу (ЦД) через високу поширеність та високі рівні летальності та інвалідизації [5]. Разом з тим доведено, що у 70–80 % хворих на ЦД 2 типу діагностується гіпертонічна хвороба (ГХ), яка призводить до смерті у понад 50 % пацієнтів і суттєво збільшує ризик ускладнень цукрового діабету [4].

Артеріальна гіпертензія (АГ) частіше виникає при першому, ніж при другому типі цукрового діабету, однак після поправки на вік виявляється, що частота її при 2 типі ЦД зростає в міру старіння. Близько 90 % хворих, у яких АГ поєднується з діабетом, мають саме 2 тип останнього [5–7].

Лікування артеріальної гіпертензії при діабеті має велике значення для покращення прогнозу життя та профілактики ускладнень діабету [4]. Численні дослідження цієї проблеми з боку зарубіжних та вітчизняних вчених показують, що найбільш ефективною стратегією боротьби з АГ при ЦД 2 типу є поєднання медикаментозної терапії кількома групами препаратів для зниження артеріального тиску (АТ) і модифікація способу життя [7]. Однак і досі невирішеними залишаються проблеми вибору препаратів, які найбільш оптимально знижують АТ у пацієнтів з ЦД 2 типу та ГХ [1].

**Мета роботи.** Провести аналіз ефективності медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії у хворих із встановленим діагнозом ЦД 2 типу та супутньої ГХ, які отримують один або кілька антигіпертензивних препаратів.

**Матеріали і методи.** В процесі дослідження був проведений аналіз 74 історій хвороб пацієнтів з встановленим діагнозом ЦД 2 типу та супутньою ГХ, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та терапевтичному відділеннях 4 міської клінічної лікарні міста Львова у період з 2011 по 2013 роки. З них чоловіків – 30, жінок – 44 особи. Віковий діапазон досліджуваних пацієнтів становив від 39 до 80 років, середній вік – 62,5 рік.

За тривалістю ЦД пацієнти були поділені наступним чином: з тривалістю ЦД до 5 років – 12 осіб, 5–10 років – 24 осіб, 10–20 років – 26 осіб, більше 20 років – 12 осіб. Середня тривалість ЦД становила 11 років

Усі пацієнти мали встановлений діагноз ГХ та ЦД 2 типу. Терапія ЦД 2 типу проводилася пероральними цукрознижуючими засобами з

групи бігуанідів, похідних сульфонілсечовини, саксагліптинів у 30 хворих. Інсулінотерапію було застосовано у 44 пацієнтів. Артеріальний тиск фіксувався два рази на день (зранку і ввечері). Ефективність лікування оцінювалася на підставі досягнутого цільового артеріального тиску. Згідно Європейських рекомендацій із профілактики серцево-судинних захворювань ВООЗ (2012 р) [6] терапевтичною метою є досягнення рівня систолічного артеріального тиску (САТ) < 140 мм рт.ст. і досягнення рівня діастолічного артеріального тиску (ДАТ) < 80 мм рт.ст. [6]. Пацієнти отримували лікування АГ наступними групами препаратів: 1) інгібітори АПФ; 2) блокатори рецепторів ангіотензину (БРА); 3) бета-адреноблокатори; 4) сечогінні препарати; 5) антагоністи кальцію. У дослідженні приймали участь пацієнти, які отримували як комбіновану антигіпертензивну терапію (35 осіб – основна група), так і монотерапію (39 чоловік – група порівняння). Контрольну групу становили 20 осіб з гіпертонічною хворобою без цукрового діабету, 10 з яких отримували монотерапію одним антигіпертензивним препаратом, і ще 10 – приймали кілька препаратів для зниження АТ.

Розрахунки здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою табличної програми розрахунку даних Microsoft Office Excel – 2003 і програми “Statistica for Windows V.6 (Stat Soft)”. Вираховувались середні арифметичні величини ( $M$ ), похибки середніх величин ( $m$ ),  $\sigma$  – середньоквадратичне відхилення. Статистично вірогідною вважалася різниця  $p < 0,05$ .

**Результати і обговорення.** В результаті аналізу історій хвороби було виявлено, що загалом із 74 досліджуваних пацієнтів цільового АТ (рівня САТ < 140 мм рт.ст. і ДАТ < 80 мм рт.ст.) було досягнуто у 33 осіб, що становить 44,59 % від загальної кількості спостережень (табл. 1).

У пацієнтів з тривалістю ЦД до 5 років цільового АТ досягнуто в 33 %, 5–10 років – 60 %, 10–20 років – 52 %, більше 20 років – 35 % (табл. 2), – показана тривалість перебігу ЦД 2 типу в пацієнтів з досягненим цільовим рівнем АТ [1, 5].

У пацієнтів контрольної групи, які лікували ГХ без ЦД, цільових значень АТ досягнуто у 17 осіб, що становить 85 % субвибірки. Різницю між ефективністю лікування АГ у пацієнтів з ЦД 2 типу і контрольною групою можна вважати достовірною ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 1 – Динаміка середніх показників артеріального тиску на фоні стандартної антигіпертензивної терапії у хворих на цукровий діабет

| Показник | До лікування | Після лікування | Достовірність |
|----------|--------------|-----------------|---------------|
| САТ      | 145 ± 2,87   | 136,34 ± 2,11   | P < 0,05      |
| ДАТ      | 85,79 ± 2,29 | 81,5 ± 1,8      | P < 0,05      |

Таблиця 2 – Тривалість цукрового діабету і досягнений цільовий артеріальний тиск

| Тривалість ЦД   | Загальна кількість пацієнтів | Кількість хворих з досягнутим цільовим АТ | % у субвибірці |
|-----------------|------------------------------|-------------------------------------------|----------------|
| До 5 років      | 12                           | 4                                         | 33             |
| 5–10 років      | 25                           | 15                                        | 60             |
| 10–20 років     | 23                           | 12                                        | 52             |
| Більше 20 років | 14                           | 5                                         | 35,7           |

Група із 35 пацієнтів приймала кілька груп препаратів від високого АТ (основна група). Цільових значень досягнуто у 17 (48,57 %) чоловік (табл. 3).

Представляла інтерес залежність ефективності лікування АГ при ЦД 2 типу від медикamentозних засобів, які призначалися. Із 74 пацієнтів,

що лікували АГ при ЦД, 39 осіб отримували монотерапію одним антигіпертензивним засобом – група порівняння (табл. 4). Цільових значень АТ досягнуто у 16 (41,03 %) з них. Таким чином, різницю між ефективністю лікування у основній групі та групі порівняння можна вважати достовірною (P < 0,05).

Таблиця 3 – Аналіз ефективності лікування кількома антигіпертензивними препаратами (основна група)

| Група препаратів                            | Кількість пацієнтів що приймали дану групу препаратів | Кількість пацієнтів у яких досягнуто цільового АТ | % у субвибірці осіб основної групи з досягнутим цільовим АТ |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Інгібітори АПФ + Сечогінні                  | 12                                                    | 6                                                 | 50                                                          |
| Інгібітори АПФ + Сечогінні + бета блокатори | 5                                                     | 3                                                 | 60                                                          |
| БРА + сечогінні                             | 3                                                     | 3                                                 | 100                                                         |
| Інгібітори АПФ + антагоністи кальцію        | 6                                                     | 3                                                 | 50                                                          |
| Інгібітори АПФ + бета блокатори             | 3                                                     | 2                                                 | 66,7                                                        |

У пацієнтів контрольної групи з 10 пацієнтів, що приймали монотерапію, цільового АТ досягнуто у 8 (80 % субвибірки), із них 3 пацієнтів приймало інгібітор АПФ (30 %), 5 пацієнтів отримувало БРА (50 % субвибірки). У пацієнтів контрольної групи, що приймали кілька препаратів, цільового АТ досягнуто у 9 із 10 пацієнтів, з них 6 отримувало комбінацію інгібіторів

АПФ з сечогінними (60 % субвибірки), 3 – БРА з сечогінними (30 % субвибірки).

Найбільш ефективними препаратами для монотерапії АГ при ЦД 2 типу виявилися БРА (у всіх пацієнтів основної групи та 80 % пацієнтів групи порівняння, що приймали БРА, досягнуто цільового АТ) та інгібітори АПФ (50 % досягнутого цільового АТ).

Таблиця 4 – Аналіз ефективності монотерапії антигіпертензивними засобами (група порівняння)

| Група препаратів | Кількість пацієнтів що приймали дану групу препаратів | Кількість пацієнтів у яких досягнуто цільового АТ | % у субвибірці осіб групи порівняння з досягнутим цільовим АТ |
|------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Інгібітори АПФ   | 26                                                    | 10                                                | 38,46                                                         |
| БРА              | 5                                                     | 4                                                 | 80                                                            |
| Інші             | 8                                                     | 2                                                 | 25                                                            |

Нами стверджено, що найбільш ефективними комбінаціями препаратів для зниження АТ виявилися поєднання комбінації інгібіторів АПФ з сечогінними і бета-блокаторами (60 % і 66,7 % досягнутого цільового АТ відповідно) а також БРА з сечогінними (100 %), результати лікування у цих субвибірках наближені до результатів лікування у контрольній групі, що відповідає результатам міжнародних досліджень [4–6].

Цільових значень АТ вдалося досягнути менше ніж у половини пацієнтів з ГХ та ЦД, – ли-

ше у 33 із 74 (44,59 % основної групи та групи порівняння, 85 % субвибірки контрольної групи,  $P < 0,05$ ), що свідчить про потребу пошуку більш ефективних способів корекції артеріальної гіпертензії у хворих на ЦД 2 типу. Найкращі результати по лікуванні ГХ, поєднаної з ЦД 2 типу, дало застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину як у якості монотерапії так і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами.

#### Висновки

1. Аналіз ефективності медикаментозної терапії гіпертонічної хвороби при ЦД 2 типу, проведений на основі даних історій хвороби пацієнтів, показав, що оптимальними препаратами для монотерапії виявилися блокатори рецепторів ангіотензину (у 80 % пацієнтів досягнуто цільового АТ) та інгібітори АПФ (38,46% досягнутого цільового АТ), що свідчить про

потребу пошуку способів оптимізації антигіпертензивної терапії ГХ у хворих на ЦД 2 типу, проте ефективність монотерапії становила лише 41,03 % спостережень.

2. Найбільшу ефективність у плані досягнення цільового АТ у хворих на ГХ і супутній ЦД 2 типу мають комбіновані препарати та комбінації різних антигіпертензивних засобів у комплексі з адекватною корекцією глікемії.

#### Перспективи подальших досліджень

Перспективним є подальше вивчення артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу і дослідження шляхів оптимізації лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу.

#### Відповідність етичним стандартам

Дослідження пацієнтів проведені відповідно до положень Гельсінської декларації 1975 року, переглянутої та доповненої у 2002 році, директив Національного Комітету з етики наукових досліджень. Від усіх учасників одержано інформаційну згоду і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

#### References (список літератури)

- Bangalore S, Kumar S, Lobach I at al. Blood Pressure Targets in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus/Impaired Fasting Glucose. *Circulation*. 2011; 123: 2799–2810.
- Fuchs FD. ADVANCE Collaboration. *Lancet*. 2007; 370: 829–840.
- García-Donaire JA, Segura J, Cerezo C at al. A review of renal, cardiovascular and mortality endpoints in antihypertensive trials in diabetic patients. *Blood Pressure*. 2011; 20: 322–334.
- National Clinical Guideline Center. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 127: Methods, evidence, and recommendations, 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/resources/h>

- ypertension-in-adults-diagnosis-and-management-35109454941637.
5. Norm RC Campbell, Richard E Gilbert, Lawrence A Leiter at al. Sowerby Centre for Health Informatics at Newcastle. Hypertension in people who do not have diabetes mellitus. 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3173417/>.
  6. Perk J, De Backer G, Gohlke H at al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* 2012; 33(13): 1635–1701.
  7. William C Cushman, Gregory W at al. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362:1575–1585.
- (received 27.02.2017, published online 29.03.2017)**
- (одержано 27.02.2017, опубліковано 29.03.2017)**

**Abstract**

**I. V. Yelyseyeva,  
 A. O. Doroshenko,  
 E. M. Babych,  
 L. A. Zhdamarova,  
 V. I. Belozerskij,  
 T. V. Gorbach,**

*SI "I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of NAMS of Ukraine", 14-16 Pushkin-skaya str., Kharkov, Ukraine, 61057;*

*V. N. Karazin Kharkiv National University;*

*Kharkiv National Medical University*

**FLUORESCENT SPECTRUM FEATURES OF SAMPLES OF DIPHThERIAL TOXOID NATIVE PURIFICATION**

**Introduction:** The functional properties of proteins are determined by their conformation structure, which is stabilized by two classes of strong bonds and a three classes of weak bonds. The diphtherial toxin is a protein molecule consisting of two mutually independent globular domains A and B, held together by disulfide bridges. Detoxification of diphtheria toxin is a process of breaking it's native three-dimensional conformation under the influence of formaldehyde and heat. Precedents of reversion of toxoid's toxicity are known. According to current regulations of national authorities there are no specific requirements to test this ability. So there is a need to attract special testing methods. Fluorimetry is widely used in studies of nucleic acids and proteins structure, dynamics and function. It's considered that changings of the intensity of glow and fluorescence maxima location should indicate an effect of some factor as the breaking cause of spatial configuration and change of biological properties of the protein as its consequences. The way to control detoxifying diphtheria toxin by determining fluorescence intensity is known in the literature.

**Purpose:** The aim of the study was to determine the characteristics of the fluorescence of various series of native purified diphtheria toxoid (NPDT).

**Materials and Methods:** The fluorimetry of four samples of NPDT made at the PJSC Pharmstandart-Biolek enterprise, on the Hitachi 850 fluorimeter was carried out. Results: Maximums of fluorescence in all the samples studied were in the range of excitation waves from 336 to 340 nm, typical for the fluorescence of proteins. The peak of emission level was recorded in the sample № 1 of NPDT, made in 2007 (395 conventional units), the minimum of fluorescence - in the sample № 4 made in 2015 (266 conventional units).

**Discussion:** As known from the literature the fluorescence intensity of untreated samples of diphtheria toxoid during and immediately after detoxification was much lower than our results for NPDT fluorescence intensity (from 12 to 26 conventional units), whereas the native diphtheria toxin was characterized by even lower emission levels (from 2 to 9 conventional units). Obviously, in the process of detoxification of diphtheria toxin and in further storage of toxoid denaturation process occurs in the protein molecules, which are shown in the loosening of the protein globules release tryptophan residues, which increases the intensity of fluorescence emission. The degree of denaturation is definitely related to the level of specific (immunogenic) activity of a sample of diphtheria toxoid. So if the activity is maintained, it is likely we are talking about the first denaturation step - functional transition within the native protein structure. At full unfolding of the amino acid chain of a protein the specific activity of diphtheria toxoid is obviously lost on that a relative in-

crease of the level of fluorescence emission of NPDT samples may indicate. In the case of unexplained quenching the fluorescence of the sample we can suggest the possibility of reversion to its toxicity. These data indicate that fluorimetry may be used for the monitoring of conformational changes in the samples of diphtheria toxoid and become a tool for the regulation of vaccine quality control through the introduction of demonstration of the dynamics of the fluorescence spectra in the production. Screening of the fluorescence spectra of turned out samples of toxoid in the process of storage can help to identify the series, the quality of which is in doubt.

**Keywords:** diphtherial toxoid, fluorimetry, fluorescence quenching, denaturation of protein, conformational changes.

**Corresponding author:** babych\_em@ukr.net

#### Резюме

**І. В. Єлисеєва,  
А. О. Дорошенко,  
Є. М. Бабич,  
Л. А. Ждамарова,  
В. І. Білозерський,  
Т. В. Горбач,**

*ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 14-16, Харків, Україна, 61057;  
Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна;  
Харківський національний медичний університет*

#### ВИЗНАЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ СПЕКТРА ФЛЮОРЕСЦЕНЦІЇ ЗРАЗКІВ НАТИВНОГО ОЧИЩЕНОГО ДИФТЕРІЙНОГО АНАТОКСИНУ

Функціональні властивості білків визначаються їх конформаційною структурою, яка стабілізується двома класами сильних і трьома класами слабких зв'язків. Дифтерійний токсин – це білкова молекула, що складається з двох взаємно незалежних глобулярних доменів А та В, з'єднаних разом дисульфідними містками. Детоксикація дифтерійного токсину є процес руйнування його нативної тривимірної структури під впливом формальдегіду і високої температури. Відомі прецеденти реверсії токсичності анатоксину. Відповідно до діючих правил національних органів, не існує ніяких конкретних вимог для перевірки цієї можливості. Таким чином, існує необхідність залучення спеціальних методів тестування. У вивченні структури, динаміки і функції нуклеїнових кислот і білків широко використовується флуориметрія. Вважається, що зміна інтенсивності світіння і розташування максимумів флуоресценції може вказувати на дію якогось фактора як причини порушення просторової конфігурації білка і зміни біологічних властивостей білка, як сліdstва. Метою дослідження стало визначення спектрів флуоресценції різних серій нативного очищеного дифтерійного анатоксину (НОДА). Була проведена флуориметрія чотирьох зразків НОДА, виготовлених на підприємстві ПАТ «Фармстандарт-Біолік», з використанням флуориметра Hitachi 850. Максимуми флуоресценції в усіх досліджених нами зразках знаходилися у діапазоні поміж 330 і 345 нм, характерному для флуоресценції білків. Не виявлено очевидного впливу вміста білка в препараті на інтенсивність його флуоресценції. Максимальний пік флуоресценції виявлено у найдавнішому зразку № 1 від 2007 року (395 умовних одиниць), мінімальний рівень – у зразку № 4, виробленому у 2015 році (266 умовних одиниць). З даних літератури відомо, що інтенсивність флуоресценції неочищених зразків дифтерійного анатоксину в процесі та відразу після детоксифікації була на порядок нижчою за одержані нами показники інтенсивності світіння НОДА: від 12 до 26 умовних одиниць, тоді як нативний дифтерійний токсин характеризувався ще нижчим рівнем світіння: від 2 до 9 умовних одиниць. Очевидно, що в процесі трансформації дифтерійного токсину в анатоксин та подальшого його зберігання у білкових молекулах відбуваються дена-

тураційні процеси, які проявляються у розпушенні білкових глобул, вивільненні залишків триптофана, що підвищує інтенсивність флуоресцентного світіння. Ступінь денатурації безумовно пов'язана з рівнем специфічної (імуногенної) активності зразку дифтерійного анатоксину. Отже якщо активність зберігається, то ймовірно йдеться про першу стадію денатурації – функціональний перехід в межах нативної структури білка. При повному розгортанні амінокислотного білкового ланцюжку активність дифтерійного анатоксину воочевидь втрачається, на що може вказувати відносно підвищення рівню світіння зразків НОДА. У випадку несподіваного гасіння флуоресценції зразка можна припустити можливість реверсії його токсичності. Наведені дані свідчать про те, що флуориметрія може бути використана для моніторингу конформаційних змін зразків дифтерійного анатоксину і стати знаряддям для регуляції контролю якості вакцини шляхом впровадження у виробництво демонстрації динаміки спектрів флуоресценції. Скринінг спектрів флуоресценції напрацьованих виробничих зразків анатоксину в процесі їх зберігання може допомогти виявленню серій, якість котрих викликає сумніви.

**Ключові слова:** дифтерійний анатоксин, флуориметрія, гасіння флуоресценції, денатурація білка, конформаційні зміни.

#### Резюме

**И. В. Елисеєва,  
А. О. Дорошенко,  
Е. М. Бабич,  
Л. А. Ждамарова,  
В. И. Белозерский,  
Т. В. Горбач,**

*ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины»,  
ул. Пушкинская, 14-16, Харьков,  
Украина, 61057;*

*Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина;  
Харьковский национальный медицинский университет*

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СПЕКТРА ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ ОБРАЗЦОВ НАТИВНОГО ОЧИЩЕННОГО ДИФТЕРИЙНОГО АНАТОКСИНА

Функциональные свойства белков определяются их конформационной структурой, которая стабилизируется двумя классами сильных и тремя классами слабых связей. Дифтерийный токсин – это белковая молекула, состоящая из двух взаимно независимых глобулярных доменов А и В, соединенных вместе дисульфидными мостиками. Детоксикация дифтерийного токсина есть процесс разрушения его нативной трехмерной структуры под воздействием формальдегида и высокой температуры. Известны прецеденты реверсии токсичности анатоксина. В соответствии с действующими правилами национальных органов, не существует никаких конкретных требований для проверки этой возможности. Таким образом, существует необходимость привлечения специальных методов тестирования. В изучении структуры, динамики и функции нуклеиновых кислот и белков широко используется флуориметрия. Считается, что изменения интенсивности свечения и местоположения максимумов флуоресценции может указывать на действие какого-либо фактора как причины нарушения пространственной конфигурации белка и изменения биологических свойств белка, как следствия. Целью исследования стало определение спектров флуоресценции различных серий нативного очищенного дифтерийного анатоксина (НОДА). Была проведена флуориметрия четырех образцов НОДА, изготовленных на предприятии ОАО «Фармстандарт-Биолек», с использованием флуориметра Hitachi 850. Максимумы флуоресценции во всех исследованных образцах находились в диапазоне между 330 и 345 нм, характерном для флуоресценции белков. Не выявлено очевидного влияния содержания белка в препарате на интенсивность его флуоресценции. Максимальный пик флуоресценции

обнаружен в старейшем образце № 1 от 2007 года (395 условных единиц), минимальный уровень – в образце № 4, произведенном в 2015 году (266 условных единиц). Из данных литературы известно, что интенсивность флуоресценции неочищенных образцов дифтерийного анатоксина в процессе и сразу после детоксификации была на порядок ниже полученных нами показателей интенсивности свечения НОДА: от 12 до 26 условных единиц, тогда как нативный дифтерийный токсин характеризовался еще более низким уровнем свечения: от 2 до 9 условных единиц. Очевидно, что в процессе трансформации дифтерийного токсина в анатоксин и дальнейшего его хранения в белковых молекулах происходят денатурационные процессы, которые проявляются в разрыхлении белковых глобул, высвобождении остатков триптофана, что повышает интенсивность флуоресцентного свечения. Степень денатурации безусловно связана с уровнем специфической (иммуногенной) активности образца дифтерийного анатоксина. Так что если активность сохраняется, то вероятно речь идет о первой стадии денатурации – функциональном переходе в пределах нативной структуры белка. При полном разрывании аминокислотной белковой цепочки активность дифтерийного анатоксина очевидно теряется, на что может указывать относительное повышение уровня свечения образцов НОДА. В случае необъяснимого тушения флуоресценции образца дифтерийного анатоксина можно предположить возможность реверсии его токсичности. Приведенные данные свидетельствуют о том, что флуориметрия может быть использована для мониторинга конформационных изменений образцов дифтерийного анатоксина и стать орудием для регуляции контроля качества вакцины путем внедрения в производство демонстрации динамики спектров флуоресценции. Скрининг спектров флуоресценции наработанных производственных образцов анатоксина в процессе их хранения может помочь выявлению серий, качество которых вызывает сомнения.

**Ключевые слова:** дифтерийный анатоксин, флуориметрия, гашение флуоресценции, денатурация белка, конформационные изменения.

Автор, відповідальний за листування: [babych\\_em@ukr.net](mailto:babych_em@ukr.net)

## Вступ

Дифтерійний токсин секретується клітинами *Corynebacterium diphtheriae*, що містять генوم лізогенного бактеріофага  $\beta$ tox+, і є продуктом останнього. Дифтерійний токсин – це інтактний ковалентно-безперервний поліпептидний ланцюг, білкова молекула, що складається з двох незалежних один від одного глобулярних доменів А (від англ. active) і В (від англ. binding), скріплених дисульфідним містком. Токсин є потужним інгібітором білоксинтезуючої системи організму людини з каталітичним механізмом дії. С-термінальний домен В з молекулярною масою близько 37 кДа володіє лектиноподібною дією: він здатний специфічно зв'язуватися зі специфічним поверхневим рецептором

еукаріотичних клітин-мішеней та відповідає за транспортування субодиниці А у цитозоль. N-термінальна субодиниця А з молекулярною масою 21 кДа каталізує перенос АДФ-рибозильної групи НАД (нікотинамідаденіндинуклеотид) на фактор елонгації EF-2, блокує стадію транслокації елонгаційного циклу еукаріотичної рибосоми, зупиняє синтез білка та призводить до загибелі клітини [1; 2; 3].

Функціональні властивості білків взагалі, в тому числі й білкової молекули дифтерійного токсину, визначаються їх конформацією, просторовою структурою, яка стабілізується двома класами міцних зв'язків (пептидних, поміж карбоксильною та аміногрупою двох амінокислот, і дисульфідних) та великою кількістю слабких



зв'язків трьох класів (водневих, гідрофобних, електростатичних) [4; 5]. Унікальність конформації для кожного білка визначається його первинною структурою – послідовністю амінокислот у поліпептидному ланцюжку, здатністю груп пептидного зв'язку до водневих взаємодій:  $C=O \cdots HN$  і положенням дисульфідних зв'язків. На основі первинної структури – послідовності амінокислот – спонтанно формуються вторинна і третинна структури рівнів конформації поліпептидного ланцюгу [5]. Вторинна структура – стеричний взаємозв'язок поміж розташованими близько один до одного вздовж ланцюжку амінокислотами. Вторинна структура може бути регулярною ( $\alpha$ -спіраль,  $\beta$ -складчастий шар) або не виявляє жодних ознак регулярності (хаотичний клубок). Витки спіралі укріплюються водневими зв'язками, що виникли поміж карбоксильними групами та аміногрупами [4]. Третинна структура – укладання поліпептидних ланцюжків у глобули – виникає в результаті виникнення водневих, йонних, дисульфідних хімічних зв'язків і встановлення гідрофобних взаємодій поміж радикалами амінокислотних залишків, віддалених один від одного по ланцюжку. У водних розчинах гідрофобні радикали прагнуть сховатися від води, групуючись усередині глобули, в той час як гідрофільні радикали в результаті гідратації намагаються опинитися на поверхні молекули [4]. Для складних білків характерна четвертинна структура, яка утворюється двома чи більше глобулами, котрі утримуються у молекулі завдяки йонним, гідрофобним та електростатичним взаємодіям [4]. Субодиниця А дифтерійного токсину містить 10 %  $\alpha$ -спіралей, 39 %  $\beta$ -структур та 51 % аперіодичних структур [2].

При зміні умов середовища, від яких ці сили залежать, відбувається денатурація – процес втрати тривимірної нативної конформації, властивій даній молекулі білка. Порушення нативної конформації молекули білка може відбуватися при зміні температури, йонної сили, рН, а також при обробці органічними або декотрими дестабілізуючими агентами, ультрафіолетовим опроміненням, важкими металами та їх солями, радіацією, тощо [4]. Детоксикація дифтерійного токсину здійснюється в результаті дії формальдегіду та високої температури, при цьому він втрачає здатність зв'язуватися з клітинами і ферментативну активність, але зберігає свою імуногенність, перетворюючись на анатоксин.

Денатуруючі речовини утворюють зв'язки з аміногрупами або карбонільними групами пептидного складу або декотрими бічними залишками амінокислот, підміняючи власні внутрішньомолекулярні зв'язки у білка, внаслідок чого вторинна і третинна структури змінюються, але не зачіпають первинної структури. Зміна просторової конфігурації призводить до зміни властивостей білка та, як наслідок, робить неможливим виконання притаманних йому біологічних функцій [4].

При певних умовах денатурований білок може бути ренативований. Це відбувається при усуненні денатуруючого або дестабілізуючого фактору. Наприклад, при видаленні сечовини діалізом поліпептиди спонтанно відновлюють свою нативну конформацію. Те ж саме відбувається при повільному охолодженні денатурованого нагріванням білка [4].

В науковій літературі описані прецеденти реверсії процесу трансформації токсина в анатоксин [5, 6]. В експерименті була продемонстрована реверсія токсичності дифтерійного анатоксину шляхом розведення очищеного анатоксину і зберігання його при температурі 25 °C або 34 °C впродовж двох місяців; анатоксин при цьому був приготовлений шляхом детоксикації неочищених фільтратів культуральної рідини з формальдегідом з наступною очисткою [6]. Ці факти свідчать про те, що дифтерійний анатоксин після детоксифікації може стати токсичним в процесі зберігання при температурі, вищій за кімнатну.

Наведені дані доводять необхідність включення в контроль якості дифтерійного анатоксину тестування на перевірку реверсії його токсичності. Це особливо важливо у тропічних країнах, оскільки реверсія дуже швидко виникає при підвищених температурах. За сучасними правилами Національних органів управління не існує специфічних вимог для перевірки цієї можливості. Тестування специфічної нешкідливості дифтерійного анатоксину на виробництві регламентовані внутрішніми нормативними документами і відбувається, зазвичай, за допомогою двох тестів: визначення загальної токсичності на мурчаках та дермо-некротичної дії на кролях. Отже залучення інших, не біологічних, методів тестування мало б стати оперативним знаряддям перевірки якості дифтерійних вакцин та зменшити необхідність використання піддослідних тварин. Є також свідчення, що полагатися на шкірний тест на мурчаках для перевірки токсичності

чності анатоксину може бути небезпечним, оскільки були випадки, коли негативна шкірна реакція супроводжувалася проявами токсичності при системному введенні досліджуваних зразків [5]. І хоча механізм реверсії не встановлений, але можна припустити, що йдеться про конформаційні зміни білкових глобул.

Оперативним та чутливим методом дослідження структури, динаміки й функцій біологічних макромолекул – нуклеїнових кислот та білків стала флуориметрія, яка знайшла широке застосування в різних прикладних біологічних і біомедичних дослідженнях [7; 8; 9]. Цей метод використовує дослідження власної флуоресценції білків, обумовлених світінням триптофана, що і дає можливість оцінити конформаційний стан молекул білка.

Флуоресценція – це фізичне явище, суть якого полягає в короткочасному поглинанні кванта світла речовиною-флуорофором з наступною швидкою емісією другого кванта, котрий має властивості, відмінні від вихідного. Білки містять три амінокислотних залишки, котрі роблять основний внесок до власної флуоресценції білка (тирозин, фенілаланін, триптофан). Власна флуоресценція більшості білків обумовлюється, в першу чергу, триптофановими залишками. Для селективного збудження залишків триптофана використовується діапазон довжини хвиль 295–305 нм, в котрому поглинання тирозина і фенілаланіна мінімально [7]. Флуоресцентні властивості амінокислотного залишку триптофана є дуже чутливими до структурних перебудов макромолекули білка. Можливі два типи динамічних перебудов білкових глобул: перехід поміж двома функціонально активними формами (функціональний перехід) в межах нативної структури білка та перехід з нативного у денатурований функціонально неактивний стан (денатураційний перехід). По зміні спектральних характеристик флуоресценції триптофана, котрі пов'язані зі ступенем завершеності переходу з одного стану в інший, можна робити висновок про конформаційний стан білкових глобул у розчинах [8]. Встановити повноту денатурації, тобто повне зникнення системи нековалентних взаємодій, притаманних нативній структурі білка, доволі важко. Зазвичай обмежуються тим, що спостерігають за зміною котрогось характерного для просторової структури білка параметру при поглибленні умов денатурації. Вважають, що денатурація завершилась, якщо пара-

метр, що спостерігається, досягає декотрого граничного значення [8].

Триптофанова флуоресценція широко застосовується для вивчення структурної поведінки білкової молекули в цілому та як фізичних, так і динамічних властивостей мікрооточення залишків триптофана, також завдяки тому, що параметри флуоресценції залишків триптофану є чутливими і до мікрооточення хромофора в білковій глобулі [7; 10]. Отже зміна інтенсивності світіння і положення максимумів спектру флуоресценції має вказувати на порушення просторової конфігурації, і, відповідно, як на її причину – дію якогось фактора, так і на наслідки – зміну біологічних властивостей білка [8].

Відомо, що триптофаніл на поверхні білкової глобули у високополярному водному мікрооточенні характеризується, як і вільний триптофан у воді, положенням максимума 350-353 нм і квантовим виходом 0,20-0,25. Всередині білкової глобули в низькополярному мікрооточенні триптофаніл має переважно короткохвильове положення максимуму спектра флуоресценції (329-331 нм) та відносно низький квантовий вихід (0,07-0,10). Положення максимумів спектрів триптофанової флуоресценції більшості білків частіше за все знаходяться в інтервалі від 330 до 345 нм, оскільки, маючи у своєму складі, як правило, понад один триптофановий залишок, ці білки володіють складовими спектрами флуоресценції, які містять понад одну елементарну компоненту. Тобто неможна однозначно інтерпретувати ці спектри з точки зору опису стану окремих флуорофорів або конформерів білка [7; 9].

Відомий спосіб контролю детоксикації токсинів дифтерії на основі визначення інтенсивності флуоресценції у максимумах на довжинах хвиль 360 нм та 450 нм, який запропоновано в ДУ «ІМІ НАМН» для визначення переходу токсину в анатоксин [10]. В зарубіжній науковій літературі знайдено також два джерела стосовно флуориметрії дифтерійного анатоксину, але йдеться про зразки, адсорбовані на гідроксиді алюмінію. В цих роботах досліджувався вплив низької температури та процесу адсорбції дифтерійного анатоксину на гідроксиді алюмінію на особливості спектру флуоресценції [11; 12]. Зроблено висновок про те, що зміни у спектрі флуоресценції дифтерійного анатоксину є ознакою змін третинної структури антигену під впливом холодового шоку в процесі зберігання та транспортування у холодовому ланцюгу, і

вказуюють на зниження його ефективності [11]. В іншій роботі встановлено, що процес адсорбції дифтерійного анатоксину на ад'юванті гідроксиді алюмінія веде до істотних конформаційних змін у антигені, що може бути встановлено за допомогою різних фізико-хімічних методів [12].

Метою нашого дослідження стало визначення спектрів флуоресцентного світіння зразків нативного очищеного дифтерійного анатоксину (НОДА) різних років виготовлення.

#### Матеріали і методи дослідження

В нашому розпорядженні було чотири зразки нативного очищеного дифтерійного анатоксину (НОДА), виготовлені на харківському підприємстві ПАТ «Фармстандарт-Біолік» у різні роки: ДА07300(1) – серія 160 від 03.07.2007 р.; ДА07150(2) – серія 160 від 03.07.2007 р., розведена удвічі; ДА10150(3) – серія 506 1, від 05.11.2010 р.; ДА15270(4) – серія 001018 від 06.02.2015. Були визначені спектри флуоресценції вказаних серій НОДА з використанням

флуориметру Hitachi 850, наданого Інститутом хімії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Спектри флуоресценції побудовані за допомогою програми Microsoft Office Excel 2007. Оскільки всі зразки були виготовлені на одному тому ж самому підприємстві за стандартною технологією і відрізнялися перш за все строком зберігання та вмістом білка, ми спробували розглянути вплив саме цих факторів на особливості спектру флуоресценції досліджуваних препаратів НОДА.

Концентрацію білка у зразках анатоксину визначали за методом Лоурі на кафедрі біохімії Харківського Національного медичного університету.

#### Одержані результати та обговорення

Графіки залежності інтенсивності флуоресценції зразків нативного дифтерійного анатоксину (по осі ОУ) у діапазоні довжин хвилі від 310 до 500 нм (по осі ОХ) представлені на рисунку 1 (рис. 1).

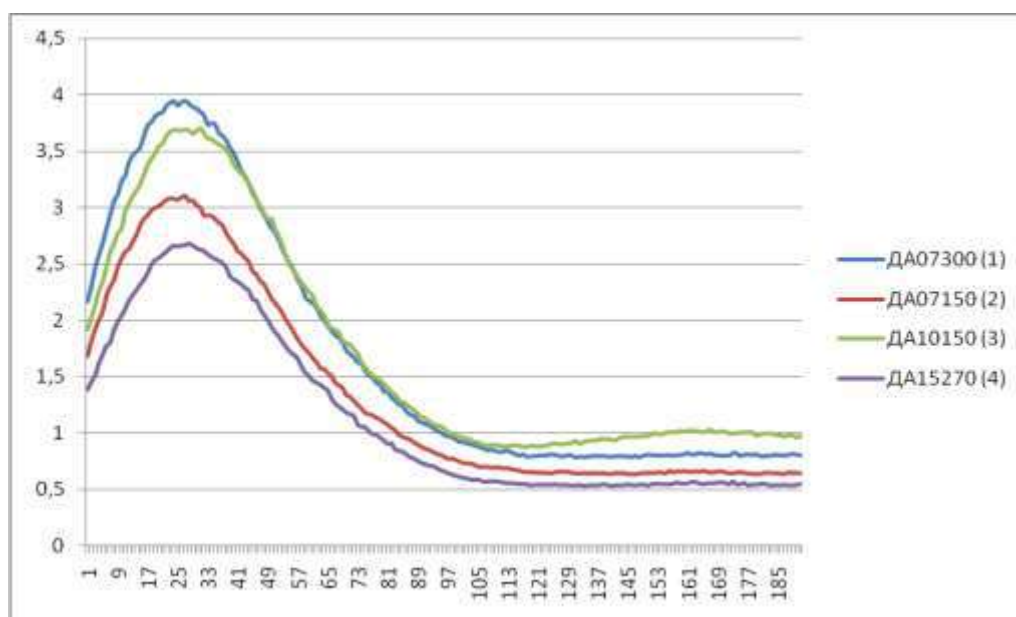


Рисунок 1 – Спектри флуоресценції досліджених зразків нативного очищеного дифтерійного анатоксину (в інтервалі від 310 до 500 нм)

Характеристика досліджуваних зразків нативного очищеного дифтерійного анатоксину, а саме: серія, дата виготовлення, строк зберігання препарату, параметри інтенсивності флуоресценції, кількість флокулюючих одиниць дифтерій-

ного анатоксину (Lf/л), вміст білка (г/л) та співвідношення кількості білку до однієї флокулюючої одиниці представлені у таблиці 1 (табл. 1). На підставі аналізу наведених даних можна відзначити ряд закономірностей.

Таблиця 1 – Характеристика досліджуваних зразків очищеного дифтерійного анатоксину

| №<br>пп | Зразок дифтерійного анатоксину (серія, дата виготовлення) | Строк зберігання | Інтенсивність флуоресценції, умовні одиниці | Вміст білка, г/л | Кількість анатоксину, Lf/л | Співвідношення вмісту білка до кількості анатоксину, г/ Lf |
|---------|-----------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------|------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------|
| 1       | серія 160 від 03.07.07                                    | 9 років          | 395                                         | 0,5762           | 0,300                      | 1,92                                                       |
| 2       | серія 160 від 03.07.07, розв.1:2                          | 150              | 310                                         | 0,3002           | 0,150                      | 2,0                                                        |
| 3       | серія 50б 1 від 05.11.10                                  | 6 років          | 370                                         | 0,4052           | 0,150                      | 2,70                                                       |
| 4       | серія 001018 від 06.02.15                                 | 1 рік            | 266                                         | 0,9485           | 0,270                      | 3,51                                                       |

Первісна антигенна сила зразків НОДА (або кількість анатоксину в одиниці об'єму), яка вимірюється у флокулюючих одиницях і визначається ініціальною флокуляцією – випадінням у осад білкового комплексу в результаті взаємодії *in vitro* анатоксину з антитоксичною сироваткою, – була максимальною у зразку № 1 від 2007 року (0,300 Lf/л), у зразку № 3 від 2010 року вона була вдвічі меншою (0,150 Lf/л), а у зразку № 4 від 2015 року – кількість анатоксину складала 0,270 Lf/л. Розглядаючи співвідношення кількості білку до однієї флокулюючої одиниці, становиться очевидним, що цей показник зменшується з подовженням строку виготовлення препаратів: зразок № 4 – 3,5 г/ Lf, зразок № 3 – 2,7 г/ Lf, зразок № 1 – 1,92 г/ Lf. Тобто можна припустити, що специфічність білку в анатоксині у старіших зразках, де на одну флокулюючу одиницю приходиться менше білка, була вищою.

При розведенні удвічі зразка № 1 інтенсивність флуоресцентного світіння зменшилася на 22 відсотки (зразок № 2), але взагалі не встановлено очевидного впливу вміста білка в препараті на інтенсивність його флуоресценції, оскільки максимальна концентрація білка була у зразку № 4 з мінімальною інтенсивністю світіння, а зразок № 1, який показав максимальну інтенсивність флуоресценції, мав середню концентрацію білка відносно до двох інших зразків. Максимуми флуоресценції в усіх досліджених нами зразках знаходилися у діапазоні поміж 330 і 345 нм, характерному для флуоресценції білків: 336 нм (зразки № 1, 2), 340 нм (зразок № 3), 338 нм (зразок № 4).

Інтенсивність флуоресценції виявилася максимальною у найдавнішому зразку № 1 від 2007 року – 395 умовних одиниць, і, навпаки, мінімальною – у зразку № 4, виробленому у 2015 році, – 266 умовних одиниць, тобто чим більший строк зберігання НОДА, тим більші максимуми флуоресценції. Пояснити такий результат можна, виходячи з конформаційних змін у молекулярній структурі зразків. В процесі тривалого зберігання у білкових молекулах дифтерійного анатоксину відбуваються денатураційні процеси, які проявляються у розпушенні білкових глобул, вивільненні залишків триптофана, що підвищує інтенсивність флуоресцентного світіння. Слід зазначити, що у згаданому вище способі контролю детоксикації токсинів дифтерії вимірювалася флуоресценція неочищених зразків анатоксину в процесі та відразу після детоксифікації [10]. Інтенсивність флуоресценції свіжевиготовленого дифтерійного анатоксину була на порядок нижчою за одержані нами показники інтенсивності світіння НОДА: від 12 до 26 умовних одиниць, тоді як нативний дифтерійний токсин характеризувався ще нижчим рівнем світіння: від 2 до 9 умовних одиниць. Цей факт підтримує нашу гіпотезу про те, що з часом, завдяки розвитку денатураційних процесів, світіння НОДА стає більш інтенсивним, та, відповідно, знижується його специфічна активність. Очевидно, що ступінь денатурації визначає рівень специфічної (імуногенної) активності зразку дифтерійного анатоксину. Отже якщо активність зберігається, то ймовірно йдеться про першу стадію денатурації – функціональний перехід в межах нативної структури білка. При повному розгортанні амінокислотного білко-

го ланцюжку активність дифтерійного анатоксину вочевидь втрачається, на що може вказувати відносно підвищення рівню світіння, визначеного для зразків НОДА з різним ступенем специфічної активності.

### Висновки

1. Оскільки флуориметрія може бути використана для моніторингу конформаційних змін зразків дифтерійного анатоксину, цей фізико-хімічний метод може запропонувати знаряддя для регуляції контролю якості вакцини шляхом впровадження у виробництво демонстрації динаміки спектрів флуоресценції.

2. Здійснення скринінгу спектру флуоресценції напрацьованих виробничих зразків анатоксину в процесі їх зберігання може допомогти виявленню серій, в котрих відбулася реверсія анатоксину в токсин або котрі з тих чи інших причин в певній мірі втратили свою специфічну активність. Застосування цього методу дослі-

Очевидно, що у випадку, коли відбулася реверсія анатоксину в токсин, інтенсивність флуоресценції НОДА повинна істотно зменшитися.

дження потенційно зменшує кількість лабораторних тварин для тестування зразків вакцини, оскільки дає можливість за даними флуориметрії оперативно виявити зразки, якість яких викликає сумніви.

Для встановлення кількісних закономірностей поміж інтенсивністю флуоресцентного світіння та специфічною активністю препаратів в подальших дослідженнях потрібно було б провести скринінг статистично значущої кількості серій дифтерійного анатоксину з паралельним визначенням їх антигенної сили у реакції флокуляції, антигенності і РПГА та ІФА та імунності на лабораторних тваринах.

### Подяка

Автори щиро вдячні співробітникам відділу фізико-органічної хімії Науково-дослідного інституту хімії Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна за допомогу при

здійсненні вимірювань флуоресценції досліджуваних зразків та ПАТ «Фармстандарт-Біолік» за надані зразки нативного очищеного дифтерійного анатоксину.

### References (список літератури)

1. Middlebrook JL, Dorland RB. [Bacterial toxins: Cellular Mechanisms of Action] *Microbiological Reviews*. 1984; Sept.:199–221.
2. Zhukova YaF, Dzhezdzhula GG, Radavskij YuL. *Strukturno-funkcional'na organizaciya difterijnogo toksinu* [Structural and functional organization of diphtheria toxin] *Mikrobiol. zhurn.* 1997;59(3):91–101.
3. Collier RJ. [Diphtheria toxin: Mode of action and structure] *Bacteriol. Rev.* 1975;39:54–85.
4. Dawson R, Elliot D, Elliot W, Jones K. *Spravochnik biohimika* [Biochemist Handbook], Moscow: Mir Publ., 1991. 556 p.
5. Stainer DW, Cameron J. [Irreversibility of toxoids. An improved method of testing] *Dev Biol Stand.* 1977;34:149–153.
6. Akama K, Ito A, Yamamoto A, Sadahiro S. [Reversion of toxicity of tetanus toxoid] *Jpn J Med Sci Biol.* 1971 Jun;24(3):181–183.
7. Kudryashova EV, Gladilin AK, Levashov AV. *Belki v nadmolekulyarnyh ansamblyah: issledovanie struktury metodom razreshenno-vremennoj fluorescentnoj anizotropii*. [Proteins in supramolecular ensembles: a study of the structure of the method of allowed-time fluorescence anisotropy] *Uspekhi biologicheskoy himii*. 2002;42:257–294.
8. Vlasova I M, Zhuravleva VV, Saleckij AM. *Inducirobannaya dodecilsul'fatom natriya denaturaciya bych'ego syvorotochnogo al'bmina po dannym triptofanovoj fluorescencii belka* [Induced SDS denaturation of bovine serum albumin according tryptophan fluorescence protein] *Himicheskaya fizika*. 2014; 33( 5):69–75.
9. Burstein EA, Abornev SM, Reshetnyak YK. [Decomposition of protein tryptophan fluorescence spectra into log-normal components. I. Decomposition algorithms] *Biophys J.* 2001;81(3):1699–1709.
10. Babich ЄМ, Posohov ЄО, Kalinichenko SV, Rizhkova TA, Sklyar NI, Antusheva TI, Bilozers'kij VI, Eglit VO *Sposib kontrolyu detoksikacii toksiniv difterii* [Control method of detoxification of diphtheria toxin] Ukrainian patent, no 80581, 2013.



11. Braun LJ, Tyagi A, Perkins S, Carpenter J, Sylvester D, Guy M, Kristensen D, Chen D.[Development of a freeze-stable formulation for vaccines containing aluminum salt adjuvants] Vaccine. 2009; Jan.;1;27(1):72-9.
12. Régnier M1, Metz B, Tilstra W, Hendriksen C, Jiskoot W, Norde W, Kersten G.[Structural perturbation of diphtheria tox-

oid upon adsorption to aluminium hydroxide adjuvant] Vaccine. 2012 Nov 6;30(48):6783-8.

*(received 09.02.2017, published online 29.03.2017)*

*(одержано 09.02.2017, опубліковано 29.03.2017)*

**Abstract**

**S. I. Ivashchuk,**  
**L. P. Sydorchuk,**  
*HSEI of Ukraine «Bukovinian State  
 Medical University», 2 Teatralna  
 Sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine*

**ANALYSIS OF ALLELIC VARIANTS OF *CFTR* (RS 113993960),  
*PRSS1* (RS 111033565) AND *IL-4* (RS 2243250) GENE  
 COMBINATIONS FROM THE POINT OF VIEW OF  
 EDEMATOUS PANCREATITIS RISK IN NORTH BUKOVINA  
 POPULATION**

Gene mutation is often studied in association with pancreatitis. However, genetic research focuses on the single-nucleotide polymorphism study and does not analyze the complex influence of several genes polymorphisms on pancreatitis risk. The aim of the research was to study the combined influence of genes *CFTR* (rs 113993960), *PRSS1* (rs 111033565) and *IL-4* (rs 2243250) polymorphisms from the point of view of edematous pancreatitis risk.

Genetic studies have been performed for 123 patients, among whom there were 23 (18.7 %) women and 100 (81.3 %) men. The genotype distribution among the examined patients and healthy people for the selected genes has been determined.

The distribution of polymorphic variants of *CFTR* (rs 113993960), *PRSS1* (rs 111033565) and *IL-4* (rs 2243250) genotype combinations showed no statistically significant difference between the group of patients and the control one. 52.47 % of patients were the owners of *NN/GG/CC* genotype combination. 38.61 % of patients with pancreatitis had the unfavorable *T*-allele of gene *IL-4* in their genotype combination (*NN/GG/CT*-, or *NN/GG/TT*). The remaining combinations of genes *CFTR/PRSS1/IL-4* genotypes were met in rare cases (1–3 people). The incidence of minor *TT*-genotype of gene *IL-4* was 7.50 % in control group and 8.91 % – in patients. Gene *CFTR* (*delF508*) mutation in the heterozygous state occurred in 4.69 % of patients and 2.50 % of the healthy. The analysis of polymorphic variants of genes *CFTR* (rs 113993960), *PRSS1* (rs 111033565), *IL-4* (rs 2243250) genotype combination, depending on the type and etiology of edematous pancreatitis, showed no statistically significant difference in the frequency of genotype combination between the patients with acute or chronic pancreatitis exacerbation, and of alcoholic or biliary origin. Most of the patients were the carriers of a combination of favorable genotypes (*NN/GG/CC*): with acute pancreatitis – 57.81 %, with chronic pancreatitis exacerbation – 43.24 %, with alcoholic pancreatitis – 56.25 %, with biliary pancreatitis – 45.95 %. 29.69 % of patients with acute pancreatitis, and 37.5 % with alcoholic pancreatitis had an unfavorable *T*-allele of gene *IL-4* in the genotype combination (*NN/GG/CT*, *NN/GG/TT*), also this allele was detected in 54.05 % of patients with chronic pancreatitis exacerbation, and in 40.54 % with biliary pancreatitis. Among the patients with pancreatitis who had unfavorable *T*-allele of gene *IL-4* in their genotype combination (*NN/GG/CT*-, or *NN/GG/TT*), 29.69 % were with acute pancreatitis, 37.5 % – with alcoholic one; 54.05 % – with chronic pancreatitis exacerbation, 40.54 % – with biliary pancreatitis.

The epidemiological analysis showed that the analyzed genes *PRSS1* (365G > A), *IL-4* (C-590T) and *CFTR* (delF508) genotype combinations are not risk factors of acute edematous or chronic pancreatitis exacerbation, neither of alcoholic nor of biliary origin.

**Keywords:** gene, polymorphism, pancreatitis, genotype, edematous, alcoholic, biliary.

Corresponding author: ivserge@i.ua

#### Резюме

С.І. Іващук,  
Л.П. Сидорчук,  
ВДНЗ України «Буковинський  
державний медичний університет»,  
Театральна пл., 2, Чернівці,  
Україна, 58002

#### АНАЛІЗ КОМБІНАЦІЇ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ *CFTR* (RS 113993960), *PRSS1* (RS 111033565) ТА *IL-4* (RS 2243250) З ПОЗИЦІЇ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НАБРЯКОВОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПОПУЛЯЦІЇ ПІВНІЧНОЇ БУКОВИНИ

Попри вивчення поліморфізму кандидатних генів, що асоціюють із набряковим панкреатитом поза увагою залишається роль імунної системи, зокрема, поліморфізм генів, що регулюють запальну відповідь, а тим паче – комплексний вплив поліморфізмів генів щодо ризиків розвитку панкреатиту. Мета дослідження полягала у вивченні поєднаного впливу поліморфізмів генів *CFTR* (rs 113993960), *PRSS1* (rs 111033565) та *IL-4* (rs 2243250) з позиції ризику появи набрякового панкреатиту. Генетичні дослідження виконано 123 хворим, серед яких було 23 (18,7 %) жінки і 100 (81,3 %) чоловіків. Вивчено розподіл комбінацій поліморфних варіантів аналізованих генів. Здійснено пошук асоціативних зв'язків поєднаного впливу поліморфізмів аналізованих генів і ризиків виникнення панкреатиту. Проведене дослідження засвідчило, що комбінації генотипів аналізованих генів *PRSS1* (365G > A), *IL-4* (C-590T) і *CFTR* (delF508) не є чинниками ризику набрякового гострого чи загострення хронічного панкреатиту, ні алкогольного, ні біліарного походження. Водночас, 52,47 % пацієнтів – це власники гомозиготних поєднань сприятливих диких алелей генів *CFTR/PRSS1/IL-4* (комбінація NN/GG/CC): серед хворих на гострий панкреатит – 57,81 % осіб, на загострення хронічного – 43,24 %, з алкогольним панкреатитом – 56,25 % осіб, з біліарним – 45,95 %, відповідно. 38,61 % хворих на панкреатит має у своїй комбінації генотипів несприятливий T-алель гена *IL-4* (NN/GG/CT-, чи NN/GG/TT варіанти), серед них – 69 % з гострим панкреатитом, чи алкогольним панкреатитом (37,5 %); 54,05 % хворих на загострення хронічного панкреатиту і 40,54 % з біліарним панкреатитом мали даний алель у складі вище зазначених комбінацій генотипів. Поєднання несприятливих T-алеля гена *IL-4* та A-алеля гена *PRSS1* (NN/GA/TT, чи NN/GA/CT варіанти) виявили тільки у 4 (3,96 %) хворих на панкреатит.

**Ключові слова:** ген, поліморфізм, панкреатит, генотип.

#### Резюме

С.И. Иващук,  
Л.П. Сидорчук,  
ВГУЗ Украины «Буковинский  
государственный медицинский  
университет»,  
Театральна пл.,  
2, Черновцы, Украина, 58002

#### АНАЛИЗ КОМБИНАЦИИ АЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *CFTR* (RS 113993960), *PRSS1* (RS 111033565) И *IL-4* (RS 2243250) С ПОЗИЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ОТЁЧНОГО ПАНКРЕАТИТА В ПОПУЛЯЦИИ СЕВЕРНОЙ БУКОВИНЫ

При изучении полиморфизма кандидатных генов, которые ассоциируют с отёчным панкреатитом, без внимания остается роль иммунной системы, в частности, полиморфизм генов, которые регулируют воспалительный ответ, а тем более – комплексное влияние

полиморфизмов генів касательно ризиків розвитку панкреатиту. Цель дослідження заключалась в изучении сочетанного впливу поліморфізмів генів *CFTR* (rs 113993960), *PRSS1* (rs 111033565) і *IL-4* (rs 2243250) с позиції ризику розвитку оточного панкреатиту. Генетические дослідження виконано 123 больним, среди которых было 23 (18,7 %) женщины и 100 (81,3 %) мужчин. Изучено распределение комбинаций полиморфных вариантов анализированных генів. Выполнен поиск ассоциативных связей сочетанного влияния полиморфизмов анализированных генів и ризиків возникновения панкреатита. Проведенное исследование засвидетельствовало, что комбинации генотипов анализированных генів *PRSS1* (365G > A), *IL-4* (C-590T) и *CFTR* (delF508) не являются факторами ризику оточного или обострения хронического панкреатиту, ни алкогольного, ни билиарного происхождения. В тоже время, 52,47 % пациентов – это владельцы гомозиготных сочетаний благоприятных диких аллелей генів *CFTR/PRSS1/IL-4* (NN/GG/CC гаплотип): среди больных с острым панкреатитом – 57,81 %, с обострением хронического – 43,24 %, с алкогольным панкреатитом – 56,25 %, с билиарным – 45,95 %, соответственно. 38,61 % больных с панкреатитом имели в своей комбинации генотипов неблагоприятный T-аллель гена *IL-4* (NN/GG/CT-, или NN/GG/TT варианты), среди них – 69 % с острым панкреатитом, алкогольным панкреатитом – 37,5 %; 54,05 % больных с обострением хронического панкреатита и 40,54 % с билиарным панкреатитом имели данный аллель в составе указанных выше комбинаций генотипов. Сочетание неблагоприятных T-аллеля гена *IL-4* и A-аллеля гена *PRSS1* (NN/GA/TT, или NN/GA/CT варианты) обнаружили только у 4 (3,96 %) больных с панкреатитом.

**Ключевые слова:** ген, полиморфизм, панкреатит, генотип.

Автор, відповідальний за листування: [ivserge@i.ua](mailto:ivserge@i.ua)

## Вступ

В асоціації із панкреатитом найчастіше досліджуються мутації в таких кандидатних генах, як ген муковісцидозу (*CFTR* – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), ген катіонного трипсінотену (*PRSS1*) і панкреатичного секреторного інгібітора трипсину (*SPINK1*) [1, 2, 3]. Зустрічальність вище вказаних генетичних мутацій, що впливають на формування фенотипу гострого панкреатиту (ГП) чи хронічного панкреатиту (ХП), вагомо відрізняється у різних популяціях та етнічних групах а експресії даних мутацій залежать від сукупності культурологічних, соціально-економічних і середовищних чинників [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Дещо поза увагою дослідників залишається роль імунної системи в патогенезі ГП і загостренні ХП (ЗХП), зокрема, з позиції впливу поліморфізму генів, які регулюють запальну відповідь (інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), -4 (IL-4), -6 (IL-6) і фактора некрозу пухлини-альфа (TNF- $\alpha$ ) та ін.) та

клінічний перебіг недуги, що віддзеркалює залучений у патогенез загальний імунологічний каскад реакцій [11, 12, 13, 14].

Генетичні дослідження, що асоційовані з панкреатитом, спрямовані переважно на вивчення одностандотидних поліморфізмів, проте, не аналізують комплексний вплив поліморфізмів кількох генів на ризик виникнення панкреатиту.

Виходячи з викладеного вище, виникла необхідність дослідження поєднаного впливу поліморфізмів генів *CFTR* (rs 113993960), *PRSS1* (rs 111033565) та *IL-4* (rs 2243250) на появу набрякового панкреатиту і встановлення його ролі у патогенезі гострого набрякового панкреатиту з метою виявлення закономірностей та механізмів формування ГП і ЗХП, виділення груп високого ризику, прогнозування і профілактики.

## Мета дослідження

Вивчити поєднаний вплив поліморфізмів генів *CFTR* (rs 113993960), *PRSS1* (rs 111033565) та

IL-4 (rs 2243250) з позиції ризику появи набрякового панкреатиту.

#### Матеріали і методи

У дослідження увійшли 123 хворих на ГП і ЗХП (набрякова форма), що знаходилися на лікуванні в лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці. Діагноз ГП виставляли згідно з діючим вітчизняним наказом МОЗ України [15] і рекомендаціями Європейських товариств із діагностики та лікування гострих панкреатитів [16]. Усіма хворими було підписано інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні із наступним проведенням комплексу клінічно-лабораторно-діагностичних досліджень. Серед обстежених було 23 (18,7 %) жінки і 100 (81,3 %) чоловіків. Вік пацієнтів становив у середньому  $45,1 \pm 5,19$  року для чоловіків,  $53,2 \pm 7,07$  року для жінок (від 23 до 77 років). Групу контролю склали 40 практично здорових осіб відповідного віку і статі.

Молекулярно-генетичне дослідження, що включало визначення поліморфних варіантів п'яти генів: IL-4 (C-590T), TNF- $\alpha$  (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) і CFTR (delF508), виконали у лабораторії Державного закладу «Референс центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (Київ) та ЦНДЛ ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Ген PRSS1 (R122H) було досліджено у 123 хворих, CFTR (delF508) та IL-4 (C-590T) – у 101, ген SPINK1 – у 63, ген TNF- $\alpha$  (rs1800629) – в 11 хворих. Поліморфні варіанти аналізованих генів вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із використанням олігонуклеотидних праймерів фірми «Metabion» (Німеччина) за модифікованими протоколами [17]. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів PRSS1, IL-4, TNF- $\alpha$  та SPINK1 підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції PmlI (Eco72I), AvaII, NcoI («Thermo Scientific», США) та PstI («Fermentas®», Німеччина) відповідно. Отримані фрагменти аналізували в агарозному гелі з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної ваги GeneRuler 50 bp (DNA Ladder, «Thermo Scientific», США), наступною візуалізацією в транслюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми Vitran.

Відповідність розподілу генотипів за поліморфізму гена до закону *Hardy-Weinberg* у контрольній групі перевірялася за допомогою тесту  $\chi^2$ -квадрат із 1 ступенем свободи, а відмінність у розподілі генотипів у групі контролю і серед хворих – за допомогою тесту  $\chi^2$ -квадрат із 2 ступенями свободи. Для розрахунку показника від-

ношення шансів (ВШ = OR (Odds Ratio) було використано метод логістичної регресії.

#### Результати та їх обговорення

Розподіл комбінацій генотипів поліморфних варіантів генів CFTR (rs 113993960), PRSS1 (rs 111033565) та IL-4 (rs 2243250) засвідчив відсутність статистично значимої різниці між групою хворих і контролю (табл. 1). У зв'язку з обмеженою кількістю мутацій за геном SPINK1 (1 особа із GA генотипом серед хворих ( $n = 63$ ), а у контролі ( $n = 40$ ) – мутація відсутня взагалі) даний ген до аналізу комбінації генотипів не включали. У хворого на набряковий панкреатит носія GA-генотипу гена SPINK1 (rs ID6690) спостерігали наступне поєднання генотипів аналізованих генів CFTR/PRSS1/IL-4 – NN/GG/CT; у даного пацієнта (чоловік) діагностували загострення хронічного панкреатиту, змішаного походження. Окрім того, до аналізу комбінацій генотипів не залучено ген TNF- $\alpha$  (rs1800629) у зв'язку з обмеженою кількістю осіб дослідної групи, яким виконали генотипування даного гена (дослід – 11, контроль – 40), що унеможливило коректний розподіл комбінацій генотипів та їх аналіз.

Половина пацієнтів виявилися власниками NN/GG/CC комбінації (52,47 %). Майже кожен третій (38,61 %) хворий на панкреатит має у своєму поєднанні генотипів несприятливий T-алель гена IL-4 (NN/GG/CT-, чи NN/GG/TT варіанти). Решта комбінацій генотипів трьох генів CFTR/PRSS1/IL-4 зустрічалися у поодиноких випадках (від однієї до трьох осіб) (табл. 1). Поєднання несприятливих T-алеля гена IL-4 та A-алеля гена PRSS1 (NN/GA/TT, NN/GA/CT) виявили тільки у 4 (3,96 %) хворих на панкреатит. Слід зауважити, що частота мінорного TT-генотипу гена IL-4 серед обстежених нами осіб (7,50 % – у контролі, 8,91 % – дослід) є дещо вищою, ніж у середньому для агрегованих європеїдних популяцій (0–2 % – у загальній популяції, 5–38 % – серед хворих на панкреатит,  $p > 0,05$ ), вірогідно нижчою, ніж серед осіб екваторіальної та переважної більшості осіб азійської раси ( $P_{TT} = 0,54–0,62$ , проти  $P_{TT} = 0,075–0,089$ ;  $p < 0,05$ ) [18].

Щодо delF508 поліморфізму гена CFTR, то дана мутація зустрічається з частотою від 46 до 67,1 % у іспано-американців та латино-американців [19, 20.], тоді як у англійців із кістозним фіброзом підшлункової залози (ПЗ) (пов'язаного з прийомом алкоголю) вірогідно рідше – від 5,3 до 13,4 % випадків [21], за ідіопатичного ХП – у 37 % випадків [22], у жителів США (етнічна група Schmiedeleut (S-leut)

Hutterites – за походженням українці,  $n = 1482$ ) не виявили гомозигот по Phe508del мутації гена CFTR взагалі і тільки 32 гетерозиготи, що склало 0,022 по частоті (2,2 %) [23]. У нашому дослі-

дженні мутацію даного гена у гетерозиготному стані зустрічали у 4,69 % випадків (це були особи із ГП алкогольного генезу, кістозними змінами паренхіми ПЗ), та у 2,50 % випадків – у контролі.

Таблиця 1 – Розподіл комбінацій поліморфних варіантів генів CFTR (rs 113993960), PRSS1 (rs 111033565), IL-4 (rs 2243250) в обстеженій популяції

| Комбінації генотипів генів<br>CFTR/PRSS1/IL-4 | Групи спостереження    |                      | OR<br>[95% CI]       | p         |
|-----------------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|-----------|
|                                               | Контроль, $n = 40$ (%) | Хворі, $n = 101$ (%) |                      |           |
| NN/GG/CC, $n = 77$                            | 24 (60,0)              | 53 (52,47)           | 0,74<br>[0,35–1,55]  | $> 0,05$  |
| NM/GG/CC, $n = 4$                             | 1 (2,5)                | 3 (2,97)             | 1,19<br>[0,12–11,83] | $> 0,05$  |
| NN/GA/CC, $n = 3$                             | 1 (2,5)                | 2 (1,98)             | 0,79<br>[0,07–8,94]  | $> 0,05$  |
| NN/GA/CT, $n = 3$                             | 1 (2,5)                | 2 (1,98)             | 0,79<br>[0,07–8,94]  | $> 0,05$  |
| NN/GA/TT, $n = 2$                             | 0                      | 2 (1,98)             | –                    | –         |
| NN/GG/CT, $n = 42$                            | 10 (25,0)              | 32 (31,68)           | 1,39<br>[0,61–3,19]  | $> 0,05$  |
| NN/GG/TT, $n = 10$                            | 3 (7,5)                | 7 (6,93)             | 0,92<br>[0,22–3,74]  | $> 0,05$  |
| Загалом, $n = 141$ (%)                        | 40 (28,37)             | 101 (71,63)          | 0,16<br>[0,09–0,26]  | $< 0,001$ |

Примітка.  $n$  – абсолютна кількість; OR (Odds Ratio) – відношення шансів; 95% CI (confidence interval) – довірчий інтервал

Таблиця 2 – Розподіл комбінацій поліморфних варіантів генів CFTR (rs 113993960), PRSS1 (rs 111033565), IL-4 (rs 2243250) залежно від виду набрякового панкреатиту

| Комбінації генотипів генів<br>CFTR/PRSS1/IL-4 | Контроль, $n = 40$ (%) | Дослідна група, $n = 101$ (%) |            | $\chi^2 p$                 |
|-----------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------|----------------------------|
|                                               |                        | ГП                            | ЗХП        |                            |
| NN/GG/CC, $n = 77$                            | 24 (60,0)              | 37 (57,81)                    | 16 (43,24) | $\chi^2 = 2,0 p > 0,05$    |
| NM/GG/CC, $n = 4$                             | 1 (2,5)                | 3 (4,69)                      | 0          | –                          |
| NN/GA/CC, $n = 3$                             | 1 (2,5)                | 2 (3,12)                      | 0          | –                          |
| NN/GA/CT, $n = 3$                             | 1 (2,5)                | 1 (1,64)                      | 1 (2,70)   | $\chi^2 < 1,0 p > 0,05$    |
| NN/GA/TT, $n = 2$                             | 0                      | 2 (3,12)                      | 0          | –                          |
| NN/GG/CT, $n = 42$                            | 10 (25,0)              | 17 (26,56)                    | 15 (40,54) | $\chi^2 = 2,12 p > 0,05$   |
| NN/GG/TT, $n = 10$                            | 3 (7,5)                | 2 (3,12)                      | 5 (13,51)  | $\chi^2 < 1,0 p = 0,06$    |
| Загалом, $n = 141$ (%)                        | 40 (28,37)             | 64 (45,39)                    | 37 (54,61) | $\chi^2 = 14,55 p < 0,001$ |

Дані щодо частоти 365G > A поліморфізму гена PRSS1 на сайті NCBI обмежені і стосуються агрегованих популяцій: частота зустрічання G-алеля – 99,99 %, A-алеля – 0,01 % відповідно. У наших дослідженнях – 96,57 % і 3,42 %, відповідно, що достовірно не відрізнялось від зазначених вище результатів.

Аналіз поєднання поліморфних варіантів генів CFTR (rs 113993960), PRSS1 (rs 111033565)

та IL-4 (rs 2243250) залежно від виду та етіології набрякового панкреатиту (табл. 2, 3) засвідчив відсутність статистично значимої різниці у частоті комбінацій генотипів між хворими на ГП і ЗХП, а також панкреатит алкогольного, чи біліарного походження. Серед обстежених частіше діагностували ГП, ніж ЗХП, а також алкогольний панкреатит, ніж біліарний у 1,73 рази (ВШ = 2,99; 95 % ДІ: 1,69–5,30;  $\chi^2 = 14,44$ ;  $p < 0,001$ ).

Таблиця 3 – Розподіл комбінацій поліморфних варіантів генів *CFTR* (rs 113993960), *PRSS1* (rs 111033565), *IL-4* (rs 2243250) залежно від етіології набрякового панкреатиту

| Комбінації генотипів генів<br><i>CFTR/PRSS1/IL-4</i> | Контроль, n = 40<br>(%) | Дослідна група, n = 101(%) |            | $\chi^2$ p                 |
|------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|------------|----------------------------|
|                                                      |                         | Алкогольний                | Біліарний  |                            |
| <i>NN/GG/CC</i> , n = 77                             | 24 (60,0)               | 36 (56,25)                 | 17 (45,95) | $\chi^2 = 1,0$ p > 0,05    |
| <i>NM/GG/CC</i> , n = 4                              | 1 (2,5)                 | 3 (4,69)                   | 0          | –                          |
| <i>NN/GA/CC</i> , n = 3                              | 1 (2,5)                 | 0                          | 2 (5,40)   | –                          |
| <i>NN/GA/CT</i> , n = 3                              | 1 (2,5)                 | 1 (1,64)                   | 1 (2,70)   | $\chi^2 < 1,0$ p > 0,05    |
| <i>NN/GA/TT</i> , n = 2                              | 0                       | 0                          | 2 (5,40)   | –                          |
| <i>NN/GG/CT</i> , n = 42                             | 10 (25,0)               | 20 (31,25)                 | 12 (32,43) | $\chi^2 < 1,0$ p > 0,05    |
| <i>NN/GG/TT</i> , n = 10                             | 3 (7,5)                 | 4 (6,25)                   | 3 (8,11)   | $\chi^2 < 1,0$ p > 0,05    |
| Загалом, n = 141 (%)                                 | 40 (28,37)              | 64 (45,39)                 | 37 (54,61) | $\chi^2 = 14,55$ p < 0,001 |

Таблиця 4 – Комбінації алейних варіантів генів *CFTR* (rs 113993960), *PRSS1* (rs 111033565), *IL-4* (rs 2243250) як фактори ризику розвитку гострого панкреатиту

| Потенційний чинник<br>ризик          | RelR | OR   | 95% CI RR  | 95% CI OR  | p      |
|--------------------------------------|------|------|------------|------------|--------|
| <i>NN/GG/CC</i>                      | 0,96 | 0,91 | 0,69–1,34  | 0,41–2,04  | > 0,05 |
| <i>NM/GG/CC</i> ,<br><i>NN/GA/CC</i> | 1,56 | 1,61 | 0,32–7,67  | 0,30–8,72  | > 0,05 |
| <i>NN/GA/CT</i> ,<br><i>NN/GA/TT</i> | 1,87 | 1,92 | 0,20–17,41 | 0,19–19,10 | > 0,05 |
| <i>NN/GG/CT</i>                      | 1,06 | 1,09 | 0,54–2,08  | 0,44–2,68  | > 0,05 |
| <i>NN/GG/TT</i>                      | 0,42 | 0,40 | 0,07–2,39  | 0,06–2,49  | > 0,05 |

Примітка: RelR (relative risk) – відносний ризик; OR (Odds Ratio) – відношення шансів; 95% CI RR, OR (confidence interval) – довірчий інтервал відношення ризиків (RR), шансів (OR)

Таблиця 5 – Комбінації алейних варіантів генів *CFTR* (rs 113993960), *PRSS1* (rs 111033565), *IL-4* (rs 2243250) як фактори ризику загострення хронічного панкреатиту

| Потенційний чинник<br>ризик          | RelR | OR   | 95% CI RR  | 95% CI OR  | p      |
|--------------------------------------|------|------|------------|------------|--------|
| <i>NN/GG/CC</i>                      | 0,72 | 0,51 | 0,46–1,13  | 0,20–1,26  | > 0,05 |
| <i>NM/GG/CC</i> ,<br><i>NN/GA/CC</i> | –    | –    | –          | –          | –      |
| <i>NN/GA/CT</i> ,<br><i>NN/GA/TT</i> | 1,08 | 1,08 | 0,07–16,67 | 0,06–17,97 | > 0,05 |
| <i>NN/GG/CT</i>                      | 1,62 | 2,05 | 0,83–3,15  | 0,77–5,40  | > 0,05 |
| <i>NN/GG/TT</i>                      | 1,80 | 1,93 | 0,46–7,02  | 0,43–8,70  | > 0,05 |

Примітка: RelR (relative risk) – відносний ризик; OR (Odds Ratio) – відношення шансів; 95% CI RR, OR (confidence interval) – довірчий інтервал відношення ризиків (RR), шансів (OR)

Більша частина хворих були носіями комбінації сприятливих генотипів (*NN/GG/CC*): 57,81 % хворих на ГП, 43,24 % осіб із ЗХП, 56,25 % хворих із алкогольним панкреатитом, 45,95 % – із біліарним. Кожен третій хворий на ГП (29,69 %), чи алкогольний панкреатит (37,5 %) мав несприятливий *T*-алель гена *IL-4* у комбінації генотипів (*NN/GG/CT*, *NN/GG/TT*), також даний алель у складі попередніх комбіна-

цій генотипів виявляли у половини пацієнтів із ЗХП (54,05 %), і, дещо рідше, у таких із біліарним панкреатитом (40,54 %) (табл. 2, 3).

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що комбінації генотипів аналізованих генів не є чинниками ризику набрякового ГП, ЗХП, ні алкогольного, ні біліарного походження (p > 0,05) (табл. 4–5).

**Висновки**

1. Половина обстежених пацієнтів (52,47 %) – це власники гомозиготних поєднань сприятливих диких алелів генів *CFTR/PRSS1/IL-4* (*NN/GG/CC* варіанти): серед хворих на ГП – 57,81 % осіб, на ЗХП – 43,24 %, з алкогольним панкреатитом – 56,25 % осіб, з біліарним – 45,95 %, відповідно.

2. Понад третина хворих (38,61 %) на панкреатит загалом мають у своїй комбінації генотипів несприятливий *T*-алель гена *IL-4* (*NN/GG/CT*-, чи *NN/GG/TT* варіанти), серед них – це кожен третій із ГП (29,69 %), чи алкогольним панкреатитом (37,5 %); також понад половина пацієнтів із ЗХП (54,05 %), і, дещо рідше,

із біліарним панкреатитом (40,54 %) мали даний алель у складі вище зазначених комбінацій генотипів. Поєднання несприятливих *T*-алеля гена *IL-4* та *A*-алеля гена *PRSS1* (*NN/GA/TT*, чи *NN/GA/CT* варіанти) виявили тільки у 4 (3,96 %) хворих на панкреатит.

3. Серед хворих частіше діагностували ГП, ніж ЗХП, а також алкогольний панкреатит, ніж біліарний у 1,73 рази ( $BH = 2,99$ ; 95 % ДІ: 1,69–5,30;  $\chi^2 = 14,44$ ;  $p < 0,001$ ). Епідеміологічний аналіз засвідчив, що комбінації генотипів аналізованих генів *PRSS1* (365G > A), *IL-4* (C-590T) і *CFTR* (*delF508*) не є чинниками ризику набрякового ГП, ЗХП, ні алкогольного, ні біліарного походження.

**Перспективи подальших досліджень**

Перспективи подальших досліджень полягають у вивчення міжгенної взаємодії досліджуваних генів і побудови моделі її впливу на появу певного виду набрякового панкреатиту у попу-

ляції використовуючи метод мультифакторної просторової редукції (Multifactory Demension Reduction) з вираховуванням потенціалів предикції.

**References (список літератури)**

1. Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: The state of the art. *World J Gastroenterol.* 2009;15(24):2945-2959. doi: 10.3748/wjg.15.2945
2. Masson E, Chen J-M, Audrézet M-P, Cooper DN, Férec C. A Conservative Assessment of the Major Genetic Causes of Idiopathic Chronic Pancreatitis: Data from a Comprehensive Analysis of *PRSS1*, *SPINK1*, *CTRC* and *CFTR* Genes in 253 Young French Patients. *PLOS ONE.* 2013;8(8). Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073522>,
3. Moran RA, Klapheke R, Jalaly NY, Makary MA, Hirose K, Goggins M, Wood L, Laheru DA, Lennon AM, Khashab MA, Singh VK. Metastatic pancreatic adenocarcinoma associated with chronic calcific pancreatitis and a heterozygous *SPINK1* N34S mutation *Pancreatologgy.* 2016;16(5):869–872. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2016.06.006>,
4. Wang JJ, Bowman MC, Hsu E, Wertz K, Wong L-JC. A novel mutation in the *CFTR* gene correlates with severe clinical phenotype in seven Hispanic patients. *J Med Genet.* 2000;37:215-218. doi:10.1136/jmg.37.3.215
5. Chong JX, Ouwenga R, Anderson RL, Waggoner DJ, Ober C. A population-based study of autosomal-recessive disease-causing mutations in a founder population. *AJHG.* 2012;91:608-620. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.08.007
6. Derikx MH, Kovacs P, Scholz M, Masson E, Chen JM, Ruffert C, Lichtner P, Te Morsche RH, Cavestro GM, Ferec C, Drenth JPH, Witt H, Rosendahl J. Polymorphisms at *PRSS1*-*PRSS2* and *CLDN2*-*MORC4* loci associate with alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis in a European replication study. *Gut.* 2015;64:1426-1433.
7. Gomez-Lira M, Bonamini D, Castellani C, Unis L, Cavallini G, Assael BM, Pignatti PF. Mutations in the *SPINK1* gene in idiopathic pancreatitis Italian patients. *Eur J Hum Genet.* 2003;11(7):543-546. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200989
8. Gasiorowska A, Talar-Wojnarowska R, Czupryniak L, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Kulig A, Malecka-Panas E. The prevalence of cationic trypsinogen (*PRSS1*) and serine protease inhibitor, Kazal type 1 (*SPINK1*) gene mutations in Polish patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2011;56(3):894-901.
9. Hassan Z, Mohan V, Ali L, Allotey R, Barakat K, Faruque MO, Deepa R, McDermott MF, Jackson AE, Cassell P, Curtis D, Gelding SV, Vijayaravaghan S, Gyr N, Whitcomb DC, Azad Khan AK, Hitman GA. *SPINK1* Is a Susceptibility Gene for Fibrocalculous Pancreatic Diabe-

- tes in Subjects from the Indian Subcontinent? *Am J Hum Genet.* 2002;71(4):964–968. doi: 10.1086/342731
10. Kaneko K, Nagasaki Y, Furukawa T, Mizutani H, Sato A, Masamune A, Shimosegawa T, Horii A. Analysis of the human pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene mutations in Japanese patients with chronic pancreatitis. *J Hum Genet.* 2001;46:293–297.
  11. Ivashchuk SI, Sydorchuk LP. Association of the genes IL-4 (C-590T), TNF- $\alpha$  (G-308A), PRSS1 (R122H) and CFTR (delF508C) with cytotoxicity syndrome activity in patients with acute edematous pancreatitis. *Arch Balk Med Union.* 2016;51(1):41-45.
  12. Ivashchuk S, Sydorchuk L. Level of reactive response of peripheral blood neutrophil granulocytes of patients with acute pancreatitis depending on genes polymorphism of CFTR (delF508C), PRSS1 (R122H), IL-4 (C-590T) and TNF- $\alpha$  (G-308A). *The Pharma Innovation Journal.* 2016;5(8):96-100.
  13. Iftoda OM, Sydorchuk LP. Cytokine mechanisms of immunological disorders in children of Bukovina with deafness depending on polymorphism of connexin -26 CJB2 (RS80338939) and Interleukin-4 (RS2243250) genes [Published in Ukrainian]. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2016; 4(1):27–35.
  14. Sydorchuk L, Iftoda O, Sydorchuk A, Kushnir O, Sydorchuk R. Cytokines' cascade changes in children with hearing loss depending on gap junction protein beta 2 (C.35delG) and interleukin 4 (C-590T) genes polymorphism. *The Pharma Innovation Journal.* 2016;5(2):22-27.
  15. Ministry of Health of Ukraine. [The order of Ministry of Health of Ukraine from 02.04.2010 №297 “About the confirmation of standards and clinical protocols of medical care providing in speciality “Surgery”] [Published in Ukrainian]. Kyiv: MOZ 2010. Retrieved from: URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20100402\\_297.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100402_297.html).
  16. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Fave GD, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 28;19(44):7930-7946. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7930.
  17. Ivashchuk SI, Sydorchuk LP. Cholestatic syndrome activity in patients with acute edematous pancreatitis and genes IL-4 (C-590T), TNF-A (G-308A), PRSS1 (R122H) and CFTR (delF508C) polymorphism [Published in Ukrainian]. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2016;4(1):56–64.
  18. Population Diversity (Alleles in RefSNP orientation). dbSNP Short Genetic Variation. *NCBI.* 2016. Retrieved from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_ref.cgi?searchType=adhoc\\_search&type=rs&rs=rs2243250](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?searchType=adhoc_search&type=rs&rs=rs2243250).
  19. Grebe TA, Seltzer WK, DeMarchi J, Silva DK, Doane WW, Gozal D., Richter SF, Bowman CM, Norman RA, Rhodes SN, Hernried LS, Murphy S, Harwood IR, Accurso FJ, Jain KD. Genetic analysis of Hispanic individuals with cystic fibrosis. *Am. J. Hum. Genet.* 1994;54(3):443-446.
  20. Grebe TA, Doane WW, Richter SF, Clericuzio C, Norman RA, Seltzer WK, Rhodes SN, Goldberg BE, Hernried KS, McClure M, Kaplan G. Mutation analysis of the cystic fibrosis transmembrane regulator gene in Native American populations of the Southwest. *Am. J. Hum. Genet.* 1992;51(4):736-740.
  21. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, J Painter. Super M, Braganza J. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *New Eng. J. Med.* 1998;339(10):645-652.
  22. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *New Eng. J. Med.* 1998;339(10):653-658.
  23. Chong JX, Ouwenga R, Anderson RL, Waggoner DJ, Ober C. A population-based study of autosomal-recessive disease-causing mutations in a founder population. *Am. J. Hum. Genet.* 2012;91(4):608-620. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.08.007.

(received 27.02.2017, published online 29.03.2017)

(одержано 27.02.2017, опубліковано 29.03.2017)



УДК 579.841.11:57.084:616-001.17-085.26-085.468.2-085.31:54-414

#### Abstract

G. M. Cherniakova,

V. V. Minukhin,

Kharkiv National Medical University,  
4 Nauky ave., Kharkiv, 61000,  
Ukraine

#### EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF ORIGINAL SORBENT APPLICATOR FOR TREATMENT OF EXPERIMENTAL PSEUDOMONAS BURN INFECTION

**Introduction:** *Pseudomonas aeruginosa* is the leading pathogen among the causative agents of burn infections in the patients. It has a multiple natural resistance to antibiotics [3, 4]. One of the ways of overcoming drug resistance is the search and implementation in practice of new drugs with antimicrobial activity, including the medicines for the topical treatment [5].

**Purpose:** The objective of this study was the evaluation of antibacterial activity of the sorbent applicator which was developed by us on the basis of highly dispersed nano-sized silica with immobilized antimicrobial mixture for the treatment of experimental model of burn *Pseudomonas* infection in mice.

**Materials and Methods:** The research was conducted on 90 6-month male mice NMRI line weight 18–20 grams. We used for experiments a model of the contact thermal burn with some our additions. After burning the experimental animals were infected by daily agar culture of multidrug resistant clinical strain of *P. aeruginosa* 3101, obtained from a patient with burns. Microbiological studies of burn wounds in experimental animals were carried out.

**Results and Discussions:** It was found that the application of new original sorbent applicator for 3 days decrease the number of microbial cells in the wound below the critical level ( $10^5$ ). In this experimental group the amount of purulent discharge from the wounds, swelling, redness and infiltration of tissues were reduced in comparison with the other groups. Earlier cleansing of the wounds and acceleration of reparative processes were observed.

**Conclusions:** The findings proved that the sorbent applicator exhibits antibacterial properties against multidrug resistant clinical strain of *Pseudomonas aeruginosa* and can be a prospective complex drug for the topical treatment of *Pseudomonas* infective burns.

**Keywords:** burn wound, topical treatment, *Pseudomonas* infections, sorbent applicator.

Corresponding author: [anek-22@yandex.ua](mailto:anek-22@yandex.ua)

#### Резюме

Г. М. Чернякова,

В. В. Мінухін,

Харківський національний  
медичний університет, Про-  
спект Науки 4, Харків, Україна,  
61022

#### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АПЛІКАЦІЙНОГО СОРБЕНТУ ОРИГІНАЛЬНОГО СКЛАДУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ СИНЬОГНІЙНОЇ ОПІКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ

Вивчено терапевтичні можливості розробленого аплікаційного сорбенту оригінального складу на моделі експериментальної синьогнійної опікової інфекції у мишей. Для зараження тварин використовували добову агарову культуру клінічного полірезистентного штаму *P. aeruginosa* 3101, отриманого від хворого з опіками. Прове-

дено мікробіологічні дослідження щодо оцінки бактеріального обсіменіння опікових ран у експериментальних тварин. Встановлено, що при лікуванні розробленим апікаційним сорбентом, вже на третю добу спостерігалось зниження кількості мікробних тіл в рані нижче критичного рівня ( $10^5$ ). Зменшувалися кількість гнійних виділень з ран, набряк, гіперемія і інфільтрація тканин, зазначалося більш раннє очищення ран, прискорювалися репаративні процеси в порівнянні з тваринами інших груп. Зазначене вище дає підстави стверджувати, що розроблений нами, новий апікаційний сорбент є перспективним комплексним препаратом для місцевого лікування синьогнійної опікової інфекції.

**Ключові слова:** опікова рана, місцеве лікування, синьогнійна інфекція, апікаційний сорбент.

#### Резюме

**А. М. Чернякова,**

**В. В. Мінухін,**

*Харьковский национальный медицинский университет, Проспект Науки, 4, Харьков, Украина, 61022*

#### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АППЛИКАЦИОННОГО СОРБЕНТА ОРИГИНАЛЬНОГО СОСТАВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СИНЕГНОЙНОЙ ОЖОГОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Изучены терапевтические возможности разработанного аппликационного сорбента оригинального состава на модели экспериментальной синегнойной ожоговой инфекции у мышей. Для заражения животных использовали суточную агаровую культуру клинического полирезистентного штамма *P. aeruginosa* 3101, полученного от больного с ожогами. Проведены микробиологические исследования относительно оценки бактериальной обсемененности ожоговых ран у экспериментальных животных. Установлено, что при лечении разработанным аппликационным сорбентом, к 3 суткам наблюдалось снижение количества микробных тел в ране ниже критического уровня ( $10^5$ ). Уменьшались количество гнойного отделяемого из ран, отек, гиперемия и инфильтрация тканей, отмечалось более раннее очищение ран, ускорялись репаративные процессы в сравнении с животными остальных групп. Указанное выше позволяет утверждать, что разработанный нами, новый аппликационный сорбент является перспективным комплексным препаратом для местного лечения синегнойной ожоговой инфекции.

**Ключевые слова:** ожоговая рана, местное лечение, синегнойная инфекция, аппликационный сорбент.

**Автор, відповідальний за листування:** [anek-22@yandex.ua](mailto:anek-22@yandex.ua)

#### Вступ

Известно, что течение регенеративных процессов в ране, в том числе и ожоговой, во многом зависит от степени её микробного обсеменения [1, 2]. Среди возбудителей ожоговых инфекций у больных, ведущим является *Pseudomonas aeruginosa*, которая обладает множественной природной устойчивостью к антибиотикам [3, 4].

Одним из путей преодоления лекарственной устойчивости является поиск и внедрение в практику новых препаратов с антимикробной

активностью, в том числе для местного применения [5]. Перспективным, по мнению ряда авторов [6], является разработка комбинированных лекарственных форм, состав которых научно обоснован как с точки зрения патогенеза раневого процесса, так и с учетом биологических свойств микроорганизмов, инфицировавших раневую поверхность.

**Целью** настоящего исследования явилась оценка антибактериальной активности, разработанного нами аппликационного сорбента на основе высокодисперсного нанокремнезема, с им-

мобилизованной на его поверхности противомикробной смесью, для лечения экспериментальной синегнойной ожоговой инфекции.

**Объекты и методы исследования.** Исследование проводилось на 90 6-ти месячных мышак-самцах линии NMRI, массой 18–20 грамм. Для экспериментов была использована модель контактного термического ожога по Ц. К. Чантурия (1982 г.) [7] в модификации В. В. Минухина и соавт. (1997 г.) [8] с некоторыми нашими дополнениями.

Ожог III-Б степени на 10% поверхности тела наносили под эфирным рауш-наркозом на предварительно депилированную дорсальную поверхность мышей. Непосредственно после нанесения термической травмы животным на кожу инокулировали суточную агаровую культуру клинического полирезистентного штамма *P. aeruginosa* 3101, полученного из раневого отделяемого больного с ожогами. Непосредственно после ожоговой травмы на раневую поверхность наносили 0,1 мл микробной взвеси синегнойной палочки в дозе  $1,5 \cdot 10^8$  КОЕ/мл соответствующей LD<sub>50</sub> отработанной для накожного применения.

На вторые сутки после термической травмы и заражения, под ожоговый струп, вводили 0,1 мл микробной взвеси, содержащей аналогичную дозу синегнойной палочки. На третий день, под местной анестезией 0,5% раствором новокаина, весь ожоговый струп удаляли и начинали лечение обожженных животных путем ежедневного нанесения на рану опытного аппликационного сорбента и контрольных препаратов в течение 21 суток.

Все экспериментальные животные были разделены на 5 групп: 1-я группа – интактные животные; 2-я – животные, которых после ожога инфицировали, но не лечили; 3-я – животные, которых, после нанесения ожога и инфицирования, местно лечили препаратом «Силикс» («Биофарма», Украина); 4-я – животные, которым после ожога и инфицирования, на рану наносили разработанный нами, совместно с лабораторией модифицирования поверхностей оксидов Института химии поверхности им. А. А. Чуйко НАН Украины (зав. лабораторией д.х.н., с.н.с. Воронин Е.Ф.) аппликационный сорбент, основе высокодисперсного нанокремнезема, с иммобилизованной на его поверхности противомикробной смесью, содержащей левофлоксацин («Дарница», Украина) и другие компоненты; 5-я – животные, которым после ожога и инфицирова-

ния на раневую поверхность наносили мазь «Сульфаргин» (АТ «Гриндекс», Латвия).

Взятие материала из раневой поверхности осуществляли с помощью стерильных тампонов на 1, 3, 7, 14 и 21-й дни лечения во время биопсии тканей раны и паравульнарных тканей после туалета раны и перед нанесением лекарственных средств. Посев исследуемого материала производили на плотные питательные среды (МПА с глюкозой, кровяной агар, среда Эндо, среда Хью-Лейфсона) и мясо-пептонный бульон [9].

Количественное определение микробов в 1 мл раневого отделяемого осуществляли по методике Линдслея [10]. Простерилизованной петлей забирали раневое отделяемое, которое в виде пленки размещали в просвете бактериологической петли и сразу же наносили на чашку Петри две линии по 25 мм. Первая линия проводилась одной стороной петли, вторая – другой, на первом секторе. Процесс проведения линий контролировался сантиметровой лентой (шаблоном). После нанесения линий производили их расштриховку скользящими движениями бактериологической петли в пределах первого сектора. Затем вновь простерилизованной петлей забирали материал из первого сектора и проводили петлей одну линию длиной 25 мм во втором секторе, проводили её расштриховку в пределах второго сектора. Аналогичным образом производили пересев со второго сектора на третий.

Чашки Петри, с посеянным материалом, инкубировали в термостате 12–24 часа. После этого производили подсчет выросших колоний следующим образом: 1) при количестве колоний 1–10 в I секторе результат =  $10^3$  КОЕ/мл (колониеобразующих единиц, т. е. микробных клеток в 1 мл исследуемого материала) 2) при количестве колоний 10–100 в I секторе результат =  $10^4$  КОЕ/мл; 3) при количестве колоний 100–1000 в I секторе результат =  $10^5$  КОЕ/мл; 4) при количестве колоний 1–10 во II секторе результат =  $10^6$  КОЕ/мл; 5) при количестве колоний 10–100 во II секторе результат =  $10^7$  КОЕ/мл; 6) при количестве колоний 1–10 в III секторе результат =  $10^8$  КОЕ/мл; 7) при количестве колоний 10–100 в III секторе результат =  $10^9$  КОЕ/мл.

Все опыты повторялись троекратно. Выделенные из раны штаммы синегнойной палочки повторно идентифицировали с учетом их биологических свойств [9], которые во всех случаях были идентичны свойствам штамма *P.*

aeruginosa, использовавшегося для заражения животных.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартных программ обработки данных MS Excel, BioStat LE. Достоверность полученных результатов определяли по критерию Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

Содержание и манипуляции над животными проводили с соблюдением норм национального и международного законодательства в соответствии с положением «Общих этических принципов экспериментов на животных» (Киев, 2001), требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые ис-

пользуются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

**Результаты исследования.** У всех обожженных животных местно наблюдались признаки воспаления, нагноение и умеренный отек ран, к общим симптомам были отнесены признаки интоксикации: адинамия, жажда, плохой аппетит. На основании исследования бактериальной обсемененности ожоговой раневой поверхности у мышей в эксперименте, при лечении вышеперечисленными препаратами, были получены следующие результаты (см. табл.1).

Таблица 1 – Количественные изменения бактерий *P. aeruginosa* в ожоговой ране, КОЕ/мл

| Название группы                   | Сутки                         |                               |                               |    |    |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----|----|
|                                   | 1                             | 3                             | 7                             | 14 | 21 |
| 2 группа (без лечения)            | $(2,54 \pm 0,33) \times 10^8$ | $(2,16 \pm 0,2) \times 10^8$  | $(3,34 \pm 0,4) \times 10^8$  | —  | —  |
| 3 группа («Силикс»)               | $(2,6 \pm 0,27) \times 10^7$  | $(2,6 \pm 0,4) \times 10^6$   | $(1,8 \pm 0,21) \times 10^4$  | *  | *  |
| 4 группа (аппликационный сорбент) | $(2,3 \pm 0,3) \times 10^5$   | $(2,13 \pm 0,4) \times 10^3$  | $(1,38 \pm 0,2) \times 10^2$  | *  | *  |
| 5 группа (мазь «Сульфаргин»)      | $(2,6 \pm 0,3) \times 10^6$   | $(2,27 \pm 0,36) \times 10^4$ | $(1,47 \pm 0,14) \times 10^3$ | *  | *  |

Примечание.

(—) животные, которые не дожили до соответствующего срока наблюдения;

(\*) – *P. aeruginosa* из раны не высевалась

На 1-й день лечения (3-й после нанесения ожоговой травмы и инфицирования) у мышей 2-й опытной группы с раневой поверхности была выделена *P. aeruginosa* в количестве  $2,54 \pm 0,33 \times 10^8$  КОЕ/мл. В 3-й опытной группе был обнаружена *P. aeruginosa* в количестве  $2,6 \pm 0,27 \times 10^7$  КОЕ/мл. В 4-й опытной группе, получавшей аппликационный сорбент, раневая поверхность была обсеменена *P. aeruginosa* в количестве  $2,3 \pm 0,3 \times 10^5$  КОЕ/мл. В контрольной группе (№ 5), которая получала мазь «Сульфаргин», синегнойная палочка была выделена в количестве  $2,6 \pm 0,3 \times 10^6$  КОЕ/мл.

На 3-й день лечения (6 день после нанесения раны и инфицирования), до повторной обработки раны исследуемыми препаратами, у мышей 2-й опытной группы количество *P. aeruginosa* составило  $2,16 \pm 0,2 \times 10^8$  КОЕ/мл, что было достоверно выше значений, которые были получены в других группах ( $p < 0,05$ ), а именно, в 3-й было изолировано –  $2,6 \pm 0,4 \times 10^6$  КОЕ/мл, в 4-й –  $2,13 \pm 0,4 \times 10^3$  КОЕ/мл, и в 5-й –  $2,27 \pm 0,36 \times 10^4$  КОЕ/мл соответственно. Важно отме-

тить, что количество микробных тел в пораженных тканях у животных, получавших разработанный нами экспериментальный препарат, становилось ниже критического уровня ( $10^5$  КОЕ/мл). При этом у животных всех групп сохранялись признаки гнойного воспаления, но отек и количество гнойного отделяемого в ране в 3-й и 5-й группе уменьшились. У мышей четвертой группы отмечалась лишь незначительная экссудация из раны.

Через неделю после начала лечения (10 день после нанесения ожоговой травмы и инфицирования), в 4-й группе, получавшей экспериментальный аппликационный сорбент, *P. aeruginosa* была обнаружена в количестве  $1,38 \pm 0,2 \times 10^2$  КОЕ/мл. Визуально гиперемия и отек раны и паравульнарной области значительно меньше, в сравнении с другими группами животных. Во 2-й опытной группе, без лечения, синегнойная палочка высевалась в количестве  $3,34 \pm 0,4 \times 10^8$  КОЕ/мл, гнойное отделяемое из раны обильное. В 3-й группе микробная обсемененность составила  $1,8 \pm 0,21 \times 10^4$  КОЕ/мл, в



5-й, которая получала мазь «Сульфаргин», –  $1,47 \pm 0,14 \cdot 10^3$  КОЕ/мл.

На 14 сутки лечения (17 день после нанесения ожога и инфицирования раны) животные 2-й группы, которые были без лечения, не дожили до указанного срока, в то время как в остальных группах *P. aeruginosa* не была обнаружена. У мышей 4-й и 5-й экспериментальных групп раны полностью эпителизировались, тогда как у животных 3-й группы наблюдалась менее выра-

женная эпителизация с частичным сохранением струпа.

На 21 день лечения (24-е сутки после ожога и инфицирования) у животных 3-й, 4-й и 5-й экспериментальных групп штамм синегнойной палочки, использовавшийся для заражения мышей, из раны не высевался. При этом наблюдалась полная эпителизация раневой поверхности и частичное восстановление шерстяного покрова.

### Висновки

Нами установлено, что у обожженных и инфицированных *P. aeruginosa* животных, лечение которых проводилось разработанным нами новым аппликационным сорбентом, микробная обсемененность раневой поверхности достоверно снижалась в сравнении с мышами, не получавшими лечения, во все сроки исследования.

У животных, получавших сорбционно-аппликационную терапию, по сравнению с традиционным лечением (мазь «Сульфаргин») быстрее снижалось количество гнойного отделяемого из ран, уменьшался отек, гиперемия и инфильтрация тканей, отмечалось более раннее

очищение ран, ускорялись репаративные процессы в ране.

Можно предположить, что более высокое ранозаживляющее действие и антибактериальный эффект нового аппликационного сорбента, применявшегося для лечения ожоговой *Pseudomonas*-инфекции, обусловлены оптимальным соотношением компонентов, входящих в его состав.

Таким образом, разработанный нами новый аппликационный сорбент нуждается в дальнейшем изучении и может являться перспективным средством для местного лечения синегнойной ожоговой инфекции.

### References (список літератури)

1. Church D, Elsayed S, Reid O et al. [Burn wound infections]. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006;2(19):403–434.
2. Iman A, Hussien, Khalid A. Habib, Kifah A. Jassim Hussien [Bacterial colonization of burn wounds]. *J. Baghdad for Sci.* 2012;9(4):623–631.
3. Yakovlev SV. [Sovremennye problemy antibakterial'noj terapii gospital'nykh infektsij: «goryachie točki» rezistentnosti]. *Ukrains'kij zhurnal ekstremal'noi meditsini imeni G.O. Mozhaeva.* 2005;6(1):30–38.
4. Ahmedov AA. et al [Early diagnostics and treatment with acute burn sepsis]. *Journal of Acute Disease.* 2015;4(3):214–217.
5. Shub GM, Alipov AA, Lebedev MS. i dr. [Opyt primeneniya novykh original'nykh mazej dlya lecheniya ehksperimental'noj sinegnojnoj infektsii ozhogovykh ran]. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal.* 2011;7(2):523–525.
6. Kryukova VV, Bogomolov NI, Bogomolova NN, Kurupanov SI. [Primenenie sorbtsionnykh tekhnologij v kompleksnom lechenii gnojnykh ran]. *Sibirskij meditsinskij zhurnal (Irkutsk).* 2003;40(5):28–31.
7. Chanturiya TsK. *Sravnitel'naya otsenka ehffektivnosti antibiotikov i immunopreparatov pri profilaktike i lechenii sinegnojnoj infektsii.* Avtoref. Dis. k.m.n. Publ. M., 1982; 23–56.
8. Minukhin VV. *Mikrobiologichne obgruntuvannya rozrobki preparativ dlya profilaktiki i likuvannya sin'ognijnoi infektsii.* Dis. d-ra med. nauk: 14.02.05. Kharkiv, 1997;237–57.
9. Volyanskij YuL, Chernyavskij VI, Biryukova SV i dr. [Biologicheskaya kharakteristika i mikrobiologicheskaya identifikatsiya nefermentiruyushhikh gramotritsatel'nykh bakterij: uchebnoe posobie]. Khar'kov, 2010. 47 p.
10. *Predstavlenie o ranevom protsesse i zazhivlenii ran. Metody kontrolya techeniya i prognoza ranevogo protsessa.* Retrieved from: <http://milsurgery.com/pdf/lekciya/infectiya/ranvoy%20proces.pdf>.

(received 16.02.2017, published online 29.03.2017)

(одержано 16.02.2017, опубліковано 29.03.2017)



**Abstract**

**A. V. Biloshytska,**  
*M. Pirogov National Medical  
University, 56 Pirogov str.,  
Vinnytsya, Ukraine, 21018*

**EFFECT OF APOE GENE TRANSFECTION ON HEPATOCYTE  
STRUCTURE IN EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS**

**Topicality.** Atherosclerosis is the most common and most threatening disease in the world and in Ukraine. Pathology of the digestive system including the liver may worsen disease. All current treatments have only a temporary effect. Gene therapy is becoming more promising treatment for multifactorial diseases. Search is being carried in the world for more effective and convenient mechanism for transferring the desired DNA segments to target organs.

**Goal.** To study the preventive effect of apoE gene transfection on the hepatocyte structure in experimental atherosclerosis.

**Materials and methods.** Experimental atherosclerosis was simulated by the classical Anichkov's method by feeding animals with cholesterol. All experimental animals were divided into 3 groups: 1 – intact rats, 2 – rats which simulated atherosclerosis, 3 – rats for which prevention of atherosclerosis was conducted. As a preventive measure, apoE gene transfection was used (at a dose of 50 mkg DNA for the animal). The animals were taken out of the experiment by decapitation under light ether anesthesia. To investigate the fate we always used the right slice of the rat's liver. Further research conducted by the conventional method. Histological sections were stained; ultrathin sections were studied by electron microscope.

**Results.** Experimental atherosclerosis leads to fatty hepatocytes. Violated microscopic and ultramicroscopic structure of hepatocytes. We watched a lot of necrotic cells and non-nuclear hepatocytes. Ultramicroscopic study of damaged cells showed a lot of lipofuscin and mielin structures. The number of mitochondrias and glycogen was sharply reduced. Lipids were in a large number of almost cells. Transfection of apoE gene promotes better recycling of exogenous lipids that were morphologically manifested in reducing the number of large lipid droplets in cytosol, reducing of lipofuscin granules and myelin structures, preserves the structure of the hepatocyte nucleus.

**Conclusions.** ApoE gene transfection protects the hepatocyte structure during the experimental atherosclerosis.

**Keywords:** experimental atherosclerosis, apoE gene, transfection, hepatocytes.

**Corresponding author:** *alina.biloszycka@gmail.com*

**Резюме**

**А. В. Білошицька,**  
*Вінницький національний медичний  
університет ім. М. І. Пирогова,  
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця,  
Україна, 21018*

**ВПЛИВ ТРАНСФЕКЦІЇ ГЕНУ АРОЕ НА СТРУКТУРУ  
ГЕПАТОЦИТІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ  
АТЕРОСКЛЕРОЗІ**

**Мета.** Вивчити профілактичну дію трансфекції гену apoE на структуру гепатоцита при експериментальному атеросклерозі.

**Матеріали та методи.** Експериментальний атеросклероз моделювався за класичною методикою Анічкова шляхом згодовування

тваринам холестеролу з соняшниковою олією. В якості профілактичного заходу використовувалась внутрішньом'язова трансфекція гену аполіпопротеїну Е (ген ароЕ в дозі 50мкг ДНК на тварину).

**Результати.** Екзогенне холестеролове навантаження веде до жирової інфільтрації гепатоцита. Трансфекція гену ароЕ сприяє кращій утилізації екзогенних ліпідів, що морфологічно проявляється в зменшенні кількості великих краплин ліпідів у цитозолі, зменшенню гранул ліпофусцину та мієліноподібних структур, збереженню структури ядра гепатоцита.

**Висновки.** Трансфекція гену ароЕ має виражений гепатопротекторний ефект.

**Ключові слова:** експериментальний атеросклероз, ген ароЕ, трансфекція, гепатоцит.

#### Резюме

**А. В. Белошицкая,**  
Винницкий национальный медицинский университет  
им. Н. И. Пирогова, г. Винница,  
ул. Пирогова, 56, Украина, 21018

#### ВЛИЯНИЕ ТРАНСФЕКЦИИ ГЕНА АРОЕ НА СТРУКТУРУ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

**Цель.** Изучить профилактическое действие трансфекцией гена аро Е на структуру гепатоцита при экспериментальном атеросклерозе.

**Материалы и методы.** Экспериментальный атеросклероз моделировался по классической методике Аничкова. путем скармливания животным холестерина с подсолнечным маслом. В качестве профилактической меры использовалась внутримышечная трансфекция гена аполипопротеина Е (ген АРОЕ в дозе 50 мкг ДНК на животное).

**Результаты.** Экзогенная холестероловая нагрузка ведет к жировой инфильтрации гепатоцита. Трансфекция гена ароЕ способствует лучшей утилизации экзогенных липидов, морфологически это проявляется уменьшением количества крупных капель липидов в цитозоле, уменьшением гранул липофусцина и миелопоподобных структур, сохранением структуры ядра гепатоцита

**Выводы.** Трансфекция гена ароЕ имеет выраженный гепатопротекторный эффект.

**Ключевые слова:** экспериментальный атеросклероз, ген ароЕ, трансфекция, гепатоцит.

**Автор, відповідальний за листування:** [alina.biloszycka@gmail.com](mailto:alina.biloszycka@gmail.com)

#### Вступ

На сьогоднішній день атеросклероз є найзагрозливішим захворюванням і становить важливу медико-соціальну проблему через значну поширеність, хронічний перебіг, серйозні ускладнення, що призводять до інвалідизації хворих та високої смертності внаслідок ураження судин і серця. Враховуючи тенденцію до постійного зростання кількості пацієнтів, це захворювання є найбільшою загрозою людству у ХХІ столітті. На даний час у світі нараховується за різними оцінками близько 2 млрд. хворих на атеросклероз та його ускладнення зі сторони

серцево-судинної системи (інфаркту міокарду, інсульту, ішемічної хвороби серця), центральної нервової системи, травної, ендокринної, тощо [1, 2]. Одним з органів-мішеней при атеросклерозі є печінка [3, 4].

При екзогенному надмірному навантаженні холестеролом (ХС) перш за все його вплив на печінку можна розглядати як агресивну дію токсичної речовини, оскільки він викликає в печінці жирову дистрофію. Стеатоз є наслідком аномального накопичення тригліцеридів всередині гепатоцитів, причому частіше виникає крапельна жирова дистрофія. Розрізняють два її

види: дрібнокрапельну та крупнокрапельну. Крупнокрапельна жирова дистрофія розвивається при хронічному навантаженні тригліцеридами та характеризується наявністю великих кульок тригліцеридів, які зміщують ядро гепатоцита до периферії. Дрібнокрапельний стеатоз характеризується наявністю дрібних краплин тригліцеридів в гепатоцитах, що не зміщують ядро [5, 6, 7]. В основі мікроевезикулярного стеатозу лежить порушення токсичними речовинами  $\beta$ -окислення жирних кислот і енергопродукції клітини, що супроводжується посиленням етерифікації жирних кислот до тригліцеридів та їх накопиченням [5, 6, 8]. Порушення тонкої архітекτονіки печінки, викликане надмірним екзогенним навантаженням ХС, провокує порушення ліпідного обміну, за який безпосередньо і відповідає печінка – «центральна біохімічна лабораторія організму» [9].

В нормі в печінці синтезується та метаболізується більша частина ліпопротеїдів (ЛП), в тому числі – пре- $\beta$ -ліпопротеїдів (пре- $\beta$ -ЛП),  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $\beta$ -ЛП), та  $\alpha$ -ліпопротеїдів ( $\alpha$ -ЛП). Вони містять такі класи ліпідів як тригліцериди (ТГ), фосфоліпіди (ФЛ), ефіри ХС та вільний ХС. Білковий компонент ЛП представлений різноманітними класами апобліків. Біосинтез та розпад ліпідів в організмі контролюється печінкою за допомогою механізму зворотнього зв'язку: надлишок ліпідів гальмує синтез ФЛ в печінці і стимулює синтез ТГ, а відсутність, навпаки. Після всмоктування в кишківнику ХС, ТГ та інші ліпіди транспортуються до периферійних тканин та печінки за допомогою хіломікронів та пре- $\beta$ -ЛП. Потім ці транспортні часточки розчиняються ЛП-ліпазою судинної стінки, а їх залишки (ремнанти хіломікронів та  $\beta$ -ЛП) метаболізуються гепатоцитами через рецепторний механізм. Біля половини пре- $\beta$ -ЛП в гепатоцитах перетворюються в  $\beta$ -ЛП, які і є основною транспортною формою ХС, регулюють його обмін. Вважається, що саме  $\beta$ -ЛП та в меншій мірі пре- $\beta$ -ЛП являються атерогенними фракціями [9].

Під впливом атерогенної дієти та при надлишку ХС з їжею в гепатоцитах посилюється синтез білків АРО-В та АРО-Е, на мембранах гепатоцитів збільшується кількість  $\beta$ -ЛП-рецепторів ( $\beta$ -ЛП-Р), а також збільшується вміст  $\beta$ -ЛП в плазмі. Цей механізм гальмує синтез ХС гепатоцитами [10], та підтримує нормальний рівень ліпідемії. Було доведено, що головна функція гепатоцитів в підтриманні ліпідного гомеостазу полягає в синтезі апобліків та ЛП, їх рецепторів, а

також в регуляції їх метаболічного балансу. В умовах довготривалого холестеролового навантаження, а також під дією інших стресових чинників ці функції гепатоцитів порушуються або блокуються, чому сприяє порушення функціонального стану клітин макрофагально-моноцитарного ряду в організмі, і перш за все в самій печінці [4].

При довготривалому холестероловому навантаженні та високій концентрації ХС в плазмі крові порушується ліпорегуляторна функція гепатоцитів. Перш за все гальмується синтез  $\beta$ -ЛП-Р на мембранах гепатоцитів. При цьому в гепатоцитах виникає надлишок холестеролу, який блокує активність гена, відповідального за синтез  $\beta$ -ЛП-Р [11]. У мишей, нокаутованих по гену *apoE*, при надлишковому холестероловому навантаженні з їжею швидко розвивається важкий атеросклероз. Навпаки, введення рекомбінантного *apoE*, чи його надекспресія у тварин із змодельованим атеросклерозом, призводить до зниження рівня ХС, атерогенних ЛП та регресії атеросклеротичних змін [12]. Таким чином, при розвитку атеросклерозу з'являється порушення кооперативної взаємодії ліпорегуляторних функцій печінки. Порушення взаємодії між гепатоцитами, що розвиваються в умовах стресу та прогресування системного запального процесу, є результатом розвитку дисфункції імунорегуляторної системи [13].

За останні роки розробляються нові методи лікування атеросклерозу і великий інтерес викликає генна терапія. Цей метод розглядає введення до організму (за допомогою вірусних, клітинних або інших векторів) тих чи інших генів, які експресують білки, що впливають на обмін ліпідів. Найчастіше це гени, що кодують аполіпопротеїни та  $\beta$ -ЛП-Р, так як всі вони вже картовані та клоновані [12, 14, 15]. На сьогоднішній день генна терапія атеросклерозу знаходиться на етапі експериментальних досліджень [16, 17]. Дослідниками було показано, що після трансплантації генної конструкції в організмі спостерігається короточасне зниження рівня загального ХС сироватки крові та значне зменшення площі та інтенсивності атеросклеротичного враження аорти. Всі досліді в повідомленнях мають позитивний результат, що свідчить про велику перспективу методу [12, 25].

Takis Athanasopoulos [12] розроблене пряме введення ДНК-конструкції в клітини-мішені шляхом ін'єкцій є самим простим методом доставки трансгена в клітини *in vivo*, за якого ДНК вводиться безпосередньо в тканину шляхом

ін'єкції. Застосування даного методу поки що обмежується такими тканинами як шкіра, тимус, поперечно-смугасті м'язи, деякі солідні пухлини. Для здійснення прямого введення потрібні великі кількості ДНК. Досить тривала (до року) експресія трансгена спостерігається переважно в м'язовій тканині [12]. Ефективність такого способу трансфекції зазвичай низька (складає менше 1 %), але достатня, наприклад, для генетичної імунізації.

Перспективним способом прямого введення ДНК-конструкції в клітини-мішені є доставка генетичної конструкції в ліпосомах [18]. Зокрема в катіонних ліпосомах з позитивним зарядом, негативно заряджена молекула ДНК утворює ДНК-ліпідний комплекс – ліпокомплекс. Переваги застосування таких комплексів, порівняно з вірусними векторами, полягають у здатності нести більший об'єм інформації, неможливості виникнення рекомбінацій та появи інфекційних властивостей. Такі конструкції мають нижчу вірогідність ініціації імунної відповіді або реакції запалення, вони простіші та дешевші у виготовленні.

Ген ароЕ локалізується у хромосомному локусі 19q13.2 та має три алельних варіанти [19, 20]. Результати досліджень вказують на існування множинних незалежних регуляторних елементів контролю гену ароЕ людини в різних тканинах, що забезпечує регуляцію експресії як відпо-

відь на внутрішньо- та позаклітинні стимули, такі як гормони та метаболіти [6, 20, 21, 22]. Також відомо, що тканиннспецифічний дистальний контроль експресії ароЕ існує у всіх тканинах [12, 23].

Враховуючи, що в патогенезі атеросклерозу провідну роль відіграють зміни печінки, що виникають в результаті порушення метаболізму ліпідів, одним із способів корекції патологічних змін в паренхімі органа може бути активація рецептор-опосередкованого поглинання холестеролу гепатоцитами. Це досягається вибраним нами методом генної терапії, що ґрунтується на введенні гену ароЕ, скерованого на активацію синтезу білка АРОЕ.

**Мета.** Вивчення структурних змін гепатоцитів при експериментальному атеросклерозі та в умовах його профілактики трансфекцією гену ароЕ.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 30 статевозрілих щурах-самцях масою 150–170 грамів. Модель експериментального атеросклерозу створювали шляхом згодовування тваринам холестеролу з соняшниковою олією. Протягом 30 днів щурам внутрішньошлунково за допомогою зонду з оливовою вводили холестерол в дозі 0,5 г/кг і додатково 4(6)-метил-2-тиоурацил в дозі 12 мг/кг для пригнічення функції щитоподібної залози [24]. Піддослідні тварини були розділені на 3 групи (табл. 1).

Таблиця 1 – Розподіл тварин по групах дослідження

| Групи тварин \ Препарати                                            | Метилтіоурацил<br>12 мг/кг | Холестерол<br>0,5 г/кг | Ген ароЕ<br>50 мкг ДНК<br>в 1-й день |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| Інтактна                                                            | —                          | —                      | —                                    |
| Експериментальний атеросклероз                                      | +                          | +                      | —                                    |
| Експериментальний атеросклероз з профілактичним введенням гену ароЕ | +                          | +                      | +                                    |

1 група – інтактні тварини, які утримувались в звичайних умовах експериментальної клініки; 2 група – тварини з експериментальним атеросклерозом; 3 група – тварини з експериментальним атеросклерозом, яким в перший день моделювання атеросклерозу вводили внутрішньом'язово ген аполіпопротеїну Е (ген ароЕ в дозі 50 мкг ДНК на тварину).

В дослідженні була використана клонована ДНК (кДНК) гена ароЕ. Препарат катіонних ліпосом/ДНК виготовлявся за допомогою реактива DOTAP Methosulfate виробництва SIGMA-

ALDRICH (США) в відповідності до інструкції виробника.

**Результати.** Факт активної роботи гену ароЕ перевірявся традиційним методом зворотньотранскриптазної полімеразної ланцюгової реакції (ЗПЛР). Візуалізація продуктів ампліфікації (295 п.н. та 180 п.н., відповідно для першої та другої пари праймерів) проводилася за допомогою електрофорезу у 2 % агарозному гелі. Розрахунок рівня експресії виконували за допомогою калібровочної кривої позитивного контролю даного гену. Результати представлені на рис. 1.

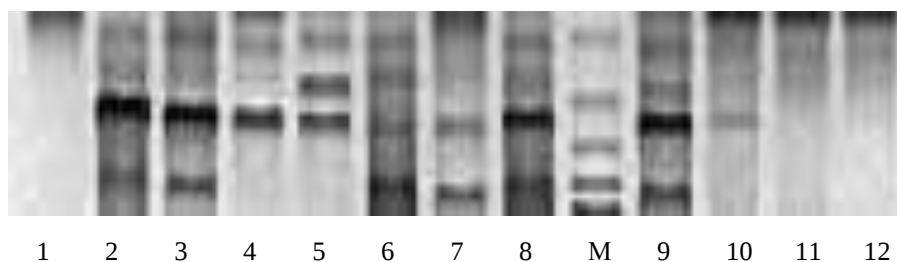


Рисунок 1 – Електрофореграма продуктів ампліфікації РНК аroЕ-гена (230 п.н.):

№ 1 – «-» контроль;

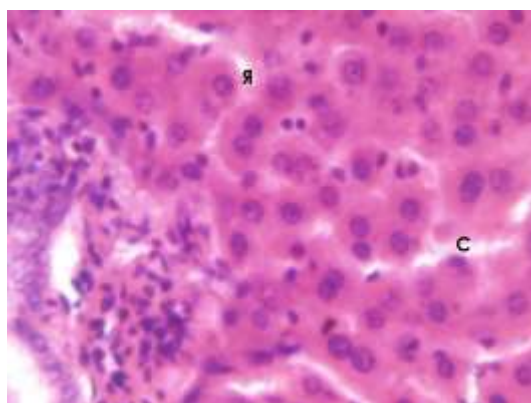
№№ 2–9 – зразки ткани м'язів щурів, яким вводилась плазмідна, що несе аroЕ-ген людини;

№ 10 – «+» контроль;

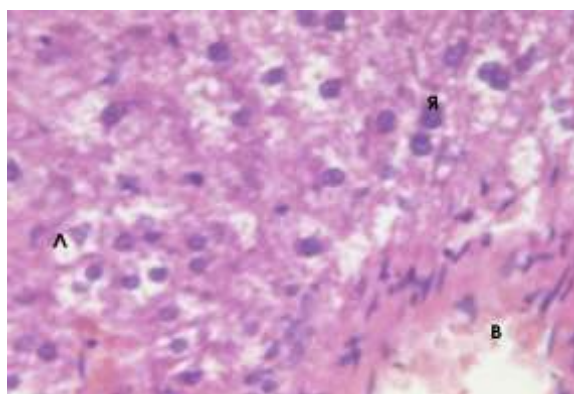
№№ 11–12 – зразки тканини м'язів контрольних щурів (без введення плазмідної ДНК)

При світловій мікроскопії в печінці інтактних щурів ідентифікували строму і паренхіму. Строма представлена тонкою сполучнотканиною капсулою та прошарками сполучної ткани з кровоносними та лімфатичними судинами та жовчаними протоками. Паренхіма печінки представлена епітеліальними клітинами – гепатоцитами, які компонуються в класичні печінкові часточки. Часточки печінки цієї групи щурів ототожнюються досить важко, оскільки вони чітко не відділені одна від одної сполучнотка-

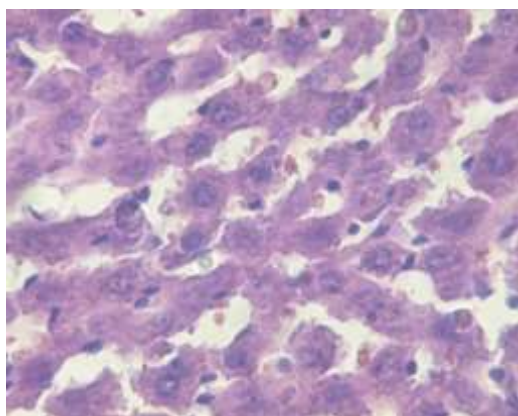
нинними прошарками, що характерно для цього виду тварин. Форма класичних печінкових часточок нагадує п'яти- або шестикутники із закругленими кутами, в яких можна спостерігати портальну зону, або тракт, що складається з поперечно зрізаних гілок міжчасточкової печінкової артерії, ворітної вени, жовчного протоку та лімфатичних судин разом із нервами та пухкою сполучною тканиною, в якій вони всі знаходяться (рис. 2 А).



А – Інтактна група



В – Група з експериментальним атеросклерозом



С – Група з профілактичним веденням гену аroЕ

Рисунок 2 – Структура гепатоцитів при забарвленні гематоксилин-еозіном; Я – ядро гепатоцита, Л – краплини ліпідів, С – синусоїдні капіляри, В – центральна вена

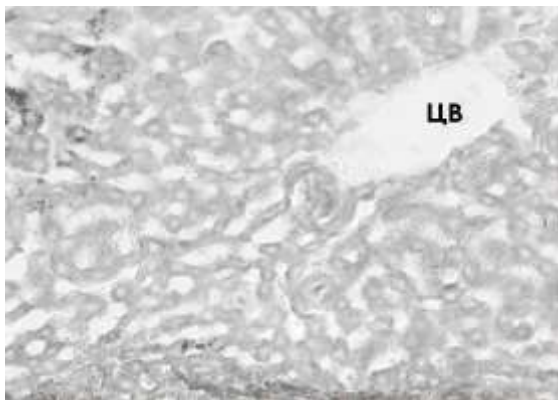
В центрі класичних печінкових часточок розташовані центральна вена з округлим отвором, часом заповнена форменими елементами крові. Від центральної вени в радіальному напрямку розташовуються неправильними розгалуженими рядами гепатоцити.

Цитоплазма гепатоцитів має гомогенний характер. Ядра гепатоцитів, як правило, мають округлу форму, по 1–2 ядерця, які можна добре розрізнити. Найчастіше в класичних часточках зустрічаються гепатоцити з одним ядром, але поблизу портальних трактів зустрічаються і дво-ядерні клітини. В печінкових пластинках гепатоцити розташовуються двома рядами, між якими знаходяться синусоїди у вигляді щільних просторів. Стінку синусоїдів створюють зірчасті ендотеліоцити та макрофагоцити. Ядра ендотеліоцитів мають вигляд коротких тонких паличок, а ядра макрофагів – трикутну, призматичну, або витягнуту овальну форму. Зрідка зустрічаються жиронакопичувальні клітини (рис. 2 А).

При мікроскопічному дослідженні препаратів печінки щурів з експериментальним атеросклерозом

виявлено, що гепатоцити мають цитоплазму з оптично пустими вакуолями та базофільною зернистістю. Помітно порушення двохшаровості структури печінкових пластинок, розширення простору синусоїдних капілярів. При експериментальному атеросклерозі найбільш значні зміни спостерігаються в гепатоцитах перипортальної зони. Тут переважають клітини набряклі, збільшені в об'ємі, з великою кількістю оптично пустих вакуолей. Ядра та цитоплазма багатьох гепатоцитів не мають чіткої структурованості (рис. 2 В).

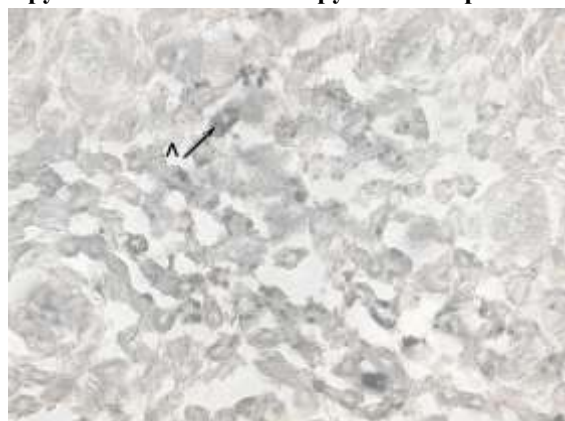
При мікроскопічному світлооптичному дослідженні печінки щурів з експериментальним атеросклерозом та профілактичному введенні гену ароЕ в стромі визначали макрофаги, лімфоцити, клітини фібробластного ряду, незначне порушення двохшаровості структури печінкових балок, незначне розширення простору синусоїдних капілярів (рис. 2 С). Профілактичне введення гена ароЕ мало позитивний вплив, а саме: гепатоцити мали світлу цитоплазму, зрідка з оптично пустими вакуолями.



А – Інтактна група



В – Група з експериментальним атеросклерозом



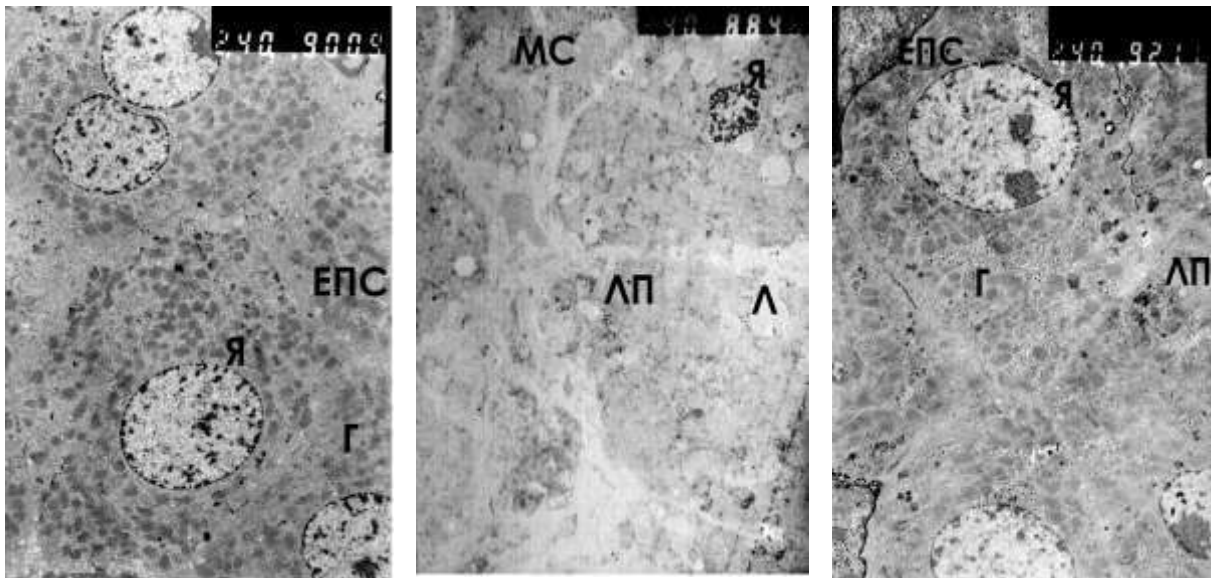
С – Група з профілактичним веденням гену ароЕ

Рисунок 3 – Структура гепатоцитів при забарвленні суданом чорним; Л – краплини ліпідів, ЦВ – центральна вена

При гістохімічному дослідженні печінки інтактних тварин ліпіди розподілялись в гепатоцитах рівномірно, у вигляді ніжної суданофілії (рис. 3 А). При гістохімічному дослідженні в препаратах печінки щурів з експериментальним атеросклерозом ми спостерігали накопичення ліпідів в гепатоцитах у вигляді крупних крапель переважно в зоні центральної вени (рис.3 В). В групі з профілактичним введенням гену ароЕ на тлі експериментального атеросклерозу спостерігалось накопичення ліпідів і у вигляді великих крапель, і у вигляді дрібних крапель. Великі краплі, як і при експериментальному атеросклерозі, накопичувались в ділянці центральної ве-

ни, а в інших зонах ліпіди виявлялись у вигляді ніжної суданофілії (рис. 3 С).

При електронномікроскопічному дослідженні печінки інтактних тварин було встановлено, що в гепатоцитах спостерігаються одно-два ядра з ядерцями і цитоплазма, в якій знаходяться гранули глікогену, агранулярна ендоплазматична сітка, гранулярна ендоплазматична сітка, велика кількість мітохондрій, комплекс Гольджі, лізосоми, зрідка дрібні включення краплин ліпідів. Дрібні краплі ліпідів переважно знаходяться в агранулярній ендоплазматичній сітці (рис. 4 А, 5А, 6А).



А – Інтактна група

В – Група з експериментальним атеросклерозом

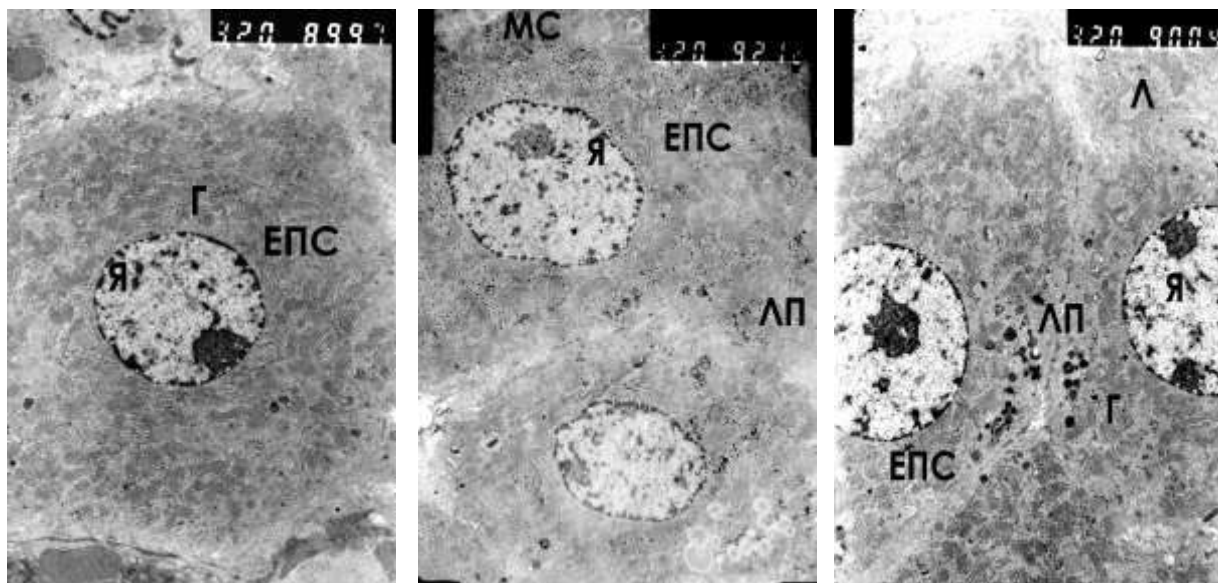
С – Група з профілактичним введенням гену ароЕ

Рисунок 4 – Структура гепатоцита за даними електронномікроскопічного дослідження (36.2400); Я – ядро гепатоцита, Г – гранули глікогена, Л- краплі ліпідів, ЛП- ліпофусцин

При експериментальному атеросклерозі ми спостерігали як пошкоджені, без'ядерні гепатоцити, так і гепатоцити з пікнотичними, зморщеними ядрами, з високою концентрацією гетерохроматину, у деяких ядерця не виявлялись. В усіх клітинах спостерігали велику кількість великих та дрібних крапель ліпідів. Дрібні краплі були розташовані в гранулярній ендоплазматичній сітці, а великі безпосередньо в цитозолі. Ми звернули увагу на той факт, що кількість мітохондрій є меншою, ніж в інтактній групі, а мієліноподібні структури спостерігаються майже в усіх досліджених клітинах. Дуже часто зустрічаються дрібні гранули ліпофусцину. Просвіт між сусідніми гепатоцитами дещо розширений (рис. 4В, 5В, 6В).

В гепатоцитах тварин з профілактичною трансфекцією гена ароЕ на тлі експериментального атеросклерозу добре візуалізуються ядра, іноді з двома ядерцями, гранулярний та агранулярний ендоплазматичний ретикулум, велика кількість мітохондрій, полісом, комплекс Гольджі, вакуолярні структури, зрідка спостерігаються поодинокі гепатоцити з невеликими краплинами ліпідів, які знаходяться в гранулярній ендоплазматичній сітці.

Просвіт між сусідніми гепатоцитами не змінений. На біліарній поверхні гепатоцитів добре видно велику кількість коротких виростів цитолем, саме тут спостерігається скупчення гранул ліпофусцину (рис. 4С, 5С, 6С).

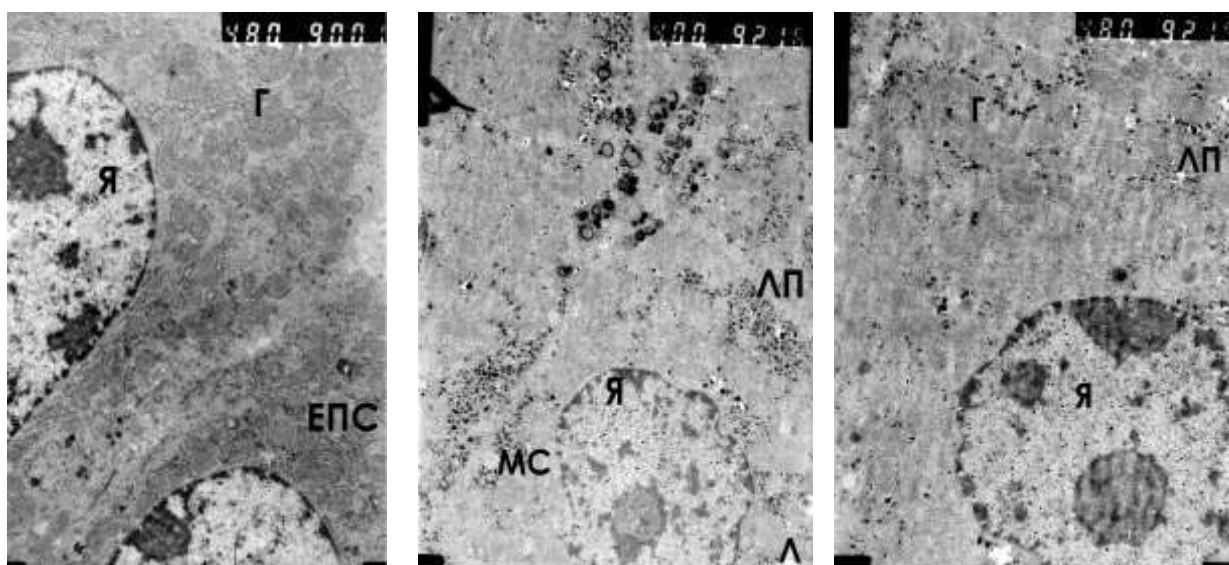


**А – Інтактна група**

**В – Група з експериментальним атеросклерозом**

**С – Група з профілактичним веденням гену ароЕ**

Рисунок 5 – Структура гепатоцита за даними електронімікроскопічного дослідження (36.3200); Я – ядро гепатоцита, Г – гранули глікогена, Л- краплі ліпідів, ЛП – гранули ліпофусцину



**А – Інтактна група**

**В – Група з експериментальним атеросклерозом**

**С – Група з профілактичним веденням гену ароЕ**

Рисунок 6 – Структура гепатоцита за даними електронімікроскопічного дослідження (36.4800); Я – ядро гепатоцита, Г – гранули глікогена, Л- краплі ліпідів, ЛП – гранули ліпофусцину, ЕПС – ендоплазматична сітка, МС – мієліноподібні структури

## Висновки

1. Таким чином, нами встановлено, що екзогенне холестеролове навантаження веде до жирової інфільтрації гепатоцита у вигляді накопичення великих крапель ліпідів у цитозолі, які при світловій мікроскопії виявляються у вигляді

оптично прозорих вакуоль, зернистості цитоплазми клітин (при забарвленні гематоксилін-еозином), або у вигляді великих чорних краплин ліпідів (при забарвленні суданом чорним). Електронна мікроскопія дозволяє визначити, що при експериментальній патології ліпіди знаходяться

прямо в цитозолі, а не в агранулярній ЕПС, як у групі інтактних тварин. Пошкодження гепатоцитів характеризується пікнотичністю або відсутністю ядер, великою кількістю гранул ліпофусцину та мієліноподібних структур з одночасним зменшенням кількості мітохондрій та гранул глікогену. Ми спостерігали деяке розширення простору між сусідніми гепатоцитами,

зменшення кількості виростів цитолемі на біліарних полюсах клітин.

2. Трансфекція гену apoE сприяє кращій утилізації екзогенних ліпідів, що морфологічно проявляється в зменшенні кількості великих краплин ліпідів у цитозолі, зменшенню гранул ліпофусцину та мієліноподібних структур, збереженню структури ядра гепатоцита.

# References (список літератури)

1. Amosova JN. [Secondary prevention of coronary heart disease: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors]. *Sertse i sudyny*. 2005; 2: 8–12.
2. Amosova JN.[ From the treatment of atherosclerosis by modifying the forecast: focus on lipid-lowering therapy.Part 1]. *Sertse i sudyny*. 2011; 1: 6–19.
3. Giallourakis CC.The liver in heart failure. *Clin. Liver Dis*. 2002; 6 (4): 947–967.
4. Naschitz JE. Heart diseases affecting the liver and the liver diseases affecting the heart. *Am. Heart J*. 2000; 140 (1): 111–120.
5. Lee DM. Relation of apolipoprotein E polymorphism to clinically diagnosed fatty liver disease .Taehan. Kan. Hakhol. Chi. 2002; 8(4): 355–362.
6. Mensenkamp AR. The transport of triglycerides through the secretory pathway of hepatocytes is impaired in apolipoprotein E deficient mice.*J.Hepatol*.2004;40(4):599–606.
7. Salonen JT. Liver damage and protective effect of high density lipoprotein cholesterol. *Biochem. Med.J*. 2003; 327:1082–1083.
8. D. Hui, W. Brecht, E. Hall.Isolation and characterization of the apolipoproteinE receptor from canine and human liver *J.Biol.Chem*.1986;261(9):4256–4267.
9. Shevchuc T, Horbatiuk S, Polesya T. The dynamics of lipid exchange indexes of blood serum in experimental atherosclerosis and its correction .*Annales. Lublin*. 2006.1(19):163— 165.
10. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment *J. Clin. Invest*. 2003; 111:795–1803.
11. Zelcer N. ABC transporters in lipid transport. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2000;14 (6): 128 – 144.
12. Athanasopolus T. Intramuscular injection of a plasmid vector expressing human apolipoprotein E limits progression of xanthoma and aortic atheroma in apo-E deficient mice .*Human Molecular Genetiks*. 2000; 9(17): 2545–2551.
13. Dam-Larsen S. Histology and prognosis in fatty liver patients. *Hepatology*. 2004; 40 (suppl. 1): 170 p.
14. Baker AH. Gene therapy as a therapeutic strategy in coronary heart disease. *Internal medicine*. 2007; 1:76–80.
15. Bolla MK, Wood N, Humphries SE. Rapid determination of apolipoprotein E Genotype using a heteroduplex generatin. *J.lipid Research*. 1999; 40:2340–2345.
16. Harris JD. Inhibition of atherosclerosis in apolipoprotein E –deficient mice following muscle transduction with adenoassociated virus vectorc encoding human apolipoprotein- E. *Gene Therapy*. 2002; 9(1): 21–29.
17. Kazyhiro O, Chan L. Liver-directed gene therapy for dyslipidemia and diabetes. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2004; 6 (3): 203–209.
18. Verma IM,. Wietzman MD. Gene therapy: twenty-first century medicine.*Annual Rev. Biochemistry*. 2005;74: 415–435.
19. Das HK, Pherson JM, Bruns GA. Isolation, characterization and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene. *J. Biol. Chem*. 1983;260(10): 6240–6247.
20. Simonet WS. Multiple tissue-specific elements control the apolipoprotein E/C-I gene locus in transgenic mice.*J. Biol. Chem*. 1991; 266(14): 8651–8654.
21. Dang Q, Taylor J. In vivo footprinting analysis of the hepatic control region of the human apolipoprotein E/C-I/C – IY/C – genolocus. *JBC*.1996; 271(45): 28667–28676.



22. Edfeldt K, Suedenfor J. Expression of Toll-like Receptors in Human Atherosclerosis Lesions. *Circulation*. 2002; 105: P. 1158–1160.
23. Zelcer NN, Tontoz P. Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling. *J. Clin. Invest.* 2006;116: 607–614.
24. Stefanov OV. Doklinichni doslidzhennya likars'kykh zasobiv [Preclinical studies of drugs].– Kyiv: Avitsennas Publ. 2001. 528 p.
25. Velykyi MM. [Medical biotechnology: gene therapy] *Medychna biotekhnolohiia: henna terapiia: materialy naukovo-praktychnoi konferencii* [The latest achievements of biotechnology]. Kyiv, 2010 pp, 14–15 (In Ukrainian).

(received 24.01.2017, published online 29.03.2017)

(одержано 24.01.2017, опубліковано 29.03.2017)



УДК 616.33-022-092.9

**Abstract**

**S. Gushcha,  
 B. Nasibullin,  
 E. Bakholdina,  
 A. Oleshko,  
 N. Kalinichenko,**

*State Institution «Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of Ministry of Health of Ukraine»,  
 Lermontovskiy lane, 6, Odessa,  
 65014, Ukraine*

**COMPLEX ASSESSMENT OF PARAMETER CHANGES OF HOMEOSTASIS IN RATS WITH EXPERIMENTAL GASTRITIS**

Chronic gastritis is an important medical and social problem. Application of modern diagnostic techniques and drugs are not always effective, so the search for new methods of treatment, their comprehensive study is relevant. Dealing with these issues requires the making of experimental models that accelerate the solution of the problem. Objective: To make a model of chronic gastritis, adequate to its pathogenesis and to study the system changes in organism of rats. Experimental chronic gastritis (CG) in white rats caused by the introduction into the stomach of the solution of potassium permanganate (potassium permanganate choice due to its fibrosing effect on the blood vessels of gastric wall). The development of CG accompanied by activation of lipid peroxidation (elevated levels of malondialdehyde), inhibition of the activity of the antioxidant system (catalase activity decreased) and increased content seromucoid (inflammation activation). Established imbalance protein-synthesizing function of the organism, the activity of the immune system; ion regulating kidney function. This confirms that the gastritis is the system pathological process. The received data clarify the understanding of the pathogenesis of this disease and create an experimental basis, which allow expanding the development of diagnosis and treatment of this pathology.

**Keywords:** experimental chronic gastritis, white rats, parameters of homeostasis.

**Corresponding author:** [gushchasergey@rambler.ru](mailto:gushchasergey@rambler.ru)

**Резюме**

**Б. А. Насібуллін,  
 С. Г. Гуша,  
 Н. О. Ярошенко,  
 О. І. Бахолдіна,  
 О. Я. Олешко,  
 М. В. Калініченко,**

*Державна установа «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»,  
 Лермонтовський пров., 6,  
 м. Одеса, 65014, Україна*

**КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ ГОМЕОСТАЗУ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГАСТРИТІ**

Хронічні гастрити є важливою медико-соціальною проблемою. Застосування сучасних діагностичних методів і лікарських засобів не завжди ефективно, тому пошук нових методів лікування, їх всебічне дослідження є актуальним. Вирішення цих питань вимагає створення адекватних експериментальних моделей, які прискорюють рішення поставленого завдання. Мета роботи: створити модель хронічного гастриту, адекватну його патогенезу і вивчити системні зміни, що виникають при цьому в організмі щурів. Експериментальний хронічний гастрит (ХГ) у білих щурів викликали шляхом введення в шлунок розчину перманганату калію (вибір перманганату калію обумовлено його фіброзуючим впливом на судини стінки шлунка). Розвиток ХР гастриту супроводжувався активацією перекисного окислення ліпідів (підвищення вмісту малонового діальдегіду), пригніченням активності антиоксидантної системи (зниження активності каталази) і збільшенням вмісту серомукоїдів (активація запалення). Встановлено дисбаланс білоксинтезуючої функції організму, активності імунної системи та іонорегулюючої функції ни-

рок. Це підтверджує, що гастрит є системним патологічним процесом. Отримані дані уточнюють уявлення про патогенез цього захворювання і створюють експериментальне обґрунтування, яке дозволяє розширити розробку діагностики та лікування цієї патології.

**Ключові слова:** експериментальний хронічний гастрит, білі щури, параметри гомеостазу.

#### Резюме

Б. А. Насибуллин,

С. Г. Гуца

Н. А. Ярошенко,

А. И. Баходдина,

А. Я. Олешко,

М. В. Калининченко,

*Государственное учреждение  
«Украинский НИИ медицинской  
реабилитации и курортологии  
МЗ Украины», Лермонтовский  
пер., 6, г. Одеса, 65014, Украина*

#### КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАЗА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГАСТРИТЕ

Хронические гастриты являются важной медико-социальной проблемой. Применение современных диагностических методов и лекарственных средств не всегда эффективно, поэтому поиск новых методов лечения, их всестороннее исследование является актуальным. Решение этих вопросов требует создания адекватных экспериментальных моделей, которые ускоряют решение поставленной задачи. Цель работы: создать модель хронического гастрита, адекватную его патогенезу и изучить системные изменения, возникающие при этом в организме крыс. Экспериментальный хронический гастрит (ХГ) у белых крыс вызывали путем введения в желудок раствора перманганата калия (выбор перманганата калия обусловлено его фиброзирующим влиянием на сосуды стенки желудка). Развитие ХР гастрита сопровождалось активацией перекисного окисления липидов (повышение содержания малонового диальдегида), угнетением активности антиоксидантной системы (снижение активности каталазы) и увеличением содержания серомукоидов (активация воспаления). Установлен дисбаланс белоксинтезирующей функции организма, активности иммунной системы и ионорегулирующей функции почек. Это подтверждает, что гастрит является системным патологическим процессом. Полученные данные уточняют представление о патогенезе этого заболевания и создают экспериментальное обоснование, которое позволяет расширить разработку диагностики и лечения этой патологии.

**Ключевые слова:** экспериментальное хронический гастрит, белые крысы, параметры гомеостазу.

**Автор, відповідальний за листування:** [gushchasergey@rambler.ru](mailto:gushchasergey@rambler.ru)

#### Вступ

Хронічні гастрити, які вважаються соціально значущим захворюванням шлунково-кишкового тракту, мають значне розповсюдження в популяції людей та тенденцію до зростання захворюваності. За даними різних авторів, на них страждає від 30 до 40 % відсотків населення планети [1].

Незважаючи на широкий арсенал сучасних діагностичних і лікарських засобів, які застосовуються для діагностики та лікування хронічного гастриту, зберігається висока частота розвитку ускладнень, що сполучаються зі схильністю до розвитку рецидивів захворювання та резистентністю до проведеної терапії [2].

Тому пошук нових адекватних методів лікування, їх всебічне обґрунтування стає актуальним для теоретичної та експериментальної медицини [3, 4]. Вирішення цих питань потребує створення адекватних експериментальних моделей, які прискорюють процес досліджень.

Для отримання в експерименті субхронічних ерозивно-геморагічних уражень шлунка і кишечника використовують ацетилсаліцилову кислоту. Питання про механізм вливу ацетилсаліцилової кислоти на слизову шлунка залишається суперечливим, хоча значна частина дослідників схиляється у бік прямого пошкодження слизової оболонки шлунка. Ці явища спричиняють фокальний некроз, який сприяє втраті захисно-

бар'єрних властивостей слизової, злущенню епітелію та виникненню масивних ділянок геморагічних ерозій і виразок. Кислотність шлункового вмісту знижується за рахунок зворотної дифузії водневих іонів. Останнім часом надають значення пригніченню саліцилатами біосинтезу мукополісахаридів шлунку і механізмам, пов'язаним з синтезом та вивільненням простагландинів. Ряд авторів вважає експериментальну виразку, яка викликана застосуванням ацетилсаліцилової кислоти аналогом ушкодження слизової шлунка аспірином у людей [5].

Останнім часом патогенез гастриту та виразкоутворення пов'язують з порушенням кровопостачання ділянок стінки шлунку (тромбоз судин, емболія), з наступними атрофічними змінами слизової оболонки (ішемічні пошкодження). Показано, що у зоні виразкового ушкодження виявляються склеротичні ураження термінальних артеріол і їх облітерація, поширення вен та капілярів, порушення мікроциркуляції. Крім того, встановлено збільшення частоти утворення гастриту та виразок у пацієнтів з визначеним стенозом черевного стовбура аорти та зі специфічними змінами судин підслизового шару, характерним для артеріальної гіпертензії та цукрового діабету, які чинять вплив на стан захисного слизового бар'єру [6]. Вочевидь, існують ще й інші фактори, які є патогенетичним механізмом гастриту, це хронічні психо-емоційні стреси, інфекційні захворювання, отруєння, та ін. [7, 8, 9].

Враховуючи вищенаведене, мета роботи: відтворити модель хронічного гастриту, адекватну його патогенезу та вивчити системні зміни, які відбуваються при цьому в організмі щурів.

**Матеріали і методи дослідження.** Робота була виконана на 40 білих щурах лінії Вістар аутбредного розведення вагою 180–200 г. Під час досліду тварини знаходились на постійному стандартному харчовому та питному режимі в умовах утримання їх у віварії ДУ «Укр.НДІМРтаК МОЗ України». Дослідження над тваринами проводились згідно існуючих правових документів [10; 11]. В відповідності з завданням щури було ранжовано на дві групи: I група – 20 інтактних щурів (контроль); II група – 20 щурів щури з моделлю хронічного гастриту (група порівняння).

Модель гастриту у щурів відтворювалась дворазовим введенням у шлунок тварини м'яким зондом з металевою оливкою перманганату калію у дозі 200 мг на 1 кг. Вибір перман-

ганату калію обумовлено його фіброзуючим впливом на судини стінки шлунку [12]. Розчин вводили до шлунку двічі, один раз на добу. Верифікація розвитку патологічного процесу здійснювали на 1-у, 3-ю, 5-у та 7-у добу досліду. Адаптована до організму щурів модель експериментального гастриту (з застосуванням перманганату калію) відповідає основним ланкам розвитку цього захворювання [12].

Оцінка системних порушень при моделюванні гастриту включала:

Дослідження метаболізму біохімічними методами: визначали кількість загального білку та його фракції (альбумінів,  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ -,  $\gamma$ -глобулінів), вміст серомукоїдів; стан антиоксидантної системи (АОС) — за активністю каталази, а стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) — за вмістом малонового діальдегіду (МДА);

Функціональний стан нирок оцінювали за станом сечоутворення (швидкість клубочкової фільтрації, канальцева реабсорбція, добовий діурез), вивідної функції (за екскрецією креатиніну та сечовини) та іонорегулюючої функції (за концентрацією та добовою екскрецією іонів натрію, калію та хлорид-іонів). Визначали кислотно-лужну реакцію добової сечі за показниками концентрації іонів водню.

Зміни в імунній системі досліджували за визначенням кількості загальних Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій: теофілінрезистентні (ТФР)- та теофілінчуттєві (ТФЧ) лімфоцити; також визначали рівень гетерофільних антитіл (ГА), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та вміст антитіл до тканини шлунку, враховуючи літературні дані [13]. По завершенню експерименту тварин декапітували під ефірним наркозом та проводили макроскопічне дослідження внутрішніх органів. Вилучали шматочки печінки, нирок, шлунку, серця, які фіксували 4 % параформальдегідом, проводили крізь спирти зростаючої міцності та заливали у целоїдин. З блоків виготовляли зрізи, які фарбували за обзорними методиками гематоксилін-еозином. Морфологічними дослідженнями визначали структурні зміни тканин шлунку, печінки, серця, нирок та гістологічні зміни у тканині шлунку до та після лікування. Частини вилучених органів заморожували рідким азотом, виготовляли кріостатні зрізи, на яких проводили гістохімічні реакції по встановленню активності (СДГ) та лактат дегідрогенази (ЛДГ) в умовних одиницях оптичної щільності (ум. од.). Статистичну обробку отриманих даних у серіях дослідів проводили з ви-

користанням програм для медико-біологічних досліджень Statistica 6.0 та програмного забезпечення Microsoft Excel 2007. Методичний прийом та методики, що використовували у дослідженнях, відповідають посібнику та наказу МОЗ України від 28.09.2009 № 692 [14; 15].

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Морфологічні дослідження шлунку та інших органів-цілей шурів з експериментальним гастритом встановили таке:

Шлунок. На 1-у першу добу макроскопічно слизова потовщена, загубла, складки збільшені, грубі. Слизова червонувато-коричневого кольору. На 3-у добу досліджу макроскопічно вона також була така сама. На 5-у добу моделювання гастриту складки наближаються до звичайних по висоті, забарвлення слизової більш бліде, слизова візуально огрубіла. Завершення експерименту (7 доба) – слизова блідо-коричневого кольору, складки слизової зменшені, огрубілість її залишається. Мікроскопічно на 1–3 добу експерименту підслизова пластинка з набряклих, щільно упакованих волокон, інфільтрація лімфоїдними соковитими елементами. Слизова оболонка потовщена за рахунок збільшення діаметру трубчастих залоз та набряку волокон інтерстиційних прошарків. Дифузна масивна інфільтрація лімфоїдними елементами. Епітеліоцити залоз збільшені, цитоплазма їх набрякла, світло забарвлена, ядра середніх розмірів соковиті. В вивідних протоках різко збільшено розмір келихоподібних клітин, які переповнені слизом. На 5-у добу моделювання гастриту в підслизовій пластині волокна щільно упаковані, набряклі, дифузна інфільтрація лімфоцитами зберігається. В слизовій оболонці залоза трубчастої форми збільшеного діаметру, розташування епітеліоцитів неупорядковане, за рахунок цього просвіт залоз не читається. Цитоплазма їх світло забарвлена, в ядрах бачимо гранулярно-волоконистий малюнок, інтерстиційні прошарки тонкі, волокна їх дещо огрубілі. В слизовій дифузна досить масивна лімфоїдна інфільтрація. На 7-у добу експерименту в підслизовій пластині поряд з набряком волокон та помірною лімфоїдною інфільтрацією спостерігається спазм судин та фіброз їхніх стінок. В слизовій, ширина якої звичайна, в інтерстиційних прошарках фіброзні волокна зберігаються у зміненому вигляді, має місце помірна лімфоїдна інфільтрація. Розташування епітеліоцитів в більшості залоз упо-

рядковане, цитоплазма їх слабо базofilна, ядра середніх розмірів розташовані ближче до базальної мембрани. Келихоподібні клітини вивідних протоків досить великі, переповнені слизом.

Активність СДГ протягом експерименту –  $(5,0 \pm 0,20)$  ум. од., але мають місце поля, в яких активність СДГ в епітеліоцитах –  $(6,0 \pm 0,11)$  ум. од.; активність СДГ в епітеліоцитах наприкінці експерименту –  $(7,0 \pm 0,30)$  ум. од.; активність ЛДГ в епітеліоцитах ближчих до поверхні –  $(5,0 \pm 0,21)$  ум. од., а ближче до підслизової пластини –  $(6,0 \pm 0,29)$  ум. од.; активність ЛДГ епітеліоцитах наприкінці експерименту –  $(7,0 \pm 0,30)$  ум. од.

Печінка — часточкова структура збережена, клітини щільно упаковані в балках, цитоплазма темно базofilна, ядра середні — темно забарвлені. Міжчасткові прошарки набрякливі, міжбалкові простори поширені, гепатоцити упаковані в балках. Активність СДГ в гепатоцитах одноманітна по всій часточці та складає –  $(6,0 \pm 0,21)$  ум. од.; активність ЛДГ –  $(5,0 \pm 0,14)$  ум. од.

Серце – пучкова та пошарова організація міокарда без зовнішніх змін. Активність СДГ –  $(7,0 \pm 0,31)$  ум. од.; активність ЛДГ –  $(6,0 \pm 0,35)$  ум. од.

Нирки – структура нефрону та його складових без наочних змін, інтерстиціальні прошарки набрякливі. Активність СДГ –  $(7,0 \pm 0,19)$  ум. од.; активність ЛДГ –  $(5,0 \pm 0,17)$  ум. од.

Змін активності досліджених ферментів у порівнянні з нормою в більшості органів-цілей не визначено. Лише в епітеліоцитах залоз слизової шлунку має місце активація ферментів анаеробного гліколізу.

Системні зсуви у тварин з експериментальним гастритом перш за все проявлялись достовірним зниженням вмісту  $\alpha$ -1 глобулінів на 44 % ( $p < 0,05$ ,) та збільшенням вмісту  $\alpha$ -2 глобулінів ( $p < 0,05$ ,), що свідчить про дисбаланс білоксинтезуючої функції в організмі піддослідних тварин (табл. 1). Змін показників вмісту загального білка та інших його фракцій (альбумінів і глобулінів) не встановлено. Вміст серомукоїдів достовірно підвищується ( $p < 0,05$ ), що свідчить про розвиток запального процесу. Визначено також порушення у балансі системі ПОЛ/АОС — вміст МДА значно зростає, а активність каталази достовірно знижується у порівнянні з показниками інтактних тварин ( $p < 0,05$  та  $p < 0,01$  відповідно).

Таблиця 1 – Зміни метаболічних показників у щурів з гастритом

| Показники                | I група контролю                   | II група з гастритом               | P      |
|--------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------|
|                          | (M <sub>1</sub> ± m <sub>1</sub> ) | (M <sub>2</sub> ± m <sub>2</sub> ) |        |
| Загальний білок, g/l     | 68,70 ± 2,74                       | 63,75 ± 1,80                       | > 0,5  |
| Альбумін, g/l            | 25,80 ± 1,88                       | 28,23 ± 0,87                       | > 0,5  |
| α-1 Глобулін, g/l        | 8,28 ± 1,86                        | 5,44 ± 0,32                        | < 0,05 |
| α-2 Глобулін, g/l        | 10,70 ± 2,20                       | 5,80 ± 1,12                        | < 0,05 |
| β- Глобулін, g/l         | 11,80 ± 1,79                       | 13,58 ± 0,35                       | > 0,5  |
| γ- Глобулін, g/l         | 11,10 ± 0,73                       | 10,70 ± 0,92                       | > 0,5  |
| Сіркомуроїди, ум. од.    | 0,204 ± 0,009                      | 0,230 ± 0,012                      | < 0,05 |
| ПОЛ (МДА), nmol/(min·mg) | 5,94 ± 0,21                        | 7,21 ± 0,35                        | < 0,05 |
| АОС (Каталаза), %        | 76,7 ± 1,52                        | 66,20 ± 1,31                       | < 0,01 |

Примітка: P — розраховано між показниками (M<sub>1</sub> ± m<sub>1</sub>) та (M<sub>2</sub> ± m<sub>2</sub>) групами щурів

Таблиця 2 – Функціональний стан нирок щурів з гастритом

| Показники                                                   | I група контролю | II група з гастритом |
|-------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|
|                                                             | %                | %                    |
| Добовий діурез поверхні тіла, ml/dm <sup>2</sup>            | 100              | 120*                 |
| Швидкість клубочкової фільтрації, ml/(dm <sup>2</sup> ×min) | 100              | 120*                 |
| Канальцева реабсорбція, відсоток до фільтрації, %           | 100              | 100                  |
| Виведення креатиніну, mmol                                  | 100              | 120*                 |
| Виведення сечовини, mmol                                    | 100              | 111                  |
| pH добової сечі, од. pH                                     | 100              | 102                  |
| Концентрація іонів калію в добовій сечі, mmol/l             | 100              | 149*                 |
| Добова екскреція іонів калію, mmol                          | 100              | 167*                 |
| Концентрація іонів натрію в добовій сечі, mmol/l            | 100              | 32*                  |
| Добова екскреція іонів натрію, mmol                         | 100              | 46*                  |
| Концентрація хлорид-іонів в добовій сечі, mmol/l            | 100              | 80*                  |
| Добова екскреція хлорид-іонів, mmol                         | 100              | 98                   |

Примітки: 1) за 100 % прийнято дані контрольної групи тварин; 2) \* — достовірні вірогідні зміни відносно контролю (p < 0,05) між I-ю та II-ю групами

Зміни показників, що характеризують функціональний стан нирок щурів з експериментальним гастритом наведено у таблиці 2. У щурів з гастритом підвищено на 20 % (p < 0,001) об'єм добового діурезу за рахунок підвищення швидкості клубочкової фільтрації на 20 % (p < 0,001).

Виведення креатиніну збільшено на 20 %. Величина канальцевої реабсорбції, виведення сечовини та реакція pH добової сечі не відрізняється від даних контролю (p > 0,5, p > 0,1 та p > 0,5). Тобто, при розвитку гастриту сечоутворювальна та екскреторна (мається на увазі екскреція азо-

тистих шлаків) функції нирок слабо активуються. Достовірно та значно, на 48 % підвищується концентрація та на 66 % екскреція з добовою сечею іонів калію ( $p < 0,01$  та  $p < 0,001$ ). Встановлено суттєве зниження концентрація іонів натрію на 70 %, їх екскреції на 55 % ( $p < 0,001$  та  $p < 0,001$  відповідно), концентрація

хлорид-іонів знижується на 20 % ( $p < 0,01$ ), при тому, що їх екскреція не змінюється у порівнянні з контрольними показниками ( $p > 0,5$ ). Підвищення екскреції іонів калію з добовою сечею та затримка в організмі іонів натрію сприяє гідратації його тканин і свідчить про розвиток початкових порушень водно-електролітного обміну.

Таблиця 3 – Показники імунної системи у щурів з гастритом, ( $M \pm m$ )

| Показники                          | I група контроль  | II група щурів з гастритом | P       |
|------------------------------------|-------------------|----------------------------|---------|
|                                    | ( $M_1 \pm m_1$ ) | ( $M_2 \pm m_2$ )          |         |
| Т-лімф. загальн., %                | 47,2 $\pm$ 0,6    | 36,0 $\pm$ 1,3             | < 0,001 |
| ТФР-лімфоцити, %                   | 29,3 $\pm$ 1,1    | 24,0 $\pm$ 1,4             | < 0,001 |
| ТФЧ-лімфоцити, %                   | 17,6 $\pm$ 0,8    | 11,6 $\pm$ 0,7             | < 0,001 |
| ТФР/ТФЧ, ум. од.                   | 1,70 $\pm$ 0,11   | 2,15 $\pm$ 0,22            | > 0,5   |
| Гетерофільні антитіла, ум. од.     | 6,0 $\pm$ 0,8     | 11,2 $\pm$ 2,0             | < 0,05  |
| ЦІК, mg/ml                         | 5,70 $\pm$ 0,20   | 5,88 $\pm$ 0,18            | > 0,5   |
| Антитіла до тканин шлунку, ум. од. | 5,0 $\pm$ 1,4     | 12,0 $\pm$ 1,4             | < 0,001 |

Примітка: P — розраховано між показниками ( $M_1 \pm m_1$ ) та ( $M_2 \pm m_2$ ) групами щурів

Дані щодо показників імунної системи щурів в умовах відтворення моделі гастриту наведено у таблиці 3. Дослідження стану імунної системи у щурів в умовах експериментального гастриту виявили ознаки пригнічення клітинної ланки імунного захисту. Кількість загальних Т-лімфоцитів достовірно нижче показників норми за рахунок достовірного зниження теофілінрезистентні (ТФР)- та теофілінчуттєві (ТФЧ)- лімфоцитів ( $p < 0,001$  для вказаних показників), при збереженні у межах норми індексу імуноре-

гуляції (співвідношення ТФР/ТФЧ-лімфоцитів), що може свідчити про транзиторні зміни клітинної ланки імунітету у щурів з моделлю гастриту.

З боку показників гуморальної ланки імунної відповіді спостерігається значне достовірне у 1,9 рази ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня ГА та зростання рівня антитіл до тканини шлунку на 140 % ( $p < 0,01$ ), що свідчить про розвиток патологічного процесу.

### Висновки

Таким чином, моделювання гастриту призводить до запальовальних та дистрофічних змін в слизовій оболонці шлунку. Водночас, спостерігаються системні порушення у вигляді дисбалансу системи ПОЛ/АОС, пригнічення клі-

тинної ланки імунного захисту та активація її гуморальної ланки, а також супутніми змінами іонорегулюючої функції нирок. Це дозволяє вважати, що відтворюється не тільки місцеве пошкодження слизової шлунку, а патологічний процес в цілому.

### Перспективи подальших досліджень

Наведені дані створюють експериментальну базу для більш детального вивчення проблеми. Заплановано дослідження наявності/відсутності

коригуючої дії мінеральних вод різного фізико-хімічного складу при їх внутрішньому застосуванні у піддослідних тварин з запропонованою моделлю експериментального гастриту.

### References (список літератури)

1. Dragomereckaja N.V. Zabolotnaja I.B. Izha A.V. i dr. [Rannaja kurortnaja rehabilitacija pacientov s zabolevanijami organov pishhevarenija: 30-letnij opyt i perspektivy razvitija]. Fizioterapija, bal'neologija, rehabilitacija. 2013; 3: 19-22.
2. Bilash S.M. [Morfometrychna kharakterystyka stinky kardial'noho viddilu shlunku



- intaknykh shchuriv, pry hostromu hastryti, vvedenni preparatu «Plateks platsentarnyy ta yikh poyednanoyi diyi ]. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2012; 3: 7-10.
3. Hushcha S.H. [Eksperymental'ne obgruntu-vannya zastosuvannya malomineral-izovanoi sul'fatno-hidrokarbonatno-khlorydnoi kal'tsiyevo-natriyevoyi miner-al'noi vody dlya likuvannya erozyvno-vyrazkovykh ushkodzen' slyzovoyi shlunku]. Medychna reabilitatsiya, ku-rortolohiya, fizioterapiya. 2015; 2 (82): 45-49.
4. Larauche M. Anton P. Garcia-Villar R. et al. [Protective effect of dietary nitrate on ex-perimental gastritis in rats]. Br J Nutr. 2003; 89 (6): 777-788.
5. Stefanov A.V. Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv. K.: Avicena, 2002.
6. Fedulova L.E. Sorokina A.A. [Vzaimosvjaz' eksperimental'nogo gastrita s gematologicheskimi pokazateljami krovi]. Evrazijskij Sojuz Uchenykh, biologicheskie nauki. 2015; 7 (16): 117-120.
7. Luo J. Wang T. Liang S. et al. [Experi-mental gastritis leads to anxiety- and depres-sion-like behaviors in female but not male rats]. Behav Brain Funct. 2013; 9: 46.
8. Painsipp E. Wultsch T. Shahbazian A. et al. [Experimental gastritis in mice enhances anxiety in a gender-related manner]. Neuro-science. 2007; 150(3): 522–536.
9. Ruggiero P. [Helicobacter pylori and in-flammation]. Curr Pharm Des. 2010;16(38):4225-36.
10. Directive 2010/63/ EU of the European Par-liament and of the Council of 22 September 2010 on the protectio n of animals used for scientific purposes (Text with EEA rele-vance). Official Journal. 2010; 276: 0033-0079.
11. Nakaz Ministerstva osvity i nauky, molodi ta sportu Ukrainy # 249 vid 01.03.2012 r.
12. Gacura V.V. Saratikov A. S. [Farmakologicheskie agenty v jeksperimental'noj medicine i biologii]. Tomsk, izd-vo TGU, 1977.
13. Sapin M.R. [Limfaticeskaja sistema i ee rol' v immunnih processah] Morfologija. 2007; 1: 18-22.
14. Alyeksyeyenko N.O. Pavlova E.S. Nasibullin B.A. Ruchkina A.S. [Posibnyk z metodiv doslidzhen' pryrodnykh ta preformovanykh likuval'nykh zasobiv: mineral'ni pryrodni likuval'no-stolovi ta likuval'ni vody, napoyi na yikhniy osnovi; shtuchno-mineralizovani vody; peloyidy, rozsoly, hlyny, vosky ta preparaty na yikhniy osnovi. Ch. 3. Eksperymental'ni ta doklinichni doslidzhennya]. Odesa, 2002.
15. [Nakaz MOZ Ukrainy # 692 vid 28.09.2009 r. «Pro zatverdzhennya metodychnykh rekomendatsiy z metodiv doslidzhen' biolohichnoi diyi pryrodnykh likuval'nykh resursiv ta preformovanykh likuval'nykh zasobiv»].

(received 20.02.2017, published online 29.03.2017)

(одержано 20.02.2017, опубліковано 29.03.2017)



**Abstract**

**O. P. Bukach,**

*Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", 2 Teatralna Sq, 58002 Chernivtsi, Ukraine*

**ASSOCIATION OF T-786C POLYMORPHISM OF THE ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN COMBINATION WITH OBESITY, DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND ARTERIAL HYPERTENSION**

**Introduction.** A high level of cardiovascular comorbidity, especially in disease, is the most significant predictor of premature death of patients with RA. The role of polymorphisms of T-786C in the promoter of eNOS gene in the formation of RA and its most frequent concatening diseases – DM, AO and hypertension, and complications of RA in the existing literature is limited and existing data are contradictory and related to individual diseases and their pathogenetic mechanisms [12, 22]. Therefore, we have analyzed the frequencies of alleles and genotypes of T-786C polymorphism of the gene endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in combination with abdominal obesity (AO), arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus type 2 (DM2).

**Material and Methods.** The study involved 60 patients with rheumatoid arthritis (RA), and 20 healthy individuals. The average patient age was (of  $48.03 \pm 14.91$ ). The disease duration ranged from 1 to 32 years (of  $12.17 \pm 8.83$ ). Study of gene polymorphism T-786C eNOS was performed by polymerase chain reaction (PCR). Statistical processing of results was carried out using computer programs Microsoft Excel 2007 and IBM SPSS Statistics® 23.0.

**Results.** It was found that among patients with RA with concomitant hypertension I And II degree, often registered in carriers of the favorable T allele of eNOS gene (T-786C): for AG I 5.67 times ( $p < 0.001$ ), while AG II – 8.67 times ( $p < 0.001$ ), respectively. A clear dependence of the changes of body weight, severity of obesity, and frequency of occurrence to separately and polymarble pathology in General (AO, DM2 and hypertension) in patients with RA taking into account the analyzed polymorphic variants of the gene are not established. The nature of allelic distribution of the T-786C polymorphism of eNOS gene in the population as a whole is dominated by the wild T allele over the mutant S-allele (65,0 % versus 35,0 %;  $\chi^2 = 28,80$ ;  $p < 0.001$ ) in patients with RA – 35.0 % [OR = TO 4.31, 95 % CI = 2,51-7,40,  $p < 0.001$ ], control 15.0 % ( $p > 0.05$ ) with a significant excess of heterozygosity ( $F = -0,33$ ;  $\chi^2 = 4,49$ ;  $p = 0,034$ ), which, however, overlaps the normal distribution in the experimental group and in General does not violate the expected population equilibrium Hardy-Weinberg.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, abdominal obesity, arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, gene T-786C eNOS, polymorphism.

**Corresponding author:** Bukach06@gmail.com

**Резюме****О. П. Букач,***ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58000, Україна***АСОЦІАЦІЯ Т-786С ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ОКСИДУ АЗОТУ СИНТАЗИ ІЗ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ, ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

Проаналізовано частоти алелів і генотипів Т-786С поліморфізму гена ендотеліальної оксиду азоту синтази (eNOS) у хворих на ревматоїдний артрит (РА) у поєднанні з абдомінальним ожирінням (АО), артеріальною гіпертензією (АГ) та цукровим діабетом типу 2 (ЦД2). У дослідженні взяло участь 60 хворих на ревматоїдний артрит (РА) та 20 практично здорових осіб. Дослідження поліморфізму гена Т-786С eNOS виконали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Встановлено, що серед хворих на РА супутня АГ I і II ступенів частіше реєструється у носіїв сприятливого Т-алеля гена eNOS (Т-786С): за АГ I – у 5,67 разів ( $p < 0,001$ ), за АГ II – у 8,67 разів ( $p < 0,001$ ) відповідно. Чіткої залежності зміни маси тіла, тяжкості ожиріння, а також частоти зустрічання окремо ко- та поліморбідної патології загалом (АО, ЦД2 та АГ) у хворих на РА з урахуванням поліморфних варіантів аналізованого гена не встановили. За характером алельного розподілу Т-786С поліморфізму гена eNOS у популяції загалом домінує дикий Т-алель над мутантним С-алелем (65,0 % проти 35,0 %;  $\chi^2 = 28,80$ ;  $p < 0,001$ ): у хворих на РА – на 35,0 % [ВШ = 4,31, 95 % ДІ = 2,51-7,40,  $p < 0,001$ ], у контролі – на 15,0 % ( $p > 0,05$ ) із вірогідним надлишком гетерозиготності ( $F = 0,33$ ;  $\chi^2 = 4,49$ ;  $p = 0,034$ ), що, однак, перекривається нормальним розподілом у дослідній групі і загалом не порушує очікуваної популяційної рівноваги Hardy-Weinberg.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет типу 2, ген Т-786С eNOS, поліморфізм.

**Резюме****О. П. Букач,***ВДНЗУ України «Буковинський державний медичний університет», Театральна площа, 2, г. Черновцы, 58000, Украина***АССОЦИАЦИЯ Т-786С ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ОКСИДА АЗОТА СИНТАЗЫ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Проанализированы частоты аллелей и генотипов Т-786С полиморфизма гена эндотелиальной оксид азота синтазы (eNOS) у больных ревматоидным артритом (РА) в сочетании с абдоминальным ожирением (АО), артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом типа 2 (СД2). В исследовании приняло участие 60 больных с ревматоидным артритом (РА) и 20 практически здоровых лиц. Исследование полиморфизма гена Т-786С eNOS выполнили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Установлено, что среди больных РА с сопутствующей АГ I и II степеней чаще регистрируется у носителей благоприятного Т-аллеля гена eNOS (Т-786С): за АГ I – в 5,67 раз ( $p < 0,001$ ), при АГ II – в 8,67 раз ( $p < 0,001$ ) соответственно. Четкой зависимости изменения массы тела, тяжести ожирения, а также частоты встречаемости отдельно ко- и полиморбидной патологии в целом (АО, СД2 и АГ) у больных РА с учетом полиморфных вариантов анализируемого гена не установи-

ли. По характеру аллельного распределения T-786C полиморфизма гена eNOS в популяции в целом доминирует дикий T-аллель над мутантным C-аллелью (65,0 % против 35,0 %;  $\chi^2 = 28,80$ ;  $p < 0,001$ ) у больных РА – на 35,0 % [ОШ = 4,31, 95 % ДИ = 2,51–7,40,  $p < 0,001$ ], в контроле – на 15,0 % ( $p > 0,05$ ) с достоверным избытком гетерозиготности ( $F = -0,33$ ;  $\chi^2 = 4,49$ ;  $p = 0,034$ ), что, однако, перекрывается нормальным распределением в опытной группе и в целом не нарушает ожидаемой популяционной равновесия Hardy-Weinberg.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет типа 2, ген T-786C eNOS, полиморфизм.

Автор, відповідальний за листування: Bukach06@gmail.com

## Вступ

Генетичні чинники у взаємодії з навколишнім середовищем та стилем життя індивіда відіграють важливу роль у зміні генної експресії та клінічній реалізації успадкованої, чи набутої патології у т.ч. мультифакторної [1, 3, 5, 6, 10, 19]. Саме тому, вивчення генетичних мутацій та їх асоціації з певною патологією набуває сьогодні важливого значення не тільки з наукової точки зору, але і для практичної охорони здоров'я.

Необхідно зауважити, що найчастішою причиною смерті населення в економічно розвинених країнах є серцево-судинні захворювання (ССЗ): (ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда (ІМ), атеросклероз, мозкові інсульти). І якщо ІМ є частою причиною передчасної смерті серед людей у віці до 55 років [4, 11, 16], то високий рівень серцево-судинної коморбідності, особливо за ІХС, є найбільш значущим предиктором передчасної смерті хворих на РА [20, 21].

Упродовж останнього десятиріччя значна увага приділяється вивченню метаболізму оксиду азоту (NO) в патогенезі ревматичних захворювань [25]. У хворих на РА NO сприяє імунному захисту організму, виконуючи роль імунорегулятора, а у високих концентраціях також проявляє цитотоксичну дію, яка ускладнює різноманітні прояви автоімунного характеру [2]. Синтез NO-синтази залежить від активності та кількості ферменту eNOS, що своєю чергою зумовлено і генетичними чинниками. Серед 453 алельних варіантів цього гена (за даними бази NCBI) одним із найбільш вивчених і функціонально пов'язаних є наступний поліморфізм: T-786C ген eNOS, який локалізований у 7-й хромосомі (7q 35-36), складається з 26 екзонів, охоплює 26 кіло основ і кодує мРНК із 4052 нуклеотидів [5, 7, 14, 18]. Саме T-786C функціональ-

ний поліморфізм у промоторному регіоні пов'язаний зі зменшенням eNOS експресії, асоціює з раннім розвитком ІХС у гомозиготних особин [15,22], діабетичною нефропатією [8], АГ і коронарним артеріальним спазмом [23], із вищою серцево-судинною захворюваністю і смертністю [9].

Однак, роль поліморфізму T-786C промотора гена eNOS у формуванні РА та його найбільш частих конкомітантних захворювань – ЦД, АО та АГ, а також ускладнень РА у наявних джерелах літератури обмежені, а наявні дані суперечливі і стосуються окремих нозологій та їх патогенетичних ланок [13, 24]. Тому вивчення генетичних аспектів розвитку поліморфідності за РА є досить актуальним питанням сьогодення.

**Мета дослідження** – визначити частоти алелей і генотипів T-786C поліморфізму гена eNOS у хворих на РА у поєднанні з АГ, ожирінням та ЦД 2 типу.

## Матеріал і методи дослідження

У ході дослідження було обстежено 120 хворих на РА, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні КМУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КМУ «Міська клінічна лікарня №3» та обласному ендокринологічному диспансері м. Чернівці. Встановлення і верифікація клінічного діагнозу РА проводилась згідно з критеріями EULAR 2010 [17]. Постановка діагнозів коморбідних захворювань здійснювалась згідно з відповідними настановами та наказами Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України. Дослідження проводили з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень

за участю людини і Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Етап скринінгу пройшло 60 хворих (основна група) на ревматоїдний артрит із АГ, АО та ЦД 2 за наявної інформованої згоди пацієнта про участь у дослідженні та 20 практично здорових осіб (контрольна група). Середній вік пацієнта склав  $(48,03 \pm 14,91)$  років. Тривалість захворювання коливалась від 1 до 32 років  $(12,17 \pm 8,83)$ .

Дослідження Т-786С поліморфізму гена eNOS проводили із застосуванням методу ПЛР у державному закладі «Референс-центр» з молекулярної діагностики МОЗ України (м. Київ). Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи «inpuPREP Blood DNA Mini Kit» (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. Для визначення поліморфних варіантів геному eNOS (T-786C) (rs2070744) [12] використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина) (прямого 5'-TGGAGAGTGCTGGTGTACCCA-3' та зворотного 5' GCCTCCACCCCCACCCCTGTC-3'.

Після чого продукти ампліфікації фрагментів ДНК геному eNOS (T-786C) підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції MspI FastDigest («Thermo Scientific», США), які аналізували в 4 % агарозному гелі (агароза фірми «Cleaver Scientific», Великобританія) з додаванням бромистого етидію та подальшою візуалізацією за допомогою трансільюмінатора, а отримане зображення обробляли в комп'ютерній програмі Vitran (рис. 1).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2007 та IBM SPSS Statistics® 23.0. Відмінність у розподілі генотипів Т-786С поліморфізму гена eNOS у групі контролю та хворих та відповідність розподілу генотипів до закону *Hardy-Weinberg* була перевірена за допомогою тесту хі-квадрат із 2 ступенями свободи, а у контрольній – за допомогою тесту хі-квадрат із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Вплив чинників на розвиток РА оцінювали за величиною відношення ризиків (ВР) і відношенням шансів (ВШ) із довірчим інтервалом (СІ) 95 % з урахуванням критерію  $\chi^2$  ( $df = 1$ ). Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

Таблиця 1 – Частоти генотипів Т-786С поліморфізму гена eNOS у хворих на ревматоїдний артрит

| №                                                           | Генотипи гена eNOS        | Групи дослідження, n = 80                        |                                                  | ВШ [95% СІ]         | $\chi^2$<br>р                |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------|------------------------------|
|                                                             |                           | Хворі,<br>n = 60 (%)                             | Контроль, n = 20 (%)                             |                     |                              |
| 1                                                           | ТТ-генотип,<br>n = 34 (%) | 29 (48,33)                                       | 5 (25,0)                                         | 2,81<br>[0,91-8,70] | $\chi^2 = 3,34$<br>p = 0,067 |
| 2                                                           | ТС-генотип<br>n = 36 (%)  | 23 (38,33)                                       | 13 (65,0)                                        | 2,99<br>[1,04-8,59] | $\chi^2 = 4,31$<br>p = 0,038 |
| 3                                                           | СС-генотип,<br>n = 10 (%) | 8 (13,33)                                        | 2 (10,0)                                         | 1,38<br>[0,27-7,14] | $\chi^2 < 1,0$<br>p > 0,05   |
| ВШ [95% СІ]<br>ТТ-генотип проти ТС; $\chi^2$<br>р           |                           | 1,59<br>[0,73-3,45] $\chi^2 = 1,38$<br>p > 0,05  | 0,15<br>[0,03-0,64] $\chi^2 = 7,11$<br>p = 0,008 | -                   | -                            |
| ВШ [95% СІ]<br>ТТ-генотип проти СС; $\chi^2$<br>р           |                           | 13,14<br>[4,34-39,75] $\chi^2 = 23,84$ p < 0,001 | 6,25<br>[0,61-63,54] $\chi^2 < 1,0$<br>p > 0,05  | -                   | -                            |
| ВШ [95% СІ]<br>ТС-генотип проти СС; $\chi^2$<br>р           |                           | 8,27<br>[2,65-25,79] $\chi^2 = 14,52$ p < 0,001  | 42,25<br>[5,15-148,9] $\chi^2 = 16,13$ p < 0,001 | -                   | -                            |
| Вірогідність кодо-мінантної моделі ВШ [95% ДІ] $\chi^2$ ; р |                           | 9,0 [4,40-18,41] $\chi^2 = 40,0$ ; p < 0,001     |                                                  | -                   | -                            |

Примітка. ВШ – відношення шансів; 95% ДІ – довірчий інтервал 95%

Таблиця 2 – Розподіл поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744) у хворих на ревматоїдний артрит з урахуванням ступеня ожиріння та тяжкості артеріальної гіпертензії

| Групи спостереження, n (%) |            | Генотипи гена eNOS, n (%)     |                               |                            | Загалом, n (%)               |
|----------------------------|------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|
|                            |            | TT                            | TC                            | CC                         |                              |
| Контроль, n = 20 (%)       |            | 5 (25,0)                      | 13 (65,0)                     | 2 (10,0)                   | 20 (100,0)                   |
| За масою тіла, n = 60 (%)  | N          | 11 (40,74)                    | 12 (44,44)                    | 4 (14,81)                  | 27 (45,0)                    |
|                            | ОЖ I       | 17 (58,62)                    | 9 (31,03)                     | 3 (10,34)                  | 29 (48,33)                   |
|                            | ОЖ II, III | 1 (25,0)                      | 2 (50,0)                      | 1 (25,0)                   | 4 (6,67)                     |
| $\chi^2 p$                 |            | $\chi^2 = 2,72$<br>$p > 0,05$ | $\chi^2 = 1,31$<br>$p > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$  | $\chi^2 < 1,0$<br>$p > 0,05$ |
| Тяжкість АГ, n = 60 (%)    | АГ I       | 8 (40,0)                      | 9 (45,0)                      | 3 (15,0)                   | 20 (33,33)                   |
|                            | АГ II      | 16 (55,17)                    | 10 (34,48)                    | 3 (10,34)                  | 29 (48,33)                   |
|                            | АГ III     | 4 (36,36)                     | 4 (36,36)                     | 3 (27,27)                  | 11 (18,33)                   |
| $\chi^2 p$                 |            | $\chi^2 = 1,67$<br>$p > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p > 0,05$  | $\chi^2 = 1,79$ $p > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p > 0,05$ |

Таблиця 3 – Розподіл поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744) у хворих на ревматоїдний артрит з урахуванням коморбідної патології

| Групи спостереження, n (%) | Генотипи гена eNOS, n (%)      |                                |                                | Загалом, n = 60 (%)              |
|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
|                            | TT                             | TC                             | CC                             |                                  |
| Хворі на РА                | 8 (44,44)                      | 8 (44,44)                      | 2 (11,11)                      | 18 (30,0)                        |
| РА+АГ                      | 3 (42,86)                      | 3 (42,86)                      | 1 (14,29)                      | 7 (11,67)                        |
| $\chi^2 p_1$               | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_1 > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_1 > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_1 > 0,05$ | $\chi^2 = 5,05$<br>$p_1 = 0,025$ |
| РА+АГ+АО                   | 9 (52,94)                      | 7 (41,18)                      | 1 (5,88)                       | 17 (28,33)                       |
| $\chi^2 p_1$               | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_1 > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_1 > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_1 > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_1 > 0,05$   |
| $\chi^2 p_2$               | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_2 > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_2 > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_2 > 0,05$ | $\chi^2 = 4,22$<br>$p_2 = 0,04$  |
| РА+АГ+АО+ЦД                | 9 (50,0)                       | 5 (27,78)                      | 4 (22,22)                      | 18 (30,0)                        |
| $\chi^2 p_1$               | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_1 > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_1 > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_1 > 0,05$ | $p_1 > 0,05$                     |
| $\chi^2 p_2$               | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_2 > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_2 > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_2 > 0,05$ | $\chi^2 = 5,05$<br>$p_2 = 0,025$ |
| $\chi^2 p_3$               | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_3 > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_3 > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_3 > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$<br>$p_3 > 0,05$   |

Примітки:

1. РА – ревматоїдний артрит; АГ – артеріальна гіпертензія; АО – абдомінальне ожиріння; ЦД – цукровий діабет.

2.  $p_1$  – вірогідність різниць показників порівняно із хворими на ревматоїдний артрит;  $p_2$  – вірогідність різниць показників порівняно із хворими на ревматоїдний артрит і артеріальну гіпертензію;  $p_3$  – вірогідність різниць показників порівняно із хворими на ревматоїдний артрит, артеріальну гіпертензію і абдомінальне ожиріння

**Результати та їх обговорення.** Відносна частота *T*-алеля гена та *C*-алеля гена *eNOS* у хворих на РА та осіб контрольної груп вірогідно не відрізнялись. Однак *T*-алель у осіб дослідної групи зустрічали частіше, ніж «мінорний» *C*-алель на 35,0 % ( $\chi^2 = 29,40$ ,  $p < 0,001$ ), без статистично значимої різниці у контролі. Загалом у обстежених популяції із виділених алелей домінував «дикий» *T*-алель над мутантним на 30,0 % ( $p < 0,001$ ).

Розподіл генотипів у групі здорових не відповідає закону Харді-Вайнберга із вірогідним надлишком гетерозиготності ( $F = -0,33$ ;  $\chi^2 = 4,49$ ;  $p = 0,034$ ), що, однак, перекривалось нормальним розподілом у дослідній групі і загалом формувало нормальну популяційну рівновагу без вірогідної різниці між очікуваною на фактичною гетерозиготністю.

Частоти генотипів *T-786C* поліморфізму гена *eNOS* у хворих на РА (ко-домінантна модель успадкування) наведено в таблиці 1. Аналіз засвідчив вірогідну перевагу відносної частоти зустрічання *TC* поліморфного варіанту у групі контролю над таким у хворих – на 26,67 % ( $\chi^2 = 4,31$ ,  $p = 0,038$ ). Також *TC* варіант домінував над несприятливим *CC* генотипом як у групі хворих, так і в контролі: на 25,0 % ( $\chi^2 = 14,52$ ,  $p < 0,001$ ) і 55,0 % ( $\chi^2 = 16,13$ ,  $p < 0,001$ ) відповідно. Серед хворих на РА носіїв диких гомозигот (*TT*) зустрічали частіше, ніж таких із мутантним *CC* варіантом – на 35,0 % ( $\chi^2 = 23,84$ ,  $p < 0,001$ ). А серед практично здорових відносна частота *TC* носіїв переважала над такою зі сприятливим *TT* варіантом – на 40,0 % ( $\chi^2 = 7,11$ ,  $p = 0,008$ ). Ві-

рогідність моделі за інформаційним критерієм Акайке (*AIC*) становить 16,01 (*BIC* = 9,0; 95 % ДІ = 4,40-18,41;  $\chi^2 = 40,0$ ;  $p < 0,001$ ).

При розподілі поліморфних варіантів гена *eNOS* (rs 2070744) у хворих на РА з урахуванням ступеня ожиріння (ОЖ) та тяжкості АГ не встановили вірогідних відмінностей (табл. 2). Однак, серед осіб із нормальною, підвищеною масою тіла, а також ОЖ I ступеня носіїв *T*-алеля зустрічали частіше у 5,75 і 8,67 разів, ніж таких із *CC*-генотипом (85,19 % проти 14,81 %;  $p < 0,001$ ; і для ОЖ I – 89,66 % проти 10,34 %;  $p < 0,001$ , відповідно). Статистично значимої різниці у розподілі пацієнтів залежно від ступенів АГ та генотипів гена *eNOS* також не виявили. Однак, серед хворих на РА та АГ I і II частіше реєстрували носіїв *T*-алеля, ніж *CC*-генотипу: за АГ I – у 5,67 разів (85,0 % проти 15,0 %;  $p < 0,001$ ), за АГ II – у 8,67 разів (89,66 % проти 10,34 %;  $p < 0,001$ ) відповідно, із паритетним співвідношенням за супутньої АГ III ( $p > 0,05$ ).

За розподілом поліморфних варіантів гена *eNOS* (rs 2070744) у хворих на РА з урахуванням ко-, поліморбідної патології було встановлено, що відносна частота осіб у обстежених нами популяції із поєднанням РА та АГ була вірогідно меншою, ніж таких тільки із РА – на 18,33 % ( $\chi^2 = 5,05$ ;  $p = 0,025$ ), чи РА, АГ та АО – на 16,66 % ( $\chi^2 = 4,22$ ;  $p = 0,04$ ), а також РА, АГ, АО та ЦД – на 18,33 % ( $\chi^2 = 5,05$ ;  $p = 0,025$ ) відповідно (табл. 3). Статистично значимої залежності частоти ко- та поліморбідності у пацієнтів із РА з урахуванням генотипів аналізованого гена не встановили.

## Висновки

1. За характером алельного розподілу *T-786C* поліморфізму гена *eNOS* у популяції загалом домінує дикий *T*-алель над мутантним *C*-алелем (65,0 % проти 35,0 %;  $\chi^2 = 28,80$ ;  $p < 0,001$ ): у хворих на РА – на 35,0 % [*BIC* = 4,31, 95 % ДІ = 2,51-7,40,  $p < 0,001$ ], у контролі – на 15,0 % ( $p > 0,05$ ) із вірогідним надлишком гетерозиготності ( $F = -0,33$ ;  $\chi^2 = 4,49$ ;  $p = 0,034$ ), що, однак, перекривається нормальним розподілом у дослідній групі і загалом не порушує очікуваної

популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg*.

2. Серед хворих на РА супутня АГ I і II ступенів частіше реєструється у носіїв сприятливого *T*-алеля гена *eNOS* (*T-786C*): за АГ I – у 5,67 разів ( $p < 0,001$ ), за АГ II – у 8,67 разів ( $p < 0,001$ ) відповідно. Чіткої залежності зміни маси тіла, тяжкості ожиріння, а також частоти зустрічання окремо ко- та поліморбідної патології загалом (АО, ЦД2 та АГ) у хворих на РА з урахуванням поліморфних варіантів аналізованого гена не встановили.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективами подальших досліджень полягає у вивченні генетичних аспектів розвитку поліморбідності за РА, що дозволить покращити

прогнозування появи супутньої патології, її ранню діагностику, а також розглянути можливість залежності ефективності лікування з урахуванням генетичних предиктив.

## References (список літератури)

1. Baranov VS. Geneticheskij pasport – osnova individualnoj i prediktivnoj mediciny [Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine]. Sankt-Peterbur: N-L Publ, 2009. 528 p.
2. Zvyagina TV, Gamanyunov IV, Gubanova EA. [Changes of metabolism of nitric oxide in rheumatic diseases]. *Ukr. revmatol. zhurn.* 2002;3(9):10-15
3. Zaporozhan VM, Bazhora YuI, Krysyun VY. Molekulyarna epidemiolohiya [Molecular epidemiology]. Odesa: ODMU Publ, 2009. 356 p.
4. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Poshyrenist' providnykh khvorob systemy krovoobihu sered dorosloho naselennya v Ukraini (2010 rik) [Prevalence of leading diseases of the circulatory system among adults in Ukraine (2010)]. Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua/>
5. Dziak HV, Horovenko NH, Kolesnyk TV. [The role of gene polymorphism of angiotensin converting enzyme in the realization of the effect of diurnal profile of arterial pressure on the formation of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension]. *Ukr. kardiolog. zhurn.* 2007;6:31-37.
6. Sydorchuk LP. Farmakohenetyka arterialnoi hipertenzii [Pharmacogenetics of hypertension]. Chernivtsi: BDMU Publ, 2010. 532 p
7. Lembo G, Luca NDe, Battagli C. A common variant of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is an independent risk factor for carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2001;32(3):735–740.
8. Ezzidi I, Mtiraoui N, Mohamed MB. Association of endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp, 4b/a, and -786T > C gene variants with diabetic nephropathy. *J. Diabetes Complications.* 2008;22(5):331–338.
9. Doshi AA, Ziolo MT, Wang H. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium. *J. Card. Fail.* 2010;16(4):314–319.
10. Paynter NP, Chasman DI, Buring JE. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. *Ann. Intern. Med.* 2009;150:65-72.
11. Choi BJ, Prasad A, Gulati R. Coronary endothelial dysfunction in patients with early coronary artery disease is associated with the increase in intravascular lipid core plaque. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (27):2047-2054.
12. Thameem F, Puppala S, Arar NH. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) gene polymorphisms and their association with Type 2 diabetes related traits in Mexican Americans. *Diab Vasc Dis Res.* Author manuscript. 2008;5(2):109
13. Raafat II, Shaheen NMH, Yacoub MH. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) genetic polymorphisms among Egyptian systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Comp. Clin. Pathol.* 2013;22:617. doi:10.1007/s00580-012-1455-0
14. Salimi S, Firoozrai M, Zand H. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism in patients with coronary artery disease. *Ann. Saudi Med.* 2010;30(1):33-7.
15. Colombo MG, Paradossi U, Andreassi MG. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease. *Clin. Chem.* 2003;49:389–95.
16. Huffman MD, Lloyd-Jones DM, Ning H. Epidemiology and Prevention Quantifying Options for Reducing Coronary Heart Disease Mortality By 2020. *Circulation.* 2013;127:2477-2484.
17. Zhang W, Doherty M, Peat G. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69:483–489.
18. Sydorchuk L, Ursuliak Y, Sydorchuk A. Humoral markers of endothelial dysfunction and systemic inflammatory response in patients with acute myocardial infarction depending on genes polymorphism of ACE (I/D) and eNOS (894G > T). *The Pharma Innovation J.* 2015; 3(4):1-10.
19. Dzida G, Sobstyl J, Puźniak A. Impact of the smoking status on the particular genetic polymorphisms associations with cardiovascular diseases. *J. Pre-Clin. Clin. Res.* 2012;6(1):31-34.
20. Boers M, Dijkmans B, Gabriel S. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1734–9.



21. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:1530–1542.
22. Rossi GP, Cesari M, Zanchetta M. The T–786C endothelial nitric oxide synthase genotype is a novel risk factor for coronary artery disease in Caucasian patients of the GENICA study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41:930–937.
23. Hyndman ME, Parsons HG, Verma S. The T–786-- > C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension. *Hypertension.* 2002;39(4):919–22.
24. Melchers I, Blaschke S, Hecker M, Cattanaruzza M. The -786C/T single-nucleotide polymorphism in the promoter of the gene for endothelial nitric oxide synthase: insensitivity to physiologic stimuli as a risk factor for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54 (10):3144–3151.
25. Verbuen A, Clerck LSD, Bridts CH. Influence of blood and synovia fluid immune complexes of patients with rheumatoid arthritis on production of nitric oxide and rowth and viability of chondrocytes. *J. Rheumatol.* 2000;1:35–40.

**(received 03.02.2017, published online 29.03.2017)**

**(одержано 03.02.2017, опубліковано 29.03.2017)**

**Abstract**

**M. G. Mazur,**

**T. V. Pyatchanina,**

*R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NAMS of Ukraine, 45 Vasylykivska str, Kyiv, Ukraine, 03022*

**MAIN DIRECTIONS OF PROTEOMIC RESEARCHES IN BREAST CANCER**

The review focuses on the application of proteomics analysis areas to implement the results obtained in clinical practice for prevention, screening, diagnosis, prognosis and treatment of breast cancer. The results of the few studies on the role of extracellular matrix in breast tumor genesis considered to improve prevention. In the development of new screening programs are important results of the study of the relationship of features of tumor progression and specific protein markers of tumor tissue and urine. Improved diagnosis is impossible due to the identification of signatures of protein markers molecular subtypes of tumors, as well as the implementation of the results of the study of post-translational modifications of proteins associated with tumor progression. Proteomic profiling to identify target proteins chemotherapy action also represents new opportunities for the development of innovative medicines and to control the invasive properties of cancer by affecting the proteins of the tumor microenvironment. Proteomic profiling to improve the prognosis of the disease involves the identification and validation of a number of protein biomarkers: associated with the degree of histological grading (G1, G2, G3) tumors; proteomic markers predicting of metastasis, markers predicting response to neoadjuvant systemic therapy, as well as related to progression-free survival of patients after adjuvant chemotherapy. The results are of practical importance in the stratification of patients for the purpose of neoadjuvant and adjuvant systemic chemotherapy. In addition, the method is considered innovative use of LC-MS/MS for the identification of protein markers. Separately elucidated the question of the progressive development of methods of verification and validation of the results of research in modern experiments using proteomic analysis.

**Keywords:** breast cancer, trends of proteomic analysis, mass spectrometry-based combined method LC–MS/MS.

**Corresponding author:** *maria.mazur.17@gmail.com*

**Резюме**

**М. Г. Мазур,**

**Т. В. П'ятчаніна,**

*Інститут експериментальної патології, онкології, і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України, вул. Васильківська 45, Київ, Україна, 03022*

**ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРОТЕОМУ ПРИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

В огляді особлива увага приділяється напрямам застосування протеомного аналізу з метою впровадження отриманих результатів в клінічну практику для профілактики, скринінгу, діагностики, терапії і прогнозу раку молочної залози. Для поліпшення профілактики розглядаються результати нечисленних досліджень ролі екстрацелюлярного матриксу в онкогенезі молочних залоз. У розробці нових скринінгових програм важливе значення мають результати вивчення взаємозв'язку особливостей прогресії пухлини і специфічних білкових маркерів пухлинної тканини і сечі. Поліпшення діагностики можливе завдяки ідентифікації сигнатур білкових маркерів

молекулярних підтипів пухлин, а також впровадження результатів дослідження пост-трансляційних модифікацій білків, пов'язаних з прогресією пухлини. Протеомне профілювання з метою ідентифікації білків-мішеней дії хіміотерапії також відкриває нові можливості для розробки інноваційних лікарських засобів і для контролю над інвазивними властивостями пухлини за допомогою впливу на білки мікрооточення пухлини. Протеомне профілювання з метою поліпшення прогнозу захворювання включає ідентифікацію та валідацію ряду білкових біомаркерів: асоційованих зі ступенем патогістологічної градації (G1, G2, G3) пухлин; прогностичних протеомних маркерів метастазування, маркерів прогнозування відповіді на неоад'ювантну системну терапію, а також пов'язаних з безрецидивною тривалістю життя хворих після ад'ювантної хіміотерапії. Отримані результати мають практичне значення при стратифікації пацієнтів для призначення неоад'ювантної і ад'ювантної системної хіміотерапії. Крім того, розглядається інноваційне використання методу LC-MS/MS для ідентифікації білкових маркерів. Окремо висвітлено питання прогресивного розвитку методів верифікації та валідації результатів досліджень в сучасних експериментах з використанням протеомного аналізу.

**Ключові слова:** рак молочної залози, напрямки аналізу протеому, комбінований метод на основі мас-спектрометрії LC–MS/MS.

#### Резюме

М. Г. Мазур,

Т. В. П'ятчаніна,

*Институт експериментальної патології, онкології, і радіо-біології ім. Р. Е. Кавецького НАН України, ул. Васильківська 45, Київ, Україна, 03022*

#### ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОТЕОМА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В обзоре особое внимание уделяется направлениям применения протеомного анализа с целью внедрения полученных результатов в клиническую практику для профилактики, скрининга, диагностики, терапии и прогноза рака молочной железы. Для улучшения профилактики рассматриваются результаты немногочисленных исследований роли экстрацеллюлярного матрикса в онкогенезе молочных желез. В разработке новых скрининговых программ важное значение имеют результаты изучения взаимосвязи особенностей прогрессии опухоли и специфических белковых маркеров опухолевой ткани и мочи. Улучшение диагностики представляется возможным вследствие идентификации сигнатур белковых маркеров молекулярных подтипов опухолей, а также внедрения результатов исследования пост-трансляционных модификаций белков, связанных с прогрессией опухоли. Протеомное профилирование с целью идентификации белков-мишеней действия химиотерапии представляет также новые возможности для разработки инновационных лекарственных средств и для контроля над инвазивными свойствами опухоли посредством влияния на белки микроокружения опухоли. Протеомное профилирование с целью улучшения прогноза заболевания включает идентификацию и валидацию ряда белковых биомаркеров: ассоциированных со степенью патогистологической градации (G1, G2, G3) опухолей; прогностических протеомных маркеров метастазирования, маркеров прогнозирования ответа на неоадьювантную системную терапию, а также связанных с безрецидивной продолжительностью жизни больных после адьювантной химиотерапии. Полученные результаты имеют практическое значение при стратификации пациентов для назначения неоадьювантной

и адьювантной системной химиотерапии. Кроме того, рассматривается инновационное использование метода LC-MS/MS для идентификации белковых маркеров. Отдельно освещен вопрос прогрессивного развития методов верификации и валидации результатов исследований в современных экспериментах с использованием протеомного анализа.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, направления анализа протеома, комбинированный метод на основе масс-спектрометрии LC-MS/MS.

**Автор, відповідальний за листування:** maria.mazur.17@gmail.com

## Вступ

Согласно эпидемиологическим данным, рак молочной железы (РМЖ) – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний женщин во всем мире [1]. По данным Национального-канцер-реестра Украины, заболеваемость РМЖ женщин Украины (2014 г.) достигает показателя 70 человек на 100 тыс. населения, а смертность в результате этого заболевания – 30,2 на 100 тыс. [2]. Аналогичные мировые показатели – 41,7 человека на 100 тыс. и 15,7 на 100 тыс., соответственно [2]. Использование традиционных инструментальных средств диагностики с учетом недостатков методов ультразвукового исследования, маммографии и томографии не обеспечивает в полной мере ранней точной и дифференциальной диагностики РМЖ. Использование широко известных диагностических маркеров (CA-15-3, CA 27-29, ER, PR, HER-2, Ki-67) с целью диагностики, прогноза и мониторинга течения заболевания не всегда обеспечивает корректные результаты [3]. Протеомный анализ, позволяющий идентифицировать несколько тысяч белков в одном образце, является новым и актуальным инструментом в получении результатов, которые могут повлиять на прогресс профилактики, скрининга, ранней диагностики, терапии, мониторинга и прогноза РМЖ.

Целью данного обзора является анализ современных направлений и инновационных подходов к исследованию протеома РМЖ, а также практического потенциала валидации полученных результатов.

## Протеомный анализ рака молочной железы

Онкопротеомика изучает состав (профиль) и структурно-функциональные свойства белков в опухолях и биологических жидкостях пациентов. Результаты исследований структурной онкопротеомики применяются в клинической диагностике, а функциональной – при разработке

принципиально новых терапевтических препаратов (ингибиторов/активаторов индивидуальных белковых мишеней).

Основными задачами протеомики РМЖ являются: идентификация диагностических, прогностических, предиктивных протеомных биомаркеров; анализ динамики их образования в ходе заболевания; идентификация путей и каскадов передачи клеточных сигналов при злокачественной трансформации, возникновении инвазивных свойств и прогрессии опухоли; идентификация и анализ динамики изменения посттрансляционных модификаций белков в биологическом материале пациентов.

Белковые маркеры опухолей молочной железы (МЖ) – это молекулы белков, присутствующие в определенных концентрациях в опухоли или/и биологических жидкостях, которые коррелируют с наличием, объемом, прогрессией опухоли, имеют высокую чувствительность и специфичность, а также информируют о гистологическом типе опухоли.

Выявленная совокупность белков составляет «протеом» (англ. *proteom*) жидкости или ткани, из которых была выделена белковая фракция. Информация обо всех белках, которые были идентифицированы в исследовании в крови, других биологических жидкостях или тканях составляет понятие «протеомный профиль» (англ. *proteomic profile*). Протеомный профиль может быть использован для диагностики, прогноза и мониторинга течения заболевания для определения реакции организма на лечение.

Современный поиск протеомных биомаркеров при РМЖ проводится путем профилирования биологического материала пациентов методами протеомики, в основном, с использованием квантификационной технологии протеомного профилирования LC-MS/MS и стратегий «снизу-вверх» (bottom-up) и «сверху-вниз» (top-down). Спектр объектов исследований доста-

точно широк. Протеомное профилирование на выявление маркеров проводят при: прогрессии РМЖ (различный статус лимфоузлов [4-6], метастазирование [7-9]); определении молекулярных подтипов РМЖ (с различным статусом рецепторов к эстрогену и прогестерону [4, 10, 11], с гиперэкспрессией рецептора к эпидермальному фактору роста человека [4, 10-14], трижды негативный [4, 5, 10, 11, 13, 15], базальный и люминальный [14, 16, 17]); исследовании опухолей МЖ с различной степенью патогистологической градации [18, 19].

Анализ протеома РМЖ также проводится с целью идентификации маркеров, которые могут быть информативными при профилактике, скрининге, диагностике, терапии, мониторинге и прогнозе течения заболевания.

**Профилактика.** С использованием протеомного анализа дополнены данные о роли экстрацеллюлярного матрикса (англ. *extracellular matrix*, ECM) в супрессивном влиянии на опухоль МЖ, а именно доказано влияние коллагена экстрацеллюлярного матрикса ткани МЖ, окружающей опухолевую ткань, которое заключается в угнетении клеточных программ, реализующих инвазивные свойства опухолевых клеток [20].

Явление снижения риска развития РМЖ, связанное с рождением ребенка в раннем возрасте, известно, как «защитный эффект беременности» [20]. Изменения, которые происходят в период беременности и лактации в ткани МЖ касаются и белкового состава ECM [21]. Выполняя функции потенциального защитного медиатора, индуцированного беременностью, ECM принимает участие в онкогенезе, имеет плеiotропное влияние на адгезию, пролиферацию, выживаемость, инвазию, дифференцировку клеток [22, 23]. Плотность структуры фибриллярного коллагена (collagen), являющегося компонентом ECM МЖ, коррелирует с повышенной маммографической плотностью МЖ [24], повышая количество ложнопозитивных результатов рентгенологических исследований. Организация и степень жесткости фибриллярного коллагена являются ключевыми медиаторами роста и инвазии опухолевых клеток МЖ [25, 26, 27]. Радиальная ориентация коллагеновых волокон в пределах опухоли сопровождается неблагоприятным прогнозом [28]. Все эти факты стали основой новых подходов к исследованию роли белков ECM МЖ в процессах инвазии, результаты которых, по мнению авторов [20],

помогут выявить новые механизмы латентности РМЖ и способы профилактики. Исследованы (bottom-up, 2D-LC-MS/MS) функция, состав и пространственная структура ECM МЖ рожающих и не рожающих крыс, нормальных тканей (гистологический контроль) МЖ женщин пременопаузального возраста с первичным РМЖ, а также клеточных линий РМЖ [20]. Установлена связь между повышенным количеством коллагена-I и фактом рождения (результаты в группе рожающих крыс тождественно соотносятся с наблюдениями у рожающих женщин). Такой коллаген отличается менее линейной структурой, ассоциированной с уменьшенной жесткостью стромы, что имеет значение для «защитного эффекта беременности» (англ. *parity-induced protection*). С использованием 3D-моделей клеточных культур показано, что линейный (фибриллярный) коллаген-I индуцирует клеточный фенотип, соответствующий инвазивному и влияет на внутриклеточное распределение b1-интегрина. В то же время, не фибриллярный коллаген-I высокой плотности индуцирует опухоль-супрессивные свойства: повышает уровень соединительного E-кадгерина в опухолях, также снижает регуляцию генов, кодирующих металлопротеиназу, что является свойством мезенхимального фенотипа. Эти данные свидетельствуют о роли не только плотности коллагена, но и его организации в качестве ключевых факторов инвазивного фенотипа. Дальнейшие исследования в направлении выяснения взаимосвязи репродуктивной истории, ремоделирования коллагена МЖ и злокачественности опухолевых клеток, по мнению авторов [20], сделают важный вклад в разработку возможных способов снижения риска РМЖ у женщин.

**Скрининг.** С целью разработки релевантных тест-систем для скрининга проведено [7] (bottom-up, LC-MS/MS) протеомное профилирование различных форм РМЖ и установлено взаимосвязь между прогрессией РМЖ и набором специфических белковых маркеров исследованных новообразований. У больных с преинвазивной протоковой карциномой идентифицированы белки лейцин LRC36, MAST4, не охарактеризованный белок CI131, с ранним инвазивным РМЖ – белки DYN8, HBA, PEPA, MMRN2, филаггрин, не охарактеризованный белок C4orf14 (CD014), с метастатическим РМЖ – белки AGRIN, NEGR1, FIBA, кератин KIC10. Из перечисленных белков в ткани опухолей валидирован лишь один – MAST4. Эти результаты, по

мнению авторов, послужат основой создания адекватных скрининговых тестов.

**Диагностика.** С целью выявления особенностей протеома молекулярных подтипов трижды негативного (ER–/PR–/Her2–) [12] и HER2+ [15] РМЖ проведен протеомный анализ (стратегия bottom-up, LC-MS/MS, iTRAQ-MD-LC-MS/MS). В ткани трижды негативного (ER–/PR–/Her2–) РМЖ [12] впервые идентифицированы 12000 различных белков вовлеченных в механизмы передачи сигналов в опухолевой клетке. В опухолевой ткани инвазивного протокового РМЖ люминального В HER2+ve подтипа и HER2+ подтипа РМЖ (англ. *HER2+ enriched*) выявлено 67 опухолевых маркеров, из них для люминального В HER2+ve валидированы онкомаркеры APOA1, GELS, hs90b, EF1A1, PRDX3, NHRF1, а в ткани HER2+ подтипа – PRDX1, catD, CALR, atpB, CH60 [15]. Указанные маркеры могут быть эффективно использованы с целью ранней диагностики РМЖ в группах риска.

В образцах сыворотки крови, мочи и первичных опухолей (парафиновые блоки) больных РМЖ исследовали экспрессию (лектиновые микрочипы; стратегия bottom-up и LC-MS/MS) [8, 29] белковых изоформ и белков, состав и функции которых изменены вследствие посттрансляционных модификаций. Анализ гликозилированных белков сыворотки крови и мочи пациентов с метастатическим РМЖ выявил маркеры метастазирования с диагностическим и предиктивным потенциалом - кадгерин 5 и лектин-связанные паттерны белков, включая N-и О-гликаны [8, 29]. Из всех исследованных белков в сыворотке крови больных с рецидивами и без рецидивов (по прошествии 5 лет после терапии по поводу РМЖ) валидирован [29] диагностический маркер метастазирования РМЖ – кадгерин-5.

**Терапия.** Протеомное профилирование выполняется также с целью поиска и идентификации мишеней действия терапевтических препаратов [10, 13]. Так, с использованием заключенного в парафиновые блоки (formalin-fixed, paraffin-embedded - FFPE) материала опухолей РМЖ с различным статусом молекулярных маркеров (ER+/PR+, Her2+, ER–/PR–/Her2–) и клеточных линий РМЖ (HCC1599, MCF7, HCC1937) установлено (стратегия bottom-up, SILAC–LC–MS/MS, LC–MS/MS) функциональные связи между мультифункциональными белками и клеточными процессами на уровне гено-

ма и транскриптома [10]. Функциональные различия сетевых белков (англ. *the network proteins*) между подтипами РМЖ касаются трансляции мРНК, особенностей роста клеток и межклеточных взаимодействий, энергетического метаболизма (глубина анализа - 410000 белков) [10]. В целом, выявляя молекулярные сети белковых взаимодействий, эти результаты [10] отражают основные функциональные различия между подтипами РМЖ, что позволяет говорить о практическом назначении идентифицированных уникальных «персональных» протеомных профилей каждого из подтипов, а именно, о персонализированном подходе к терапии с их применением. Отличия в экспрессии белковых участников трансляционных сетей, сетей аминокислотного и энергетического обмена (обмен жирных кислот и аминокислот, окисление спирта, глюконеогенез), репликации и роста, опухолевых супрессоров (например, из онкогенного пути *PI3K*), сетей биосинтеза и метаболизма гликана (гликозилирование), сети белок-белковых взаимодействий (электрон-транспортной цепи, окислительного фосфорилирования, гликолиза, синтеза серина, потребления глутамин) в опухолях рассмотренных подтипов, по мнению авторов [10], указывает на использование разных метаболитов и компонентов синтеза для поддержания роста и выживания опухолей, что может успешно использоваться в процессе разработки лекарственных препаратов.

В тоже время, с использованием материала тканей опухолей HER2+ и ER–/PR–/Her2–, выявлены (стратегия bottom-up, LC-MS/MS) белковые маркеры ответа на неоадьювантную химиотерапию (Taxotere/Carboplatin ± Herceptin): для HER2+ – это белок CK19, а для ER–/PR–/Her2– – это биомаркер опухолевой прогрессии и метастазирования белок G3BP [13].

Проведен поиск белков-мишеней применяемой адьювантной химиотерапии [5] и мишеней для разработки новых препаратов – ингибиторов этих белков [30]. Так, на опухолевом материале пациентов с трижды негативным (ER–/PR–/Her2–) РМЖ и негативным статусом лимфоузлов, которые не получали адьювантной химиотерапии, выявлено (стратегия bottom-up, nLC-MS/MS) и валидировано [5] 11 белковых сигнатур (белковые продукты генов *CAPZB*, *AIFM1*, *STX12*, *CMPK1*, *EML4*, *FTH1*, *AP1G1*, *MTHFD1*, *GANAB*, *CTNNA1*, *AP1M1*), которые

могут быть использованы для установления целесообразности назначения адъювантной химиотерапии пациентам с подобным опухолевым процессом. С использованием стратегии bottom-up, LC-MS/MS с изотопным разведением в опухолевом материале также исследован и валидирован [30] прогностический маркер – фермент APE1, функционально это основной белок эксцизионной репарации ДНК. Он предложен исследователями в качестве мишени для разработки новых препаратов – ингибиторов этого белка, поскольку его гипер-/гипоэкспрессия связана со снижением/увеличением процента выживаемости опухолевых клеток [30].

С целью создания пула белковых сигнатур для разработки новых терапевтических препаратов, которые осуществляли бы контроль над инвазивными свойствами опухоли через воздействие на ее микроокружение [31], проведено исследование (стратегия bottom-up, LC-MS/MS) биоптата аденокарциномы МЖ, а именно опухоль-ассоциированных фибробластов и материала культуры клеток ZR-75-1. Сравнительный анализ белков фибробластов биоптата и клеточной системы показал возможность использования биоптата для оценки клеток, находящихся в состоянии покоя, воспаления и раневого заживления. Протеомный профиль опухоль-ассоциированных фибробластов оказался близок к протеомному профилю фибробластов в состоянии раневого заживления. Идентифицированные протеомные профили опухоль-ассоциированных фибробластов имеют значительный прогностический и предиктивный потенциал.

**Прогноз.** С целью улучшения классификации TNM и прогноза течения заболевания проведено идентификацию (афинная хроматография; стратегия bottom-up, LC-MS/MS) маркеров, ассоциированных со степенью патогистологической градации (G1, G2, G3) опухолей МЖ, а также валидацию 49 из них (локализованы в ядре, цитоплазме, плазматической мембране и межклеточном пространстве) [18], что, по мнению исследователей, позволит дополнить новыми данными существующую модель микроокружения опухоли в ходе ее прогрессии.

В лимфатических узлах пациентов с РМЖ выявлено [4] (стратегия top-down, двумерный SDS-гель-электрофорез; стратегия bottom-up, iTRAQ-2D-LC-MS/MS) и валидировано в ткани первичной карциномы МЖ пациентов с различным статусом лимфатических узлов 2 прогно-

стических протеомных маркера метастазирования РМЖ (TAGLN и TAGLN2). Эти исследования показали возможность экспрессии стромой опухоли белков, которые могут быть рассмотрены в качестве релевантных протеомных маркеров метастазирования для успешного использования их в клинике.

Современные возможности функциональной протеомики способны обеспечить решение задачи прогнозирования патологического ответа на неоадъювантную системную терапию у пациентов с РМЖ. Так, в результате протеомного мета-анализа опухолевого материала валидировано панель из 10-ти предиктивных биомаркеров прогнозирования патологического ответа на неоадъювантную таксановую и антрациклин-таксановую системную терапию (ER, PR, HER2, HER2p1248, BCL2, GATA3, EIG121, EGFR, CCNB1, CCNE1) [11]. Кроме этого, идентифицировано белки (масс-пики: m/z 7973, m/z 4405, m/z 3274, m/z 3073), связанные с безрецидивным течением заболевания после адъювантной химиотерапии [6]. С использованием IMAC-SELDI-TOF MS (для профилирования на уровне белка) и MALDI-TOF/TOF MS (для профилирования на уровне пептидов) были исследованы в послеоперационном периоде образцы сыворотки крови пациентов с первичным РМЖ и метастазами в лимфатических узлах [6]. Полученные результаты позволяют стратифицировать пациентов для назначения неоадъювантной [11] и адъювантной [6] системной химиотерапии.

Кроме того, подходы к протеомному анализу с использованием результатов геномного и транскриптомного профилирования, занесенных в базы данных, позволило сделать несколько успешных попыток [32, 33] по валидированию биомаркеров протоковых (KIFAP3, RRBP1), а также и лобулярных карцином МЖ (RRBP1), которые могут быть применены в клинической практике.

Применение выявленных протеомных маркеров с целью мониторинга течения заболевания позволит определить успешность хирургического вмешательства (снижение концентрации онкомаркеров), наличие рецидива и отдаленных метастазов (повышение концентрации онкомаркеров). Тенденции и ширина спектра применения протеомного анализа в исследованиях РМЖ указывают на перспективность использования технологии LC-MS/MS в клинической практике в качестве диагностической.

### Улучшение качества исследований протеома РМЖ

Поскольку исследования протеома и пептидома РМЖ с целью поиска маркеров диагностики и прогноза являются динамично развивающейся областью, особенно в отношении идентификации и валидации клинически значимых результатов, то актуальным является вопрос совершенствования методологических и технических подходов к проведению анализа. Примерами реализации таких инноваций может служить комбинирование существующих методических стратегий и разработка новых аналитических платформ.

**Комбинированные стратегии.** Преимущества и недостатки использования стратегий bottom-up и top-down для различных задач, а также целесообразность их применения в отношении протеомного анализа и квантификации протеома рассмотрены в ряде работ (см., напр., [34]). Так, проведена оценка взаимодополнения этих стратегий с использованием комбинации LC-MS/MS на материале ксенотрансплантатов мышей, происходящих из базального и люминального В молекулярных подтипов РМЖ [17]. Исследование проводилось как в направлении тестирования квантификационной, свободной от меченых, протеомной платформы top-down (поскольку метод LC-MS/MS применяется преимущественно с bottom-up), так и в направлении сравнительного анализа дифференциальной экспрессии белков и их протоформ с низкой молекулярной массой (<30 кДа). Сравнительный анализ эффективности использования стратегий bottom-up и top-down подтвердил преобладание bottom-up относительно идентификации 49185 групп пептидов и квантификации, полученных из них 3519 белков, против 982 протоформ к 358 белкам, полученным с помощью top-down. Также bottom-up в 8 раз точнее идентифицирует белки с молекулярным весом 0–30 кДа. Однако, количественная результативность стратегий соотносится как 60:40, причем, top-down дает возможность получить уникальную информацию относительно пептидов, дополняющую уже полученную с помощью bottom-up. Посредством разработки специального программного обеспечения (ПО) проведено валидацию результатов. Доказывается приоритетность комбинации стратегий bottom-up и top-down для исследований протеома РМЖ с привлечением геномной информации, а также подтверждается невозможность идентификации

различий некоторых пост-трансляционных модификаций (например, фосфорилирования) при использовании bottom-up.

**Аналитическая платформа *in silico*.** Исследования опухолевого пептидома (внутри- и межклеточные продукты деградации белка) имеет определенный потенциал для идентификации маркеров протеолитических процессов. При использовании комбинации LC-MS/MS разработана [16] аналитическая платформа *in silico*, которая вместе с усовершенствованным протоколом получения пептидов, дополняет результаты bottom-up. Так, проведен комплексный анализ пептидома рака яичников и ксенотрансплантатов базального и люминального РМЖ. Даная платформа *in silico* – это новый технологический этап для определения молекулярных особенностей и функциональной значимости пептидомной/деградомной активности в опухолевой ткани. Она характеризуется высокой пропускной способностью при проведении квантификации идентифицированных пептидов. С применением этой платформы идентифицированы пептидомные профили, отражающие результат действия опухоль-ассоциированных протеаз, и с помощью специального ПО проведена валидация результатов. Созданная аналитическая платформа и полученные данные имеют практическое значение для профилирования различных опухолей, поскольку аберрантная деградация белков присуща многим из них.

### Методы верификации и валидации результатов протеомных исследований

Поскольку валидация – это дополнительное подтверждение идентифицированных белков в качестве релевантных онкомаркеров на этапах скрининга, диагностики, прогноза и терапии, значение таких обязательных этапов исследований как верификация и валидация тяжело переоценить. Выполняется верификация и валидация результатов экспериментальных работ на значительном количестве материала с применением комплексных методов на основе: ИНС, ТМА и MS (методы SRM/MRM-MS), преимущества и недостатки которых детально описаны [35]. Комбинация методов валидации ИНС/ТМА получила широкое применение [4, 32, 33], в связи с возможностью минимизировать объем образца по сравнению с классическими методами на основе ТМА [35]. Распространёнными методами являются Вестерн блот (Western blot) [7, 12] и MRM-MS [12, 36], а менее применяемыми – SRM-MS [30], mTRAQ-SRM MS [4], ИНС [13],

RPPA [11] и ELISA [29]. Тенденция использования нескольких методов в одном исследовании обусловлена целью повышения достоверности полученных результатов (Western blot с MRM-MS [12], mTRAQ-SRM MS с ИHC/TMA [4], Western blot с ИHC [7]). Стоит отметить применение RPPA [11] как метода валидации при про-

ведении мета-анализа (n = 712) протеома РМЖ. Также все чаще используют программные инструменты *in silico* [10, 16, 17]. Успешно валидированные результаты исследований протеома, можно ожидать, будут применяться в качестве клинически значимых онкомаркеров [4, 7, 11, 13, 29, 32, 33].

### Висновки

В целом, рассмотренные тенденции современных направлений и подходов к анализу онкопротеома свидетельствуют о перспективности использования протеомного профилирования разнообразного биологического материала и получения белковых сигнатур с целью прогресса профилактики, скрининга, диагностики, прогноза и терапии РМЖ. Анализ данных экспери-

ментальных работ указывает на важную роль современных стратегий и методических подходов с привлечением LC-MS/MS в качестве основных при проведении идентификации белковых маркеров РМЖ. Прогресс методов валидации способствует применению проверенных биомаркеров РМЖ в качестве клинически значимых.

### References (список літератури)

1. Global Health Observatory - Retrieved from: [http://www.who.int/gho/ncd/mortality\\_morbidity/cancer](http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer)
2. [Bulletin of National Cancer Registry number 17 "Cancer in Ukraine, 2014-2015"] *Byuleten` Nacional`nogo cancer-reyestru # 17 "Rak v Ukrayini, 2014-2015"*. Kyiv 2016:1-142 p. (In Ukrainian).
3. Taipov MA, Nikiforova ZN, Shevchenko VE. [Proteomic research aimed at finding breast cancer markers (review)]. *Proteomnye issledovaniya, napravlennye na poisk markerov raka molochnoj zhelezy (obzor literatury). Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy*. 2015; Vol. 2:8-18. (in Russian).
4. Dvořáková M, Jeřábková J, Procházková I, et al. Transgelin is upregulated in stromal cells of lymph node positive breast cancer. *J Proteomics*. 2016; Vol. 132:103-111.
5. Liu NQ, Stingl C, Look MP, et al. Comparative proteome analysis revealing an 11-protein signature for aggressive triple-negative breast cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 2014; 106(2): djt376
6. Gast MCW, Zapatka M, van Tinteren H, et al. Postoperative serum proteomic profiles may predict recurrence-free survival in high-risk primary breast cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2011; 137(12): 1773-1783.
7. Beretov J, Wasinger VC, Millar EK, et al. Proteomic analysis of urine to identify breast cancer biomarker candidates using a label-free LC-MS/MS approach. *PLoS One*. 2015; 10(11): e0141876.
8. Fry SA, Afrough B, Lomax-Browne HJ, et al. Lectin microarray profiling of metastatic breast cancers. *Glycobiology*. 2011; 21(8): 1060–1070.
9. Espina V, Wulfschlegel J, Liotta LA. Application of laser microdissection and reverse-phase protein microarrays to the molecular profiling of cancer signal pathway networks in the tissue microenvironment. *Clin. Lab. Med.* 2009; 29(1): 1-13.
10. Tyanova S, Albrechtsen R, Kronqvist P, et al. Proteomic maps of breast cancer subtypes. *Nat. Commun.* 2016; Vol. 7: 10259.
11. Gonzalez-Angulo AM, Hennessy BT, Meric-Bernstam F, et al. Functional proteomics can define prognosis and predict pathologic complete response in patients with breast cancer. *Clin. Proteomics*. 2011; 8(1): 11.
12. Lawrence RT, Perez EM, Hernández D, et al. The proteomic landscape of triple-negative breast cancer. *Cell. Rep.* 2015; 11(4): 630-644.
13. He J, Whelan SA, Lu M, et al. Proteomic-based biosignatures in breast cancer classification and prediction of therapeutic response. *Int. J. Proteomics*. 2011; Vol. 2011: 1-16.
14. Zhang F, Chen JY. Breast cancer subtyping from plasma proteins. *BMC Med. Genomics*. 2013; 6(Suppl 1):S6.
15. Pendharkar N, Gajbhiye A, Taunk K, et al. Quantitative tissue proteomic investigation of invasive ductal carcinoma of breast with luminal B HER2 positive and HER2 enriched subtypes towards potential diagnostic and



- therapeutic biomarkers. *J. Proteomics*. 2016; Vol. 132: 112-30.
16. Xu Z, Wu C, Xie F, et al. Comprehensive quantitative analysis of ovarian and breast cancer tumor peptidomes. *J. Proteome Res*. 2014; 14(1): 422-33.
17. Ntai I, LeDuc RD, Fellers RT, et al. Integrated bottom-up and top-down proteomics of patient-derived breast tumor xenografts. *Mol. Cell. Proteomics*. 2016; 15(1): 45-56.
18. Olsson N, Carlsson P, James P, et al. Grading breast cancer tissues using molecular portraits. *Mol. Cell. Proteomics*. 2013; 12(12): 3612-23.
19. Al-Tarawneh SK, Border MB, Dibble CF, et al. Defining salivary biomarkers using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review. *OMICS*. 2011; 15(6): 353-361.
20. Maller O, Hansen KC, Lyons TR, et al. Collagen architecture in pregnancy-induced protection from breast cancer. *J. Cell. Sci*. 2013; 126(18): 4108-10.
21. Schedin P, Mitrenga T, McDaniel S and Kaack M. Mammary ECM composition and function are altered by reproductive state. *Mol. Carcinog*. 2004; 41: 207-220.
22. Lu P, Weaver VM and Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J. Cell Biol*. 2012; 196: 395-406.
23. Schedin P and Keely PJ. Mammary gland ECM remodeling, stiffness, and mechanosignaling in normal development and tumor progression. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2011; 3:a003228.
24. Maller O, Martinson H and Schedin P. Extracellular matrix composition reveals complex and dynamic stromal-epithelial interactions in the mammary gland. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*. 2010; 15: 301-318.
25. Lyons TR, O'Brien J, Borges VF, et al. Postpartum mammary gland involution drives progression of ductal carcinoma in situ through collagen and COX-2. *Nat. Med*. 2011; 17: 1109-1115.
26. Levental KR, Yu H, Kass L, et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell*. 2009; 139: 891-906.
27. Provenzano PP, Inman DR, Eliceiri KW, et al. Collagen density promotes mammary tumor initiation and progression. *BMC. Med*. 2008; 6: 11.
28. Conklin MW, Eickhoff JC, Riching KM, et al. Aligned collagen is a prognostic signature for survival in human breast carcinoma. *Am. J. Pathol*. 2011; 178: 1221-1232.
29. Fry SA, Sinclair J, Timms JF, et al. A targeted glycoproteomic approach identifies cadherin-5 as a novel biomarker of metastatic breast cancer. *Cancer Lett*. 2013; 328(2): 335–344.
30. Coskun E, Jaruga P, Reddy PT, et al. Extreme expression of DNA repair protein apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 (APE1) in human breast cancer as measured by liquid chromatography and isotope dilution tandem mass spectrometry. *Biochemistry*. 2015, 54(38):5787-90.
31. Groessl M, Slany A, Bileck A, et al. Proteome profiling of breast cancer biopsies reveals a wound healing signature of cancer-associated fibroblasts. *J. Proteome Res*. 2014; 13(11): 4773-4782.
32. Telikicherla D, Maharudraiah J, Pawar H, et al. Overexpression of kinesin associated protein 3 (KIFAP3) in breast cancer. *J. Proteomics Bioinform*. 2012; 5(5): 122-126.
33. Telikicherla D, Marimuthu A, Kashyap MK, et al. Overexpression of ribosome binding protein 1 (RRBP1) in breast cancer. *Clin. Proteomics*. 2012; 9(1): 7.
34. Yates JR, Ruse CI, Nakorchevsky A. Proteomics by mass spectrometry: approaches, advances, and applications. *Annu. Rev. Biomed. Eng*. 2009; Vol. 11: 49-79.
35. Gromov P, Moreira JMA, Gromova I. Proteomic analysis of tissue samples in translational breast cancer research. *Expert Rev. Proteomics*. 2014; 11(3): 285-302.
36. Riley CP, Zhang X, Nakshatei H, et al. A large, consistent plasma proteomics data set from prospectively collected breast cancer patient and healthy volunteer samples. *J. Transl. Med*. 2011; 9(1): 80.
- (received 06.03.2017, published online 29.03.2017)  
(одержано 06.03.2017, опубліковано 29.03.2017)



**Abstract**

T. B. Oleshko,  
V. S. Yurchenko,  
T. M. Oleshko,  
V. Yu. Harbuzova,  
Sumy State University, 2  
Rymkogo-Korsakova str, Sumy,  
40007 Ukraine

**STUDY OF ASSOCIATION OF C+70G POLYMORPHISM OF EDNRA GENE WITH BODY MASS INDEX IN PATIENTS WITH ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE**

**Introduction.** Since endothelin-1 (EDN1) discovery by Japanese scientists led by Yanagisawa et al. in 1988 attention of scientists around the world is focused on its investigation. This is due to its high power vasoconstriction effect which is the highest then any known endogenous substances. EDN1 interaction with endothelin receptor type A (EDNRA) causes stable vasoconstriction and proliferation of smooth muscle cells and thus contributes to progression of endothelial dysfunction, which is the pathophysiological basis and predictor of ischemic stroke. It is known that the early stages of stroke are associated with increased levels of EDN1 and activated EDNRA smooth muscle cells of the brain causing vasospasm. Thus, EDNRA is one of the key points, which determines the development of cardiovascular disease and ischemic stroke in particular.

**Aim.** The aim of the present study was to determine the association of the *EDNRA* C+70G polymorphism with ischemic atherothrombotic stroke in subjects with different body mass index (BMI).

**Materials and methods.** The study group included 170 unrelated Ukrainian patients with a mean age of  $64.7 \pm 0.73$  years who had IAS. The control group consisted of 124 individuals with the absence of cardio-vascular pathologies. The main methods of research were the polymerase chain reaction method (PCR-RFLP) followed by analysis of restriction fragment length analysis when allocating of them by electrophoresis in agarose gel. Statistical analysis was examined by using SPSS-17 program. The differences were considered statistically significant with a P-value  $< 0.05$ .

**Results.** It was found that in patients with stroke ratio of homozygotes for the major allele (C/C), heterozygotes (C/G) and homozygotes for the minor allele (G/G) is 24.1 %, 57.6 % and 18.2 % and in the control group - 29.0 %, 50.0 % and 21.0 %, respectively. The differences between the frequency of these genotypes group of patients with stroke and control groups were not statistically significant ( $P = 0.426$ ). Each study group was divided into two subgroups according to BMI ( $< 25 \text{ kg/m}^2$  and  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ). A statistically significant difference in the distribution of genotypes of control group patient with different levels of BMI was not found ( $\chi^2 = 0.334$ ;  $P = 0.846$ ). However, similar comparison of BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  and a BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  patients with stroke confirmed this association ( $\chi^2 = 6.092$ ;  $P = 0.048$ ). Logistic regression found that patients with BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  which are carriers of heterozygous genotype had greater risk of stroke by almost 3.7 times ( $P = 0.049$ ; OR = 3.684), compared to those with homozygotes for the major allele.

**Conclusion.** There was no association between C+70G polymorphism of *EDNRA* gene and development of ischemic atherothrombotic

stroke. However, after taking into account such risk factors as BMI increased risk of stroke was found to be 3.7 times higher in the carriers of C/G genotype with BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>.

**Keywords:** endothelin type A receptor, gene polymorphism, ischemic stroke.

**Corresponding author:** t.oleshko@med.sumdu.edu.ua

#### Резюме

Т. Б. Олешко,  
В. С. Юрченко,  
Т. М. Олешко,  
В. Ю. Гарбузова,

Сумський державний університет,  
вул. Римського-Корсакова,  
2, м. Суми, Україна, 40007

#### ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЇ C+70G ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА EDNRA З ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Наведено результати визначення частоти алельних варіантів гену EDNRA у 170 хворих на ішемічний атеротромботичний інсульт (ІАТІ) і 124 осіб контрольної групи. Встановлено, що співвідношення гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем за C+70G (rs5335) поліморфізмом 8 екзона гену EDNRA у хворих на ІАТІ становить 24,1 %, 57,6 % і 18,2 %, а в контрольній групі – відповідно 29,0 %, 50,0 % і 21,0 % (P = 0,426 за  $\chi^2$ -критерієм). Кожну з досліджуваних груп було поділено на дві підгрупи за показником ІМТ (< 25 кг/м<sup>2</sup> і  $\geq$  25 кг/м<sup>2</sup>). У осіб з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>, що є носіями гетерозиготного генотипу ризик розвитку ІАТІ більший майже в 3,7 раза, порівняно з гомозиготами за основним алелем (P = 0,049; OR = 3,684).

**Ключові слова:** ендотеліновий рецептор типу А, поліморфізм генів, ішемічний інсульт.

#### Резюме

Т. Б. Олешко,  
В. С. Юрченко,  
Т. М. Олешко,  
В. Ю. Гарбузова,

Сумський державний університет,  
вул. Римського-Корсакова,  
2, м. Суми, Україна, 40007

#### ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИ C+70G ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА EDNRA С ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Приведены результаты определения частоты алельных вариантов гену EDNRA в 170 больных с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАТИ) и 124 лиц контрольной группы. Установлено, что соотношение гомозигот по соотношению гомозигот по основному аллелю, гетерозигот и гомозигот по мінорному аллелю по C+70G (rs5335) полиморфизму 8 экзона гену EDNRA у больных с ИАТИ составляет 24,1 %, 57,6 % и 18,2 %, а в контрольной группе – соответственно 29,0 %, 50,0 % и 21,0 % (P = 0,426 по  $\chi^2$ -критерию). Каждая из исследуемых групп были разделены на две подгруппы по показателю ИМТ (< 25 кг/м<sup>2</sup> и  $\geq$  25 кг/м<sup>2</sup>). У лиц с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>, что являются носителями гетерозиготного генотипа риск развития ИАТИ больше почти в 3,7 раза по сравнению с гомозиготами по основному аллелю (P = 0,049; OR = 3,684).

**Ключевые слова:** рецептор эндотелина типа А, полиморфизм генов, ишемический инсульт.

**Автор, відповідальний за листування:** t.oleshko@med.sumdu.edu.ua

#### Вступ

З моменту відкриття японськими вченими на чолі з Yanagisawa et al. у 1988 році ендотеліну-1 (EDN1) [1] увага вчених всього світу прикута до його вивчення. Це пов'язано з великою потужністю його вазоконстрикторного ефекту, пере-

вершити який не в змозі жодна з відомих на сьогодні ендогенних речовин [2; 3; 4]. Крім цього для EDN1 також характерна прозапальна, мітогенна, проліферативна дія, стимуляція утворення вільних радикалів та активація тромбоцитів [5; 6]. Ендотелін-1 реалізує свої ефекти за допо-



могою взаємодії з специфічними рецепторами, які асоційовані з G-білком.

Патофізіологічною основою та предиктором розвитку ішемічного інсульту є ендотеліальна дисфункція (ЕД), яка проявляється дисбалансом у продукції та функціонуванні численних судинних чинників, що призводить до порушення гомеостазу судинної стінки [7; 15]. Одним з найважливіших серед них є EDN1. Взаємодія ендотеліну-1 з ендотеліновим рецептором типу А (EDNRA) викликає стійку вазоконстрикцію і проліферацію гладком'язевих клітин, а отже сприяє виникненню та прогресуванню ЕД [8; 16; 17]. Достовірно відомо, що на ранній стадії інсульту підвищується рівень EDN1, активуються EDNRA гладком'язевих клітин судин мозку, внаслідок чого виникає спазм судин [6]. Таким чином ендотеліновий рецептор типу А є однією з ключових ланок, від якої залежить розвиток серцево-судинних захворювань та ішемічного інсульту зокрема [6; 9; 10].

Враховуючи те, що функціонування ендотелінового рецептора типу А визначається структурними особливостями його гена, виникає припущення, що поліморфізм гена *EDNRA* може позначатись на функції білка. Останнім часом це питання набуло значної актуальності. Ген *EDNRA* локалізований на довгому плечі 4-ї хромосоми і складається з 8 екзонів та 7 інтронів. На сьогодні відомо понад три тисячі його поліморфних варіантів. Одним з найбільш досліджених є C+70G поліморфізм. Його суть полягає у трансверсії піримідину цитозину на пурин гуанін в 211 положенні восьмого екзону. Існують дані про зв'язок даного поліморфізму з розвитком ішемічного інсульту в інших популяціях [11]. В Україні такі дослідження не проводились. Враховуючи це було поставлено ціль вивчити асоціацію C+70G поліморфізму гена *EDNRA* з підвищеним індексом маси тіла, як важливим фактором ризику ішемічного атеротромботичного інсульту.

Представлену роботу виконано в рамках теми наукових досліджень з держбюджетним фінансуванням «Зв'язок алельного поліморфізму «генів ектопічної кальцифікації» з розвитком поширених серцево-судинних хвороб та їх ускладнень», № 0115U000688.

**Мета дослідження.** Дослідити асоціацію C+70G поліморфізму гена *EDNRA* з індексом маси тіла у хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом.

**Матеріали і методи.** Для дослідження було використано венозну кров 170 хворих з ІАТІ (42,4 % жінок і 57,6 % чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік –  $64,7 \pm 0,73$  роки), що перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні №5. Ішемічний характер інсульту встановлювався за даними анамнезу і клінічної картини хвороби, даних комп'ютерної томографії головного мозку. Визначення патогенетичного варіанту інсульту ґрунтувалось на критеріях TOAST [12; 13; 14], на підставі анамнестичних даних і особливостей клінічного перебігу хвороби, даних ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови, ЕКГ.

Контрольна група складалася зі 124 пацієнтів, у яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних, реєстрації електрокардіограми, вимірювання артеріального тиску та проведення загальноприйнятих неврологічних досліджень. Контрольна група і група хворих з ІАТІ не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі ( $P = 0,294$  за  $\chi^2$ -критерієм), проте середній вік першої ( $76,7 \pm 0,93$  роки) був істотно вищим, ніж другої ( $P < 0,001$ ).

Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000) та Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. Перед забором венозної крові на генетичний аналіз всі пацієнти попередньо підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Визначення одонуклеотидного поліморфізму C+70G гена *EDNRA* (rs5335) проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (PCR) з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Для генотипування використовували венозну кров. ДНК з неї виділяли, використовуючи набори «Ізоген» (Росія). Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт C+70G поліморфізму, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5' TAGAAGCACTCCTCGGTA CTCC 3' і зворотного (antisense) – 5' TCGTAGATGTTGTGGGTGGATA 3'. Праймери було синтезовано фірмою “Metabion”

(Німеччина). PCR проводили в термоциклері GeneAmp PCR System 2700 («Applied Biosystems», США). Ампліфікація фрагмента, що містив досліджувану поліморфну ділянку, складалася з 35 циклів: денатурації – 94 °C (50 с), гібридизації праймерів – 60 °C (40 с) і елонгації – 72 °C (1 хв). Для рестрикційного аналізу використовували ендонуклеазу рестрикції *NmuCI* («Thermo Scientific», США). За умови

наявності в 211-й позиції восьмого екзона гена *EDNRA* цитозину, ампліфікат, який складався з 174 пар нуклеотидів (п.н.), розщеплювався рестриктазою *NmuCI* на два фрагменти – 116 і 58 пар нуклеотидів. При заміні цитозину на гуанін сайт рестрикції для *NmuCI* втрачався і утворювався один фрагмент розміром 174 пари нуклеотидів (рис. 1).

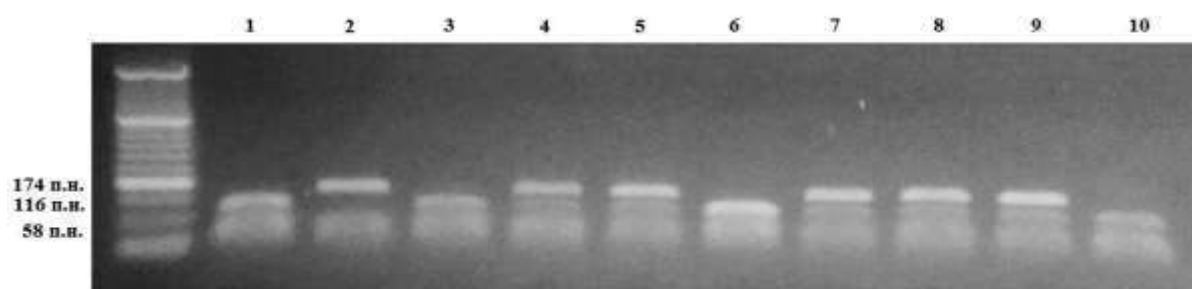


Рисунок 1 – Результати рестрикційного аналізу C+70G поліморфізму гена *EDNRA*: доріжки 1,3,6,10 відповідають C/C генотипу; 4,5,7,8,9 – C/G генотипу; 2 – G/G генотипу

Ампліфікати вивченого фрагмента гена *EDNRA* після рестрикції розділяли в 2,5 % агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Горизонтальний електрофорез (0,1A; 140V) проводили протягом 25 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора («Біоком», Росія).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. При цьому достовірність відмінностей визначали за  $\chi^2$ -критерієм. Величини  $P < 0,05$  вважали статистично значимими.

**Результати дослідження та їх обговорення.**  
Генотипування хворих з ІАТІ та осіб контроль-

ної групи за C+70G поліморфізмом гена *EDNRA* дало можливість встановити частоту, з якою зустрічаються окремі варіанти цього гена у осіб з нормальними та підвищеними показниками індексу маси тіла. Так, було встановлено, що у хворих з ІАТІ співвідношення гомозигот за основним алелем (C/C), гетерозигот (C/G) і гомозигот за мінорним алелем (G/G) складає 24,1 %, 57,6 % і 18,2 %, а в контрольній групі – відповідно 29,0 %, 50,0 % і 21,0 % (рис. 2). При цьому відмінності частоти зазначених генотипів між групою хворих з ІАТІ та контрольною групою були статистично недостовірними ( $P = 0,426$ ).

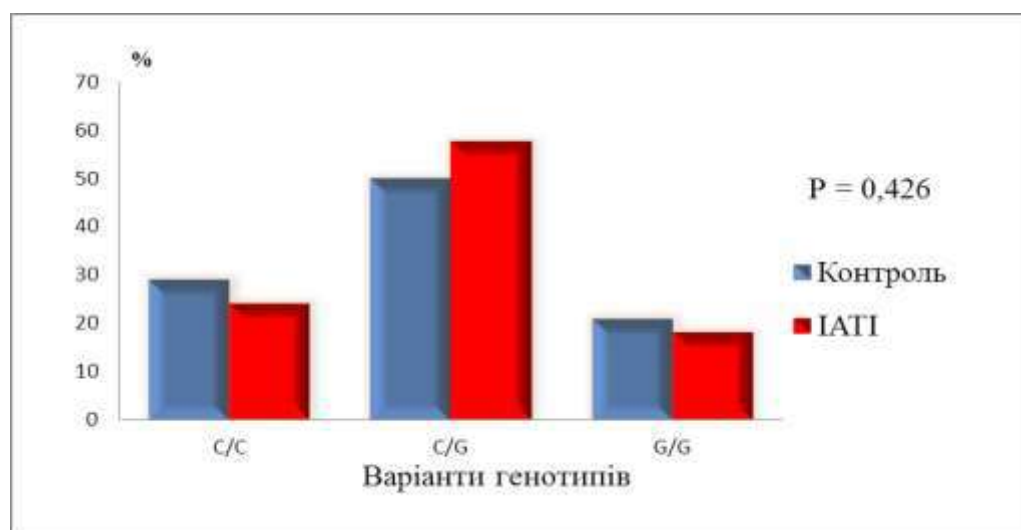


Рисунок 2 – Частота алельних варіантів гена *EDNRA* за поліморфізмом C+70G у хворих з ІАТІ і в контрольній групі.  $P$  – статистична значимість відмінності показників за  $\chi^2$ -критерієм Пірсона

Кожну з досліджуваних груп було поділено на дві підгрупи за показником ІМТ ( $< 25 \text{ кг/м}^2$  і  $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ ). При проведенні аналізу частоти С+70G поліморфних варіантів гена *EDNRA* у осіб, що мають різне значення ІМТ окремо в контрольній групі і у групі хворих з ІАТІ було отримано результати представлені в таблиці 1. У групах порівняння різниця у розподілі генотипів не була статистично достовірною як у осіб з ІМТ  $< 25 \text{ кг/м}^2$  ( $\chi^2 = 4,187$ ;  $P_1 = 0,123$ ) так і у осіб з ІМТ  $\geq 25 \text{ кг/м}^2$  ( $\chi^2 = 0,538$ ;  $P_1 = 0,764$ ).

Таблиця 1 – Розподіл генотипів за С+70G поліморфізмом гена *EDNRA* у контрольній групі і у групі хворих з ІАТІ залежно від величини ІМТ

| Генотип                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ІМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> , n                                                                                         |      | ІМТ ≥ 25кг/м <sup>2</sup> , n |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Контроль                                                                                                               | IATІ | Контроль                      | IATІ |
| C/C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 10                                                                                                                     | 4    | 26                            | 37   |
| C/G                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 19                                                                                                                     | 28   | 42                            | 70   |
| G/G                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 9                                                                                                                      | 9    | 17                            | 22   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | P <sub>1</sub> = 0,123                                                                                                 |      | P <sub>1</sub> = 0,764        |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | P <sub>2</sub> = 0,846; P <sub>3</sub> = 0,048; P <sub>4</sub> = 0,040; P <sub>5</sub> = 0,431; P <sub>6</sub> = 0,433 |      |                               |      |
| <i>Примітка:</i> n – кількість осіб, P <sub>1</sub> – значимість відмінностей у розподілі генотипів між контролем і IATІ, P <sub>2</sub> – значимість відмінностей у розподілі генотипів між особами з ІМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> та ІМТ ≥ 25кг/м <sup>2</sup> у контролі, P <sub>3</sub> – значимість відмінностей у розподілі генотипів між особами з ІМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> та ІМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> у групах з IATІ, P <sub>4</sub> - значимість відмінностей у частоті осіб з ІМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> та ІМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> з генотипом C/C у контрольній групі і групі з IATІ, P <sub>5</sub> - значимість відмінностей у частоті осіб з ІМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> та ІМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> з генотипом C/G у контрольній групі і групі з IATІ, P <sub>6</sub> - значимість відмінностей у частоті осіб з ІМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> та ІМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> з генотипом G/G у контрольній групі і групі з IATІ |                                                                                                                        |      |                               |      |

В результаті поділу осіб з нормальним та підвищеним ІМТ на підгрупи за генотипами досліджуваного поліморфізму гена *EDNRA* було отримано наступні дані (табл. 1). Серед носіїв C/C генотипу в контрольній групі було 10 (27,8 %) осіб з ІМТ  $< 25 \text{ кг/м}^2$  і 26 (72,2 %) осіб з ІМТ  $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ , а у групі хворих з ІАТІ 4 (9,8 %) і 37 (90,2 %) відповідно. Статистичний аналіз

отриманих даних дозволив встановити достовірну відмінність між зазначеними групами порівняння у носіїв C/C генотипу ( $\chi^2 = 4,185$ ;  $P_4 = 0,040$ ). Серед осіб з C/G генотипом у контролі 19 (31,1 %) осіб мали нормальний рівень ІМТ і 42 (68,9 %) підвищений, а серед хворих з інсультом їх кількість становила 28 (28,6 %) і 70 (71,4 %).

Таблиця 2 – Аналіз ризику ІАТІ залежно від генотипу за С+70G поліморфізмом гена *EDNRA* у осіб нормальним і підвищеним ІМТ

| Показник                                                                                                                                                                                                      | Генотип | CR    | SE    | WS    | P     | OR    | 95 % CI для OR<br>нижній | 95 % CI для OR<br>верхній |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------------|---------------------------|
| ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$                                                                                                                                                                                     | C/G     | 1,034 | 0,662 | 3,879 | 0,049 | 3,684 | 1,006                    | 13,487                    |
|                                                                                                                                                                                                               | G/G     | 0,916 | 0,756 | 1,467 | 0,226 | 2,500 | 0,568                    | 11,011                    |
| ІМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$                                                                                                                                                                                  | C/G     | 0,158 | 0,322 | 0,241 | 0,623 | 1,171 | 0,623                    | 2,201                     |
|                                                                                                                                                                                                               | G/G     | 0,095 | 0,412 | 0,053 | 0,818 | 0,909 | 0,406                    | 2,039                     |
| Примітка. Порівняння проводиться відносно C/C генотипу; CR – коефіцієнт регресії; SE – стандартна похибка; WS – статистика Вальда; P – статистична значущість; OR – відношення ризику; CI – довірчий інтервал |         |       |       |       |       |       |                          |                           |

Відмінності у частоті осіб з різним ІМТ за даним генотипом у групах порівняння не достовірні ( $\chi^2 = 0,120$ ;  $P_5 = 0,431$ ). Що стосується носіїв G/G генотипу, то в контрольній групі з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> виявлено 9 (34,6 %) осіб і 17 (65,4 %) осіб з ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, а серед хворих з ІАТІ відповідно 9 (29,0 %) і 22 (71,0 %). Таким чином різниця частоти осіб у контрольній і дослідній групах, які є гомозиготами за мінорним алелем не є достовірною ( $\chi^2 = 0,204$ ;  $P_6 = 0,433$ ).

### Висновки

Не виявлено зв'язку між C+70G поліморфізмом гена EDNRA і розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту. Проте після урахуван-

### Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення асоціації факторів ризику ІАТІ з різними варіантами генотипу за C+70G поліморфізмом гена EDNRA. При цьому повинен враховуватися вплив генетичних

Використання методу логістичної регресії дозволило визначити ризик ішемічного атеротромботичного інсульту залежно від генотипу за C+70G поліморфізмом гена EDNRA у осіб нормальним і підвищеним ІМТ (табл. 2). У осіб з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>, що є носіями гетерозиготного генотипу ризик розвитку ІАТІ більший майже в 3,7 раза ( $P = 0,049$ ;  $OR = 3,684$ ), порівняно з гомозиготами за основним алелем.

ня такого фактору ризику інсульту як індексу маси тіла виявлено збільшення ризику інсульту у 3,7 раза у носіїв C/G генотипу з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>.

чинників на фактори, що збільшують ризик розвитку ішемічних інсультів (артеріальна гіпертензія, куріння, порушення ліпопротеїнового складу плазми крові, зміни у системі гемостазу тощо).

### References (список літератури)

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. [A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells]. *Nature*. 1988; 332(6163):411–415.
2. Sapira V, Cojocaru IM, Liliu G, Grigorian M, Cojocaru M. [Study of Endothelin-1 in Acute Ischemic Stroke]. *Rom. J. Intern. Med.* 2010; 48(4): 329–332.
3. Kohan DE, Rossi NF, Inscho EW, Pollock DM. [Regulation of Blood Pressure and Salt Homeostasis by Endothelin]. *Physiol. Rev.* 2011; 91:1–77.
4. Schneider MP, Boesen EI, Pollock DM. [Contrasting Actions of Endothelin ETA and ETB Receptors in Cardiovascular Disease]. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2007; 47: 731–759.
5. Böhm F, Pernow J. [The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease]. *Cardiovascular Research*. 2007; 76: 8–18.
6. Koyama Y. [Endothelin systems in the brain: involvement in pathophysiological responses of damaged nerve tissues]. *BioMolecular Concepts*. 2013; 4(4): 335–347.
7. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. [The Vascular Endothelium and Human Diseases]. *Int. J. Biol. Sci.* 2013; 9(10): 1057–1069.
8. Goraca A. [New views on the role of endothelin]. *Endocrine regulations*. 2002; 36: 161–167.
9. Masaki T, Sawamura T. [Endothelin end endothelial dysfunction]. *Proc. Jpn. Acad.* 2006; 82: 17–24.
10. Mazzuca MQ, Khalil RA. [Vascular endothelin receptor type B: structure, function and dysregulation in vascular disease]. *Biochem. Pharmacol.* 2012; 84(2): 147–162.
11. Zhang L, Sui R. [Effect of SNP Polymorphisms of EDN1, EDNRA, and EDNRB Gene on Ischemic Stroke]. *Cell Biochem. Biophys.* 2014; 70: 233–239.
12. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. [Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment]. *Stroke*. 1993; 24: 35–41.
13. Kim BJ, Kim JS. [Ischemic Stroke Subtype Classification: An Asian Viewpoint]. *Journal of Stroke*. 2014; 16(1): 8–17.
14. Kadojić D, Dikanović M, Bitunjac M, Vuletić V, Čengić L, Bijelić B. [Epidemiology of stroke]. *Periodicum Biologorum*. 2012; 114(3): 253–257.



15. Konopleva LF. [Endotelialnaya disfunktsiya v patogeneze serdechno-sosudistyyih zabolevaniy i metodyi ee korrektsii]. *Therapia*. 2011; 3(56): 26–30.
16. Parida A, Nayak V. [Endothelins: Their Current Status and Future Prospects]. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2013; 23(2): 94-97.
17. Plooy CS, Mels CMC, Huisman HW, Kruger R. [The Association of Endothelin-1 with Markers of Arterial Stiffness in Black South

African Women: The SABPA Study]. *Journal of Amino Acids*. 2015; 2015: 1–8. Article ID 481517.

(received 11.03.2017, published online 29.03.2017)

(одержано 11.03.2017, опубліковано 29.03.2017)

## ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

**Петр Фомин**

*академик НАН и НАМН Украины,  
Заслуженный деятель науки и техники Украины*

**Сергей Козлов**

*ассистент кафедры хирургии №3, к.м.н.,  
Национальный медицинский университет  
им. А. А. Богомольца*

**Николай Кобылецкий**

*главный хирург Управления охраны здоровья Сумской  
областной государственной администрации,  
Заслуженный врач Украины, к.м.н., доцент*

## ВАСИЛИЙ ДМИТРИЕВИЧ БРАТУСЬ

**Большой ученый, хирург, реформатор здравоохранения в Украине**

К 100-летию со дня рождения выдающегося организатора здравоохранения, государственно-го деятеля, хирурга-ученого, член-корреспондента НАН и АМН Украины, Заслуженного деятеля науки Украины, лауреата Го-

сударственной премии Украины, премии имени академика НАН Украины А. А. Богомольца, доктора медицинских наук, профессора Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца В. Д. Братуся.



Братусь Василий Дмитриевич родился 26 декабря 1916 года в трудовой крестьянской семье. Детство и школьные годы прошли в селе Рогозов Бориспольского района Киевской области. С

1932 по 1935 год учился и закончил с отличием Киевский медицинский колледж, получив право на поступление в Киевский медицинский институт. После завершения четырех курсов обучения

в институте в 1939 году, его призвали в ряды Красной армии.

Испытания войной и миром – вот поистине великая школа для настоящего хирурга... Такова несомненно емкая формула становления профессора Василия Дмитриевича Братуся – замечательной личности на фоне минувшего столетия.

С первого и до последнего дня Второй мировой войны работал на фронте ведущим хирургом медсанбата, потом армейского и фронтового госпиталей. Награжден семью орденами и 17 медалями Советского Союза.

Получилось так, что на четвертом курсе Киевского медицинского института (КМИ), будущий дважды министр здравоохранения Украины, в составе группы пятидесяти студентов КМИ был переведен с берегов Днепра на берег Волги, в созданную в нынешней Самаре (тогдашнем Куйбышеве) накануне 40-х годов вторую в стране Военно-медицинскую академию. Тяготение к хирургии получило здесь благоприятную мотивацию. Так, основным учителем Василия стал кадровый военный хирург М.Н. Ахутин. Здесь стоит отметить нравственные черты Михаила Николаевича. Он неоднократно сдавал свою кровь для прямого переливания раненым. Узнав о таком случае, Георгий Константинович Жуков спросил: «Неужели не было другого донора?». «Некогда было искать», – ответил маршалу хирург.

Полученные навыки вскоре оченьгодились Василию Братусю. В связи со вспыхнувшим советско-финским конфликтом он, обладавший хорошей спортивной подготовкой, был направлен врачом-хирургом лыжного комсомольского батальона. Пришлось оказывать помощь сотням своих сотоварищей. В боях он уцелел и был направлен для дальнейшей военно-медицинской службы (кстати, уже с дипломом Военно-медицинской академии в Ленинграде) в южные гарнизоны страны. Эта служба могла продолжаться долго, но вдруг оказалось, что он зачислен адъюнктом на кафедру Ахутина, о чем военврачу сообщила его однокурсница по Академии и будущая жена Наталья Аплетова. Так Василий Братусь вновь оказался в Самаре.

Грянула Великая Отечественная. Ровно через месяц после ее начала (отсрочку дали в связи с предстоящим рождением первенца), он оказался на Волховском фронте. Положение здесь сложилось кризисное. Генерал Власов, предав под-

чиненную ему армию, фактически сдал фронт врагу. В условиях окружения Братусю пришлось возглавить армейский госпиталь на тысячу коек. При этом непрерывно оперируя в ряде медсанбатов. Спасти удавалось многих, но не всех... Василий Братусь был непосредственным участником и долгожданного прорыва блокады Ленинграда. Как освободитель он прошел и дорогами родной Украины, завершив ратный путь под поверженным Берлином. Именно здесь хирургу пришлось выполнить неотложные брюшные операции двум немецким подросткам, подорвавшимся на фаустпатроне. Это было его завершающее оперативное вмешательство в период войны, в переходе к миру.

В послевоенном Киеве, еще числясь кадровым военным, Василий Дмитриевич преподавал хирургию в военно-медицинском училище. Одновременно приступил к подготовке кандидатской диссертации на кафедре хирургии в Киевском институте усовершенствования врачей. В написании научной работы «Клинико-морфологические особенности кровоточащих язв желудка» ему помогают профессора М.К. Даль и М.И. Коломийченко. Проблема желудочно-кишечных кровотечений так и оставалась до конца жизни ведущей среди научных и профессиональных интересов Василия Дмитриевича, хотя он блестяще проявил себя и в других разделах хирургии.

В 1947 году Василия Братуся избирают ассистентом кафедры хирургии Киевский институт усовершенствования врачей (КИУВ). Популярность его, как хирурга и ученого возрастает. И вот 1949-м его приглашает на беседу министр здравоохранения СССР Л.И. Медведь. Как выяснилось, по замыслу Льва Ивановича, должна быть создана система новых медицинских вузов в западных регионах Украины – Ивано-Франковске, Тернополе, Черновцах, Ужгороде. Лев Медведь прозорливо полагал, что такие новые медицинские институты смогут эффективно укрепить систему здравоохранения там, где она была еще недостаточно развита. Лев Иванович выдвинул план направления сюда молодых преподавателей из других кадровых вузов. В исполнение этой стратегии Василий Братусь был назначен заместителем начальника управления высших медицинских учебных заведений Минздрава СССР с сохранением за ним права работы на кафедре. Начинание всецело себя оправдало.

Следующей ступенькой карьерного роста стало его назначение сперва первым заместителем министра МЗ УССР, а затем, в 1954 году, - главой здравоохранительного ведомства. В этом высоком статусе он проработал весьма недолго, став, по сути, заложником самоуправления высшего руководства республики... Своеобразной компенсацией за утраченный номенклатурный пост, можно считать, стало предложение должности ректора Киевского института усовершенствования врачей. Братусь предложение принял, и за два года на новом поприще сумел создать ряд новых кафедр, которые работают и поныне. В частности, под руководством Н.М. Амосова была организована кафедра торакальной хирургии и анестезиологии. Здесь стоит упомянуть, что именно благодаря всецелой поддержке Василия Дмитриевича Николай Михайлович создал свой знаменитый аппарат искусственного кровообращения (АИК).

Именно как ректор Киевского института усовершенствования врачей Василий Братусь вошел в состав украинской делегации на 13-ю сессию ООН, где имел честь выступить перед Генеральной Ассамблеей с предложением объявить 1959-й Всемирным годом здоровья.

С 1959 по 1966 годы Василий Братусь, будучи ректором, но уже другого вуза – КМИ, фактически заложил современное научное плато нынешнего Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. В эволюции alma mater В. Братусю принадлежит особая роль. Василий Дмитриевич полагал, что кафедры КМИ должны возглавляться учеными первой величины. По его инициативе на эти вакансии были приглашены талантливый невролог Н. Маньковский, патофизиолог Н. Зайко, терапевт Г. Бурчинский, физиолог Н. Путилин, радиолог А. Позмогов.

60-е годы обозначили для Василия Дмитриевича Братуся возвращение к руководству республиканским Минздравом (1968 – 1975). Этот отрезок биографии В. Братуся отмечен интенсивным развитием НИИ медицинского профиля. При нем получили развитие институты сердечно-сосудистой хирургии, отоларингологии, геронтологии, эндокринологии и обмена веществ, педиатрии, акушерства и гинекологии. Отметим, что в 1970 году Министр В. Братусь кардинальными мерами успешно справился со вспышкой холеры на юге Украины.

Понятно, что при советском режиме все действия республиканского министерства нужно было согласовывать с союзным ведомством. Минздрав СССР в то время возглавлял Борис Петровский, пользовавшийся безоговорочной поддержкой кремлевских кругов. Тем не менее, Василий Дмитриевич не был послушным исполнителем всех указаний, а иногда и просто прихотей Москвы. К примеру, он опубликовал в «Литературной газете» достаточно критическую статью о положении дел в здравоохранении, чем, безусловно, вызвал недовольство Б. Петровского...

Наряду с министерской деятельностью Василий Братусь трижды избирался депутатом Верховного Совета Украины (1955, 1967, 1970 гг.), был делегатом на XII сессии ООН и докладчиком на Генеральной Ассамблее ООН по созданию ВОЗ (1959). С 1954 по 1982 годы являлся бессменным президентом медицинской секции Всесоюзного общества культурных и научных связей с зарубежными странами.



При всей государственной занятости Василий Дмитриевич ни на один день не прекращал своей хирургической и научной работы. Характерно, что возглавляемые им кафедры хирургии базировались не в Феофании, а в обычных районных больницах Киева.

Как хирург Василий Братусь был исключительно внимателен к каждому своему пациенту. Это словно о нем в своей книге «Душа хирурга» М.Н. Дитерихс написал такие слова: «Сделать ни больше, ни меньше, чем нужно, с наименьшим ущербом со стороны организма, достигнуть наибольших результатов, применять самый простой, легкий способ, не жалеть ни времени, ни труда для возможной тщательности выполнения отдельных этапов операции – долг каждого честного хирурга... Хирург должен быть не смелым, а не пугающимся, мужественным – вот то качество, которое гарантирует больному благополучный выход из опасного положения».

Именно В. Братусю принадлежит идея и дальнейшее ее блестящее воплощение по созданию первого в Союзе специализированного Центра по лечению острых желудочно-кишечных кровотечений. Проблема этой патологии была чрезвычайно остра в то время. Статистика летальных исходов не просто огорчала, она ужасала. Василию Дмитриевичу удалось наладить в своем Центре круглосуточное дежурство хирургов, анестезиологов и эндоскопистов. В середине 90-х годов хирургическая помощь здесь оказывалась не менее 60 процентам киевлян, страдающих такими кровотечениями. Однако с каждым годом количество больших экстренных вмешательств уменьшалось. Этого удалось достичь благодаря мастерскому использованию более щадящих эндоскопических методов остановки кровотечения, рациональной терапии геморрагического шока и восполнения кровопотери. В итоге послеоперационная летальность с каждым годом снижалась на 2-3 процента.

Особым разделом его научной, практической и организационной деятельности была комбустиология. Однажды, в австрийском медицинском журнале Василий Дмитриевич наткнулся на описание способа уменьшения последствий воспалительного омертвления тканей при использовании грибковой культуры *Aspergillus flavus*, но последствия ожогов не входили в круг некролитического применения необычной культуры. В. Братусь, очевидно, первым в науке, мысленно перебрал такой возможный клини-

ческий мост. Он тут же написал в Вену автору публикации и вскоре получил ответ, в котором идея использования этого метода в комбустиологии была одобрена. Однако, в манере западной медицины, его предупреждали, что во всех публикациях он должен будет ссылаться на автора изобретения, а результаты по работе опубликовать в венском журнале «Wiener Medizinische Wochenschrift». «Было бы неправильно считать, - указывал В.Д. Братусь в своих воспоминаниях, - что при исследовании этого грибкового фермента я нашел эффективное средство некролиза, но его изучение при ожогах стало основной частью моей докторской диссертации. Я развернул широкие клинические и морфологические исследования по теме диссертации, а вскоре организовал одну из первых в Советском Союзе клинику для лечения обожженных на 60 коек, со временем превратившуюся в республиканский ожоговый центр».



В итоге, в 1960 году, в разгаре этих работ, он получил из Австрии, от знаменитого врача, историка медицины Гуго Глязера приглашение приехать в Вену с докладом о результатах новых исследований в области комбустиологии и Василий Дмитриевич с благодарностью принял приглашение. Кроме обычных иллюстративных материалов для выступления, взял с собой цветной документальный фильм с основными примененными им методами хирургического лечения больных с ожогами. Лента демонстрирова-

лась на научно-практических конференциях по ожоговой травме и всюду получала положительную оценку. После первого доклада в научном обществе врачей Вены киевский комбустиолог с удивлением узнал, что ожоги здесь лечат не хирурги, а дерматологи, а о трансплантации кожи австрийцы вообще не слышали. Любопытно, что большинство на том заседании составляли бывшие военные врачи, недавно возвратившиеся из плена в СССР, и они всячески стремились продемонстрировать докладчику свои знания русского языка, что оживляло дискуссию. На второй день пребывания в Австрии В. Братусь прочел лекцию об ожогах студентам Венского университета с демонстрацией фильма. В этот же день в дерматологической клинике университета Василий Дмитриевич провел операцию пересадки кожи больной с глубоким ожогом, используя привезенный с собой дерматом. Такие же лекции были прочитаны в Линце, Инсбруке и Зальцбурге. Это замечательный пример популяризации достижений украинской хирургии, о которой, порой, до обидного мало знают в мире...

Это только часть той огромной, научной, организаторской и профессиональной деятельности профессора.

За время руководства кафедрой им подготовлено 6 докторов и 25 кандидатов медицинских наук, опубликовано более 500 научных работ, в том числе 12 монографий. За научные разработки в диагностике и лечении ожогов, профессор В.Д. Братусь в 1981 году удостоен Государственной премии Украины, а за монографию “На пути к антисептике и обезболиванию в хирургии” (1984) получил первую премию на Всемирном конкурсе общества «Знание» в Москве.

Коллектив кафедры и созданная им хирургическая школа в Украине не только следуют нравственным и профессиональным традициям своего высокочтимого наставника, но и приумножают их. В конце 2016 года на одном из корпусов Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца открыта мемориальная доска знаменитому ректору, но лучшим памятником будет наша память о Великом гражданине, который жил вместе с нами и до конца своих дней оставался преданным своему хирургическому призванию, которое не смогли «затмить» высокие управленческие должности. Это был действительно хирург по зову сердца, истинный патриот своего дела и своего Отечества...

*(received 28.02.2017, published online 29.03.2017)*

*(одержано 28.02.2017, опубліковано 29.03.2017)*

Наукове видання

## **Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень**

Науковий журнал

E-mail: JCandEMR@gmail.com  
<http://ujcem.med.sumdu.edu.ua>

Стиль та орфографія авторів збережені

Технічний редактор – Олешко О. М.

Комп'ютерне складання та верстання – Красько Н. А.

Художник-оформлювач – Олешко О.М.

---

Підписано до друку 07.03.2017. Формат 60x84/8  
Папір офс. Друк офс.  
Ум. друк. арк. 19,43. Обл.-вид. арк. 13,70.  
Наклад 100 пр. Замовлення № \_\_\_\_\_

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру  
ДК № 3062 від 17.12.2007.

Надруковано у друкарні СумДУ  
Вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.