



Міністерство освіти і науки України
The Ministry of Education and Science of Ukraine

**EASTERN UKRAINIAN
MEDICAL JOURNAL**

**СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ
МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**

Том 7 № 4' 2019
Volume 7 № 4' 2019

Заснований у 1994 році
Founded in 1994

Суми, Сумський державний університет
Sumy, Sumy State University

З 17.11.2018 р. відбулась офіційна зміна назви видання з «Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень» на «Eastern Ukrainian Medical Journal»

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 № 3 від 10.10.2019 р.

Адреса редакційної колегії:

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

The address of the editorial board:

2 R.-Korsakova St., Sumy 40007
Ukraine

Tel. (0542) 662-318
e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua
<http://eumj.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

Сміян О. І. – **головний редактор**, д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Бергілевич О. М. – **заступник редактора**, д-р вет. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua

Васильєва О. Г. – **секретар редакційної колегії**, канд. мед. наук, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

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

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

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

Кириленко С. Д., канд. біол. наук, Державний університет Кампінас, Кафедра структурної та функціональної біології, Кампінас, Бразилія;

Лобода А. М., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Майданник В. Г., д-р мед. наук, академік НАМН України, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна;

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

Погорєлов М. В., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Smiyan O. I. - Editor-in-Chief, Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Berhilevych O. M. - Deputy Editor, Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua

Vasylieva O. G. - Editorial Secretary, PhD, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Ataman O. V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Vynnychenko I. O., PhD, Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Harbuzova V. Yu., Doctor of Biological Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Kirilenko S. D., PhD, State University of Campinas, Department of Structural and Functional Biology, Campinas, Brazil;

Loboda A. M., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Maidannyk V. G., Doctor of Medical Sciences, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;

Moskalenko R. A., PhD, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Pogorielov M. V., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

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;

Сінгер Б. Б., канд. мед. наук, Інститут анатомії Університету Дуйсбург-Ессена, Німеччина;

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

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

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

Усоніс В., д-р мед. наук, професор, Вільнюський університет, Вільнюс, Литва;

Фал А. М., д-р мед. наук, професор, Національний інститут Громадського Здоров'я, Варшава, Польща;

Циркунов В. М., д-р мед. наук, професор, Гродненський державний медичний університет, Гродно, Білорусь;

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

Reilly Gwendolen, PhD., Academic Staff Member at the Department of Tissue Engineering, Sheffield University, Sheffield, UK;

Romaniuk A. M., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Singer B. B., PhD, Institute of Anatomy, University of Duisburg-Essen, Germany;

Smiyanov V. A., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Sredkova M. P., Doctor of Medical Sciences, Professor, Medical University of Pleven, Pleven, Bulgaria;

Sukhodub L. F., Dr. Sci. in Physics and Mathematics, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Usonis V., Dr. Med. Habil., Professor, Vilnius University, Vilnius, Lithuania;

Fal A. M., Doctor of Medical Sciences, Professor, National Institute of Public Health, Warsaw, Poland

Tsyркunov V. M., Doctor of Medical Sciences, Professor, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;

Chemych M. D., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**В. С. Личко**

ПЕРСПЕКТИВИ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ У
ВІДНОВНОМУ ЛІКУВАННІ НЕВРОЛОГІЧНИХ
ХВОРИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ІЗ ДАНИМИ
ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

306

LITERATURE REVIEW**V. Lychko**

THE PERSPECTIVES OF CELLULAR
THERAPY IN REHABILITATION TREATMENT
OF NEUROLOGICAL PATIENTS (REVIEW OF
LITERATURE WITH OWN RESEARCH DATA)

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА**А. А. Антонів**

РОЛЬ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ
ПЛАЗМИ КРОВІ У ПАТОГЕНЕЗИ
ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ
ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА
ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

316

CLINICAL MEDICINE**A. A. Antoniv**

ROLE OF FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF
BLOOD IN PATHOGENESIS OF NON-
ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND
CHRONIC KIDNEY DISEASE (ORIGINAL
RESEARCH)

В. Г. Псарьова

ЗАЛЕЖНІСТЬ АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ
ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ –
АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ВІД
НАЯВНОСТІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У
ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ
ТА ОЖИРІННЯМ

323

V. Psarova

DEPENDENCE OF THE ACTIVITY OF THE
SYSTEM OF OXIDATIVE STRESS –
ANTIOXIDANT PROTECTION ON INSULIN
RESISTANCE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL
HYPERTENSION AND OBESITY

Н. О. Гевкалюк, В. Р. Мачоган

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЮЧОВИХ ФАКТОРІВ,
ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЯКІСТЬ ФІКСАЦІЇ ТА
ДОВГОВІЧНІСТЬ ФУНКЦІОНУВАННЯ
ШТУЧНИХ КОРОНОК

329

N. O. Gevkaluk, V. R. Machogan

CHARACTERISTICS OF KEY FACTORS
AFFECTING THE QUALITY OF FIXATION
AND DURABILITY OF THE FUNCTIONING OF
ARTIFICIAL CROWNS

П. В. Іщенко, А. В. Борисенко

АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАЯВЛЕНИХ І
ТРАДИЦІЙНИХ ШИНУЮЧИХ
ОРТОПЕДИЧНИХ КОНСТРУКЦІЙ У
ПАЦІЄНТІВ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ
ПАРОДОНТИТОМ В СТАДІЇ СТАБІЛІЗАЦІЇ З
ДЕФЕКТОМ ЗУБНОГО РЯДУ ЗА
ПОКАЗНИКОМ КОЕФІЦІЄНТА ДЕСТРУКЦІЇ
ПЛОЩІ КІСТКИ

336

P. V. Ishchenko, A. V. Borisenko

ANALYSIS OF THE USE OF CLAIMED AND
TRADITIONAL SPLINTING ORTHOPEDIC
STRUCTURES IN PATIENTS WITH
GENERALIZED PERIODONTITIS DURING
STABILIZATION STAGE WHO HAVE
DENTITION DEFECT IN TERMS OF BONE
AREA DESTRUCTION FACTOR

**А. М. Лобода, О. І. Сміян, С. В. Попов,
В. О. Петрашенко, Д. А. Лобода**

ОСОБЛИВОСТІ ЕЛЕКТРОЛІТНОГО БАЛАНСУ
В КРОВІ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ
УРАЖЕННЯМ НИРОК ВНАСЛІДОК АСПІКСІЇ

341

**A. M. Loboda, O. I. Smiyan, S. V. Popov,
V. O. Petrashenko, D. A. Loboda**

PECULIARITIES OF ELECTROLYTIC
BALANCE IN THE BLOOD OF NEWBORNS
WITH KIDNEY DAMAGE DUE TO ASPHYXIA

**Ю. В. Шкатула, Ю. О. Бадіон, М. В. Новіков,
Я. В. Хижня**

ЕКСТРЕНА МЕДИЧНА ДОПОМОГА:
ПРОБЛЕМА НАСИЛЬСТВА ТА БЕЗПЕКИ НА
РОБОЧОМУ МІСЦІ

351

**Yu. V. Shkatula, Y. O. Badiion, M. V. Novikov,
Ya. V. Khyzhnia**

EMERGENCY MEDICINE: PROBLEMS OF
VIOLENCE AND SAFETY AT WORK

N. Kyrychenko, N. Opolonska, O. Stepanets

**Н. М. Кириченко, Н. О. Ополонська,
О. В. Степанець**

ВПЛИВ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ
НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИЙ СТАТУС
ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ,
ОЖИРІННЯМ ТА ДІАСТОЛІЧНОЮ
ДИСФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

358

EFFECTS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS
ON CLINICAL AND LABORATORY STATUS
OF WOMEN WITH ARTERIAL
HYPERTENSION, OBESITY, AND LEFT
VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION

T. A. Filonova, V. M. Savvo, Yu. V. Sorokolat

Т. А. Філонова, В. М. Савво, Ю. В. Сороколат

МАЛІ АНОМАЛІЇ СЕРЦЯ СЕРЕД ДІТЕЙ М.
ХАРКОВА: ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ І
ПОШИРЕННЯ

365

MINOR CARDIAC ABNORMALITIES IN
CHILDREN OF KHARKIV: PECULIARITIES OF
STRUCTURE AND DISTRIBUTION

**О. О. Потапов, О. П. Кмыта, О. О. Циндренко,
Н. О. Дмитренко, Є. В. Коломієць,
В. В. Похмура, М. П. Хавро, Т. В. Березний**

**O. O. Potapov, O. P. Kmyta, O. O. Tsyndrenko,
N. O. Dmytrenko, E. V. Kolomiets,
V. V. Pokhmura, M. P. Khavro, T. V. Bereznyi**

ЛОКАЛІЗАЦІЯ ТА ГІСТОЛОГІЧНА
СТРУКТУРА ПУХЛИН СПИННОГО МОЗКУ У
ХВОРИХ В СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ

372

LOCALIZATION AND HISTOLOGICAL
STRUCTURE OF SPINAL CORD TUMORS IN
PATIENTS IN SUMY REGION

**В. О. Ковальов, Є. В. Дяченко, В. Д. Малишев,
С. М. Рябцева, О. О. Коломієць, М. С. Линдін,
Р. А. Москаленко, А. С. Довбиш, А. М. Романюк**

**V. Kovalev, Y. Diachenko, V. Malyshev,
S. Rjabceva, O. Kolomiets, M. Lyndin,
R. Moskalenko, A. Dovbysh, A. Romaniuk**

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА
МОЖЛИВОСТЕЙ ПРОГРАМНИХ ПРОДУКТІВ
З ВІДКРИТИМ КОДОМ ДОСТУПУ ДЛЯ
РОЗРОБКИ АВТОМАТИЗОВАНОЇ ПРОГРАМИ
ДІАГНОСТИКИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

377

COMPARATIVE FEATURES OF OPEN
SOURCE SOFTWARE PRODUCTS FOR THE
DEVELOPMENT OF AN AUTOMATED
BREAST CANCER DIAGNOSTIC PROGRAM

ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

THEORETICAL & EXPERIMENTAL MEDICINE

**П. Ф. Миронов, В. І. Бугайов, О. О. Тимакова,
М. В. Погорєлов, А. С. Опанасюк**

ЦИТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ГНІЙНИХ РАН ПРИ
ЛІКУВАННІ НАНОЧАСТИНКАМИ СРІБЛА В
УМОВАХ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ КАВІТАЦІЇ

386

**P. F. Myronov, V. I. Bugaiov, O. O. Tymakova,
M. V. Pogorielov, A. S. Opanasyuk**

CYTOLOGICAL EXAMINATION
OF EXPERIMENTAL PURULENT WOUNDS
IN THE TREATMENT OF SILVER
NANOPARTICLES IN ULTRASOUND
CAVITATION

ВІТАЄМО З ЮВІЛЕЄМ!

ANNIVERSARY GREETINGS

ВИСОЦЬКОМУ ІГОРЮ ЮРІЙОВИЧУ –
70 РОКІВ

396

GREETINGS TO VYSOTSKYI IHOR
YURIYOVYCH ON HIS 70TH BIRTHDAY

Abstract

V. Lychko,
Sumy State University,
2, Rymaskogo-Korsakova st.,
40007 Sumy, Ukraine

**THE PERSPECTIVES OF CELLULAR THERAPY
IN REHABILITATION TREATMENT OF NEUROLOGICAL
PATIENTS (REVIEW OF LITERATURE WITH OWN
RESEARCH DATA)**

The article gathers and analyses modern data from foreign and regional authors regarding the latest achievements in cellular technologies that have prospects in rehabilitation of neurological patients. For the replacement of damaged brain tissue, technologies directed for differentiation of stem cells in neuronal and glial directions are extremely promising. Today, it is feasible to expect that in the near future this will enable the transplantation of cells to activate the processes of neuroplasticity in recovery period.

The data of own researches, which examined changes in structural and functional characteristics of brain tissue of rats with condition of experimental acute focal cerebral ischemia (AFCI) in dynamics of treatment cryopreserved cord blood serum (CCBS) was given for evaluation of its membrane protection, immune modulation and proangiogenic activity.

The study was conducted on 60 outbred white male Wistar rats weighing 200 ± 20 g. All animals were divided into 3 groups: 1st group (controls) – intact rats without trauma and treatment; 2nd group – animals after modelling AFCI without treatment; 3rd group – rats after modelling AFCI, which was administered CCBS.

The results of the study indicated the stimulating effect of the components of CCBS on restoration of ultrastructure of the damaged capillaries, increasing their density, as well as the formation of new capillaries. It was found that the average area of the perivascular spaces, which is an indicator of vasogenic edema in rats of group 2 is 45 times higher than that in group 1, while in rats in group 3 treated with CCBS, this figure was exceeded 37 times. The average area of pericellular spaces, indicating the degree of cytotoxic edema, in rats of group 2 on the 7th day after AFCI is almost 23 times higher than the results of group 1. This indicator in rats of group 3 was increased by 20 times compared with group 2. On the 7th day of the experiment in rats of group 2, the surface area of endothelial cells was significantly larger than in rats of groups 1 and 3 by 54.1% and 31.6% respectively.

Neurotrophic therapy is a very promising area of regenerative medicine, which requires further study in the use of growth factors.

Key words: angiogenesis, neuronal stem cells, cell therapy, repair.

Corresponding author: volodlychko@gmail.com

Резюме

В. С. Личко,
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007

ПЕРСПЕКТИВИ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ У ВІДНОВНОМУ ЛІКУВАННІ НЕВРОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ІЗ ДАНИМИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

В статті зібрані та проаналізовані сучасні дані іноземних і вітчизняних авторів, що стосуються новітніх розробок у сфері клітинних технологій, які мають перспективи в відновному лікуванні неврологічних хворих. Для заміщення пошкодженої мозкової тканини вкрай перспективними є технології по спрямованому диференціюванню стовбурових клітин у нейрональному та гліальному напрямках. На сьогодні обґрунтованими є сподівання, що в найближчому майбутньому це дасть змогу проводити трансплантацію клітин для активзації процесів нейропластичності у відновному періоді.

Наведено дані власних досліджень, у яких вивчалися зміни структурно-функціональних характеристик мозкової тканини щурів за умов експериментальної гострої фокальної церебральної ішемії (ГФЦІ) в динаміці лікування кріоконсервованою сироваткою кордової крові (КСКК) людини для оцінки її мембранопротекторних, імуномодуючих і проангіогенних властивостей.

Дослідження було проведене на 60 безпородних білих щурах-самцях лінії Wistar масою 200 ± 20 г. Усіх тварин було розділено на 3 групи: 1-ша (контроль) – інтактні щури без травматизації та лікування; 2-га – тварини після моделювання ГФЦІ без лікування; 3-тя – щури після моделювання ГФЦІ, яким вводили КСКК.

Результати дослідження продемонстрували стимулюючий вплив компонентів КСКК на відновлення ультраструктури пошкоджених капілярів, збільшення їх щільності, а також утворення нових капілярів. Було встановлено, що середня площа периваскулярних просторів, яка є показником вазогенного набряку в щурів групи 2 в 45 разів перевищувала таку в групі 1, в той час як у щурів групи 3, що отримували КСКК, даний показник був перевищений у 37 разів. Середня площа перичелюлярних просторів, що вказує на ступінь цитотоксичного набряку, в тварин групи 2 на 7-му добу після ГФЦІ майже в 23 рази перевищувала результати групи 1. Даний показник у щурів групи 3 був збільшений у 20 разів порівняно з групою 2. На 7-му добу експерименту у тварин групи 2 площа поверхні ендотеліоцитів була достовірно більшою ніж у щурів груп 1 і 3 на 54,1 та 31,6 % відповідно.

Нейротрофічна терапія є вкрай перспективним напрямком відновної медицини, що потребує подальшого вивчення в області використання ростових факторів.

Ключові слова: ангіогенез, нейрональні стовбурові клітини, клітинна терапія, репарація.

Автор, відповідальний за листування: volodlychko@gmail.com

Вступ

В останні десятиліття концепція відновлення мозкової тканини під час гострого та відновного періодів інфаркту головного мозку (ІГМ) дуже швидко перейшла від лабораторних розробок до впровадження в практичну роботу [1]. Проведе-

ний аналіз результатів даних досліджень у вітчизняній та іноземній літературі підтверджує, що застосування клітинної терапії призводить до досить істотної стимуляції процесів нейропластичності в зоні ураження [2].

Первинна мета всіх досліджень з використанням стовбурових клітин (СК), їх мікрооточення та численних нейротрофічних факторів полягала в поліпшенні функцій мозкової тканини і зменшенні ступеня її пошкодження під час гострої церебральної аноксії. Найбільш ймовірно, що ефективність клітинної терапії за даних умов пов'язана з паракринними та проангіогенними ефектами введених клітин і клітинних факторів [3].

На сьогодні триває активний пошук оптимального шляху введення прогеніторних клітин (ПК) і ростових факторів, дозування, відбір пацієнтів для застосування клітинних технологій, а також ідентифікація нових більш ефективних клітинних популяцій [4].

Вкрай перспективною вбачається розробка технологій по спрямованому диференціюванню СК і ПК в нейрональному та гліальному напрямках для подальшого заміщення пошкодженої тканини. Опосередкований непрямий ефект у відновленні нервової тканини пов'язують з нейропротективною й аксонрегенеруючою дією трансплантованих клітин [5].

Під час ембріогенезу СК проліферують, мігрують і формують організм. В нервовій системі вони визначаються завдяки здатності до самооновлення та тотіпотентності. Самовідновлення характеризується здатністю піддаватися асиметричному поділу, в результаті якого одна клітина залишається стовбуровою, причому без ознак «старіння», а інша – починає диференціюватися в одному з напрямків розвитку зародкових листків [6, 7].

СК довгий час можуть перебувати в стані «спокою». Диференціювання їх відбувається в напрямку тоті-плюри-мульти-уніпотентні клітини, що відповідає зменшенню диференційованого потенціалу клітин. Плюрипотентні клітини диференціюються в мультипотентні 3-х зародкових листків. Найбільш важливим у неврології є ектодермальний шар, з якого розвиваються основні структурні елементи нервової тканини [8, 9].

Після пошкодження, наприклад за умов гострої аноксії, включаються ендогенні процеси відновлення, які свідчать про те, що нервова тканина робить спроби до самостійної репарації. Шванівські клітини, що відповідають за мієлінізацію та регенерацію в периферичній нервовій системі, починають мігрувати в зону пошкодження, і забезпечувати процеси мієлінізації аксонів [10, 11].

Одночасно в нейронах збільшується експресія генів, що пов'язані з регенерацією. Відразу ж відбувається залповий викид проліферуючих дорослих СК і ПК. Але, ріст аксонів обмежений впливом деяких інгібіторів зростання, які знаходяться в олігодендроцитному мієліновому дебрисі та клітинах, що беруть участь у формуванні сполучної тканини [12].

СК і ПК, які щойно з'явилися, функціонально не можуть інтегруватися в пошкоджені нейронні зв'язки. Таким чином, сили ендогенних регенеративних впливів, які включаються відразу після пошкодження, не достатньо для відновлення втрачених функцій. Поліпшення функціонального результату може бути стимульоване за допомогою деяких нейропротективних заходів, які будуть обмежувати вторинні втрати нервової тканини і, таким чином, зменшувати ступінь неврологічного дефіциту. Як альтернатива, функціональне відновлення може бути активоване методами, що прискорюють ріст аксонів, і в результаті призводять до репарації пошкоджених або формуванню нових аксональних зв'язків, які в свою чергу залучаються до передачі сигналів, і сприяють відновленню функціональних властивостей [4, 5].

На сьогодні чітко доведено, що СК і нейрональні ПК можуть стати неоціненним компонентом в стратегії відновлення пошкодженої мозкової тканини. Вони можуть перетворюватися в нейрони, які вже в свою чергу будуть підтримувати анатомічне чи функціональне відновлення. Також зазначені клітини можуть секретувати численні ростові нейротрофічні фактори, які впливають на регенерацію аксонів. Потенціал СК і ПК у відновленні пошкодженої мозкової тканини зараз активно вивчається [13].

Ще одним вкрай важливим механізмом впливу є заміщення загиблих клітин. У відповідній комбінації ростових факторів («індукційний коктейль») ембріональні СК (ЕСК) можуть бути використані для отримання повноцінних нейронів і гліальних клітин [14]. Зазначена думка була підтверджена на лабораторних моделях, коли нейрони, що були отримані з ЕСК, виживали й інтегрувалися в мережі після введення в пошкоджений мозок білих щурів. Також було показано, що мієлінізовані аксони, отримані з мишачих ЕСК, приживалися у породі мієлінодефіцитних щурів [6].

Є й інші роботи, що підтверджують вірність зазначених вище припущень. Зокрема, у щурів із пошкодженим нормальним (без генетичних

дефектів) спинним мозком пересажені мишачі клітини, які були отримані з ЕСК, покращували функціональне відновлення [15].

Ті ж клітини виявлялися в пошкодженому спинному мозку в функціонуючому стані, що підтверджує гарні віддалені результати. Людські ЕСК можуть бути диференційовані в мультипотентні нервові попередники, моторні нейрони й олігодендроцитні ПК. Вже зараз сучасні технології дозволяють стимулювати диференціювання з ЕСК зрілих олігодендроцитів як *in vitro*, так і *in vivo*. Більш того, вони здатні мієлінізувати аксони після введення в спинний мозок у мієлін-дефіцитних мишей і щурів. Нейрональні ПК дуже часто агрегують в нейросфері [16].

Нещодавно було продемонстровано як при введенні їх у пошкоджений спинний мозок щурів спостерігається диференціювання їх в астроцити [17]. Ці результати говорять про необхідність розробки диференціального протоколу для введення клітин.

Генетично модифіковані фетальні нервові попередники активно експресують білок *poggin*, що є антагоністом кісткового морфогенетичного білка (BMP), і диференціюються переважно в нейрони й олігодендроцити. Введення таких клітин в пошкоджену мозкову тканину мишей достовірно призводить до стимуляції функціонального відновлення [18].

Людські нейрональні ПК, як правило, отримують з ембріонів на стадії бластоцисти, і потім в лабораторних умовах трансформують їх у функціональні нейрони та глію. Після введення в пошкоджений спинний мозок щурів людських нейрональних ПК, деякі з них були знайдені диференційованими в олігодендроцити. Більше того, дані знахідки супроводжувалися поліпшенням функціонального стану лабораторних тварин. Мезенхімальні СК, отримані з кісткового мозку, також можуть служити для терапевтичних цілей при відновленні пошкодженого мозку [19].

Стратегія нейропротекції в лікуванні пошкоджень мозкової тканини повинна стояти на перших позиціях по запобіганню збільшенню обсягу дефекту для того, щоб у подальшому мати оптимальний результат лікування. Доведено, що нейрональні ПК можуть захищати від ендотоксинів. Вони також секретують різноманітні молекули, що захищають клітини від механізмів апоптозу, які завжди посилюються різними екзо- й ендотоксинами. Таким чином, виходить, що введення зазначених клітин в пошкоджений

мозок насправді стимулює нейропротективні ефекти. Кістковомозкові стромальні клітини також показали посилення зазначених вище впливів під час введення в пошкоджений спинний мозок у дорослих щурів за рахунок виділення великої кількості ростових чинників [5, 20].

Прискорення регенерації аксонів також вносить значний внесок у відновлення функцій після пошкодження мозкової тканини. Здатність нейрональних ПК секретувати різні нейротрофічні фактори свідчить про те, що вони можуть прискорювати ріст пошкоджених аксонів. Дорослі нейрональні прогенітори мають властивість виділяти субстрати для кортикоспінальної регенерації аксонів після пошкодження. У клітин, що нагадують стовбурові, які були отримані з оболонки нюхового нерву, є здатність боронити аксони від розпізнавання факторами, що інгібують ріст. Це дозволяє аксонам вростати в зони де немає пригнічуючих факторів [21].

В даний час йде процес переходу лабораторних розробок у клініку. Сприяє цьому процесу той факт, що отримані з кісткового мозку хворого СК, тобто аутологічні, не мають етичних конфліктів на відміну від використання СК, що отримані від ембріона. Те саме стосується ростових факторів, які отримують з пуповинної крові плода [3, 22].

Потенціал ЕСК надзвичайно великий завдяки їх здатності диференціюватися більш ніж у 200 видів різних клітин і, за певних обставин, навіть у цілий організм. Отримані ЕСК не наражають на старіння, зберігаючи високу тіломеразну активність і нормальний клітинний сигнальний цикл, що і пояснює їх високу швидкість проліферації в культурі. Ці пластичні характеристики роблять ЕСК ідеальними для використання їх у відновному лікуванні в неврології [2, 23].

Альтернативою ЕСК можуть служити СК, що отримані з тканин відразу після народження. Але у даному випадку є велика кількість невирішених юридичних і етичних питань і, крім цього, дорослі СК є менш пластичними, ніж ЕСК, а швидкість і частота їх поділу в культурі набагато нижча порівняно з ЕСК. Також нещодавно було доведено, що їх диференційний потенціал зменшується в часі [9]. Ці параметри роблять їх можливим, але вкрай обмеженим альтернативним джерелом для ЕСК в лікуванні уражень нервової тканини.

З іншого боку дані клітини мають свої переваги – вони можуть бути трансплантовані без імуносупресії, і отримана культура в результаті

не матиме генетичних відхилень. При введенні дорослих СК, що були отримані від хворого, достовірно не розвивається імунне відторгнення. Також під час культивування у дорослих СК, як правило, не виникає генетичних відхилень, тобто вони мають високий ступінь геномної стабільності, і після введення не виявляють туморогенної активності [24].

Ну і, нарешті, є лише незначне коло морально-етичних питань щодо застосування дорослих СК тому, що вони відрізняються від самого хворого. Це і є вирішальним моментом у використанні дорослих СК, ніж ЕСК у відновленні центральної нервової системи [3].

Також вкрай перспективними можуть бути методи спрямованої тканинної регенерації та терапевтичного ангиогенезу, суть яких полягає в активації компенсаторних ресурсів пошкоджених клітин, тканин, судинної системи, стимуляції механізмів відновлення і регенерації, заміщення втрачених структур і функцій організму, органу або тканини. В рамках цієї технології пацієнт отримує ряд біологічно активних збалансованих речовин природного походження, що здатні впливати на різні сторони метаболізму цілісного організму [21, 25].

Враховуючи той факт, що в патогенезі ІГМ значну роль відіграють процеси нейронального пошкодження та мембрано-рецепторної дисфункції впливає необхідність включати в комплекс медикаментозної терапії такі лікарські засоби, які б могли гальмувати дані процеси.

Для лікування хворих на ІГМ нами був застосований препарат кріоконсервованої сироватки кордової крові (КСКК) людини «Кріоцелл-кріокорд», що містить цілий набір біологічно активних речовин (БАР) таких, як гемопоетини, фактори росту, адаптогени, репродуктивні імуномодулятори та вітаміни. Препарат був розроблений та виготовлений у ДП МНЦ кріобіології і кріомедицини НАН, МОЗ, АМН України (Харків, Україна).

Метою дослідження було вивчення змін структурно-функціональних характеристик мозкової тканини щурів за умов експериментальної гострої фокальної церебральної ішемії (ГФЦІ) в динаміці лікування КСКК для оцінки її мембранопротекторних, імуномодулюючих і проангіогенних властивостей.

Дослідження було проведене на 60 безпородних білих щурах-самцях лінії Wistar масою 200 ± 20 г. Експерименти проводилися відповідно до «Загальних принципів експериментів на

тваринах», схвалених V Національним конгресом з біоетики (м. Київ, 2013), погоджених з положенням «IV Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (ETS 123, Страсбург, 1986), і рекомендацій Комісії з питань дотримання біоетики під час проведення експериментальних і клінічних досліджень Медичного інституту Сумського державного університету.

Матеріали і методи дослідження. Моделювання ГФЦІ здійснювалося шляхом ін'єкції суспензії сульфату барію («Істок-Плюс», Україна) в стерильному 0,9 %-му фізіологічному розчині в пропорції 1:3 у праву сонну артерію через розріз м'яких тканин на шії в кількості 0,1-0,3 мл.

Усіх тварин було розділено на 3 групи: 1-ша (контроль) – інтактні щури без травматизації та лікування; 2-га – тварини після моделювання ГФЦІ без лікування; 3-тя – щури після моделювання ГФЦІ, яким вводили КСКК. Кожна група складалася з 20 тварин.

Препарат КСКК вводили внутрішньочеревно по 0,1 мл/кг. Розрахунок дози препарату проводили з урахуванням коефіцієнтів активності метаболізму. КСКК починали вводити протягом перших годин з моменту моделювання ГФЦІ і продовжували до 4-ї доби.

Матеріал для морфологічного дослідження забирався після введення розчину КСКК тваринам із моделлю ГФЦІ через 12, 24, 72 год та 7 діб після початку експерименту. Для електронно-мікроскопічного дослідження та світлової оптичної мікроскопії виділяли сенсо-моторну ділянку (СМД) кори головного мозку (поля Грa і Грp) за стереотаксичним атласом мозку дорослого щура.

Результати дослідження. В експерименті на щурах було показано, що в гострому періоді ГФЦІ порушення гемостазу структурно проявлялися на всіх рівнях мікросудинної мережі СМД кори головного мозку. Структурні зміни виявлялися в стінці мікросудин, перичитах, а також астроцитах. Мікроциркуляторне русло було блоковане агрегатами еритроцитів і тромбоцитів, що стимулювало адгезію їх до люмінальної поверхні ендотеліоцитів.

Під час гістологічного дослідження через 24 год після моделювання ГФЦІ в ішемізованій півкулі головного мозку щурів груп 2 і 3 на відміну від групи 1 в церебральних капілярах СМД кори місцями спостерігалися застійні явища у вигляді повнокрів'я або стазу. Також в них було

виявлено виразне набухання стінки церебральних капілярів. Простежувалися периваскулярний і перицелюлярний типи набряку.

Через 72 год і на 7-му добу з моменту моделювання ГФЦІ у щурів груп 2 і 3 в ішемізованій півкулі головного мозку також відзначалися

мікроциркуляторні та дистрофічні зміни, які були більш вираженими у тварин групи 2 у вигляді дилатації церебральних судин, дисконплексації та потовщення шарів судинної стінки, картини периваскулярного та перицелюлярного набряку (рис. 1).

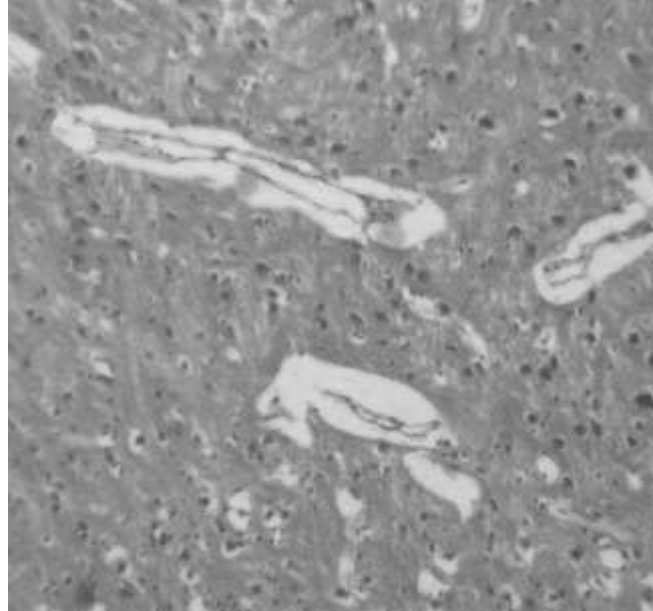


Рисунок 1 – Мікрофотографія капілярів шару III СМД кори головного мозку білого щура групи 2 на 4-ту добу після ГФЦІ. Забарвлення гематоксином і еозином

Під час електронно-мікроскопічного дослідження в тканині мозку тварин групи 2 через 4 доби після моделювання ГФЦІ порівняно з групою 1 звертала на себе увагу нерівномірність

товщини і складчастість поверхні ендотеліоцитів, ймовірно, за рахунок їх пошкодження та зниження тургору (рис. 2).

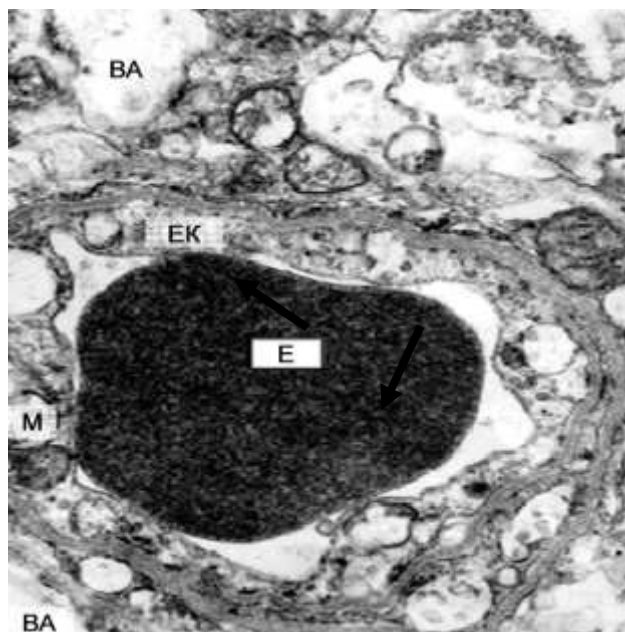


Рисунок 2 – Мікрофотографія церебрального капіляру шару III СМД кори головного мозку білого щура групи 2 на 4-ту добу після ГФЦІ. ЕК – ендотеліальні клітини, М – мітохондрії, ендодитозні пухирці (чорні стрілки), Е – еритроцит, ВА – периваскулярні відростки астроцитів

В ендотелії, що вистилав просвіт судин, визначалися мікрівирости й аркадоподібні елементи, які утворилися в результаті його локального відшарування (рис. 3).

Проведений морфометричний аналіз середніх значень площ периваскулярних і перичелюлярних просторів III шару СМД кори щурів на

7-му добу після моделювання ГФЦІ показав істотну різницю. Так середня площа периваскулярних просторів, яка є показником вазогенного набряку в щурів групи 2 в 45 разів перевищувала таку в групі 1, в той час як у щурів групи 3, що отримували КСКК, даний показник був перевищений у 37 разів.

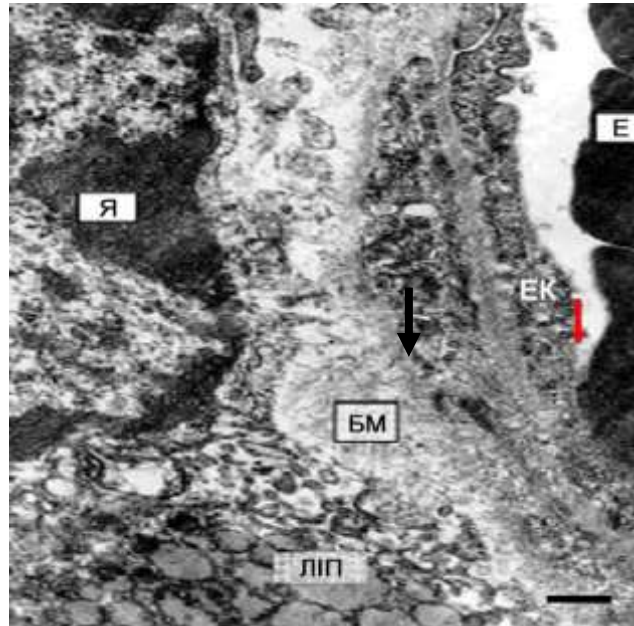
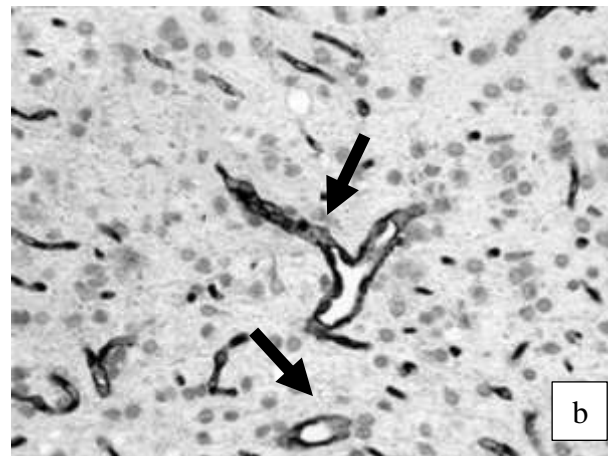
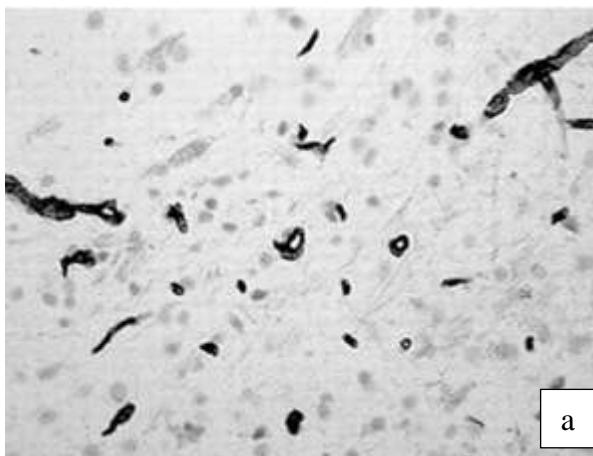


Рисунок 3 – Мікрофотографія церебрального капіляру шару III СМД кори головного мозку білого щура групи 2 на 4-ту добу після ГФЦІ. Адезія еритроцитів до поверхні ЕК (чорна стрілка); ЛП – ліпіди; Е – еритроцит; ЕК – ендотеліальна клітина; БМ – базальна мембрана; Я – ядро перицита

Середня площа перичелюлярних просторів, що вказує на ступінь цитотоксичного набряку, в тварин групи 2 на 7-му добу після ГФЦІ майже в 23 рази перевищувала результати групи 1. Даний показник у щурів групи 3 був збільшений у 20 разів порівняно з групою 2.

На 7-му добу експерименту у тварин групи 2 площа поверхні ендотеліоцитів становила $1483 \pm 26,48 \text{ мкм}^2$, що достовірно більше ніж у щурів груп 1 і 3 на 54,1 та 31,6 % відповідно.

На 7-му добу експерименту в групі 3 щурів спостерігалася тенденція до збільшення щільності церебральних капілярів в порівнянні з інтактними тваринами та тваринами групи 2. Тобто лікування тварин із модельованою ГФЦІ препаратом КСКК в деякій мірі стимулювало відновлення ультраструктури пошкоджених капілярів, збільшення їх щільності, а також утворення нових капілярів, що було підтверджено за допомогою оптичної мікроскопії (рис. 4).



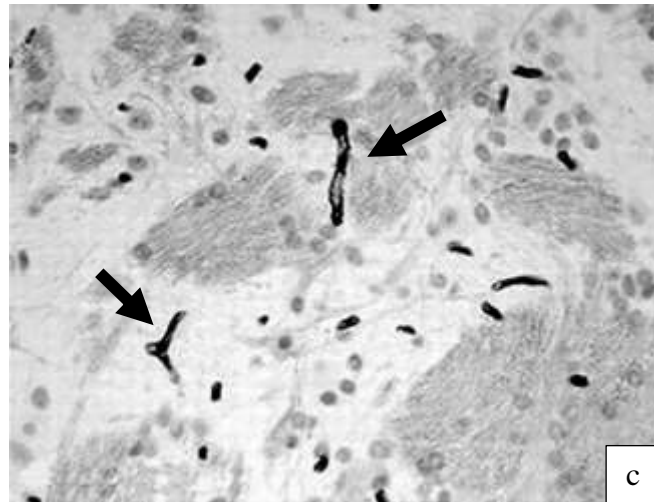


Рисунок 4 – Мікрофотографія III шару СМД кори головного мозку білого щура групи 2 на 7-му добу після ГФЦІ (а), групи 3 із включенням до схеми лікування КСКК (b) та контрольної групи 1 (c). Церебральні капіляри – чорна стрілка; забарвлення гематоксиліном і еозином

Обговорення результатів. Ми вважаємо, що виявлені в ході експерименту зміни є спеціальним адаптативно-приспосувальним механізмом під час ГФЦІ, що запускається одразу після припинення церебрального кровотоку. Гостра гіпоксія є вкрай потужним стимулятором компенсаторного нейро- й ангиогенезу, що значно впливає на можливості посилення нейропластичності мозкової тканини та визначає вихід захворювання.

Одним із можливих механізмів даних змін може бути активація репаративних процесів в

тканині мозку за участі ряду БАР, що містяться в складі КСКК, оскільки введення її приводить до значно більш активнішої стимуляції механізмів відновлення тканини мозку порівняно з контрольною групою тварин. Ймовірно, це відбувається за рахунок стимулюючого впливу на процеси нейро- та ангиогенезу в ході ГФЦІ таких речовин пептидної природи як фактори росту – специфічні трофічні регулюючі субстанції, що можуть стимулювати мітогенез, хемотаксис і диференціювання клітин.

Висновки

СК і синтезовані ними ростові чинники містять у собі колосальний потенціал для стимуляції репаративних можливостей нервової тканини. У той же час клітинна терапія в лікуванні пошкоджень зараз знаходиться тільки на самому початковому етапі свого розвитку і, звичайно, неможливо чисто гіпотетично і теоретично оці-

нити як негативні моменти у вигляді ускладнень, так і позитивні моменти у вигляді зцілень.

Проведені власні дослідження поглиблюють сучасні уявлення про терапевтичні можливості нейротрофічної терапії щодо відновлення пошкодженої мозкової тканини за умов гострої анексії, яка, як раніше вважалося, не здатна до регенерації.

Перспективи подальших досліджень

Клітинна терапія є вкрай перспективним і ще мало вивченим напрямком відновної медицини, тому потрібне продовження подальших досліджень в області використання СК і ростових факторів.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Личко Володимир Станіславович, Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007

References (список літератури)

1. Bang OY. [Stem cell therapy for stroke: lessons learned from recent successful randomized trials of interventional therapy for stroke]. *Precision and Future Medicine*. 2018;2(3):109–116. doi: 10.23838/pfm.2018.00058.
2. Chen LK, Qiu R, Xu Q. [Stem cell therapy for ischemic stroke]. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2014;14(1):976–982. doi: 10.1166/jnn.2014.8762.
3. Tang YH, Ma YY, Zhang ZJ et al. [Opportunities and challenges: stem cell-based therapy for the treatment of ischemic stroke]. *Cns Neuroscience & Therapeutics*. 2015;21(4):337–347. doi: 10.1111/cns.12386.
4. Vaturi M, Lev EI. [Acute stroke and attenuation in endothelial progenitor cells: cause or effect?]. *Israel Medical Association Journal*. 2019;21(2):120–131.
5. Bang OY, Kim EH, Cha JM et al. [Adult stem cell therapy for stroke: challenges and progress]. *Journal of Stroke*. 2016;18(3):256–266. doi: 10.5853/jos.2016.01263.
6. Harrison SE, Sozen B, Christodoulou N et al. [Assembly of embryonic and extraembryonic stem cells to mimic embryogenesis in vitro]. *Science*. 2017;356(6334): 1810–1824. doi: 10.1126/science.aal1810.
7. Medvinsky A, Livesey FJ. [On human development: lessons from stem cell systems]. *Development*. 2015;142(1):17–20. doi: 10.1242/dev.114868.
8. Rizzino A, Wuebben EL. [Sox2/Oct4: A delicately balanced partnership in pluripotent stem cells and embryogenesis]. *Biochimica Et Biophysica Acta- Gene Regulatory Mechanisms*. 2016;1859(6):780–791. doi: 10.1016/j.bbagr.2016.03.006.
9. Schatten H, Sun QY, Prather RS. [Mitochondrial differentiation in early embryo cells and pluripotent stem cells]. *Journal of Stroke*. 2014;14(2): 247–258.
10. Ding YQ, Li XY, Xia GN et al. [ProBDNF inhibits collective migration and chemotaxis of rat Schwann cells]. *Tissue & Cell*. 2016;48(5):503–510. doi: 10.1016/j.tice.2016.07.002.
11. Qian TM, Zhao LL, Wang J et al. [miR-148b-3p promotes migration of Schwann cells by targeting cullin-associated and neddylation-dissociated 1]. *Neural Regeneration Research*. 2016;11(6):1001–1005. doi: 10.4103/1673-5374.184504.
12. Wen L, Xu J, Zhan TX et al. [The occurrence of diffuse axonal injury in the brain: associated with the accumulation and clearance of myelin debris]. *Neural Regeneration Research*. 2014;9(21):1902–1906. doi: 10.4103/1673-5374.145358.
13. Ehrhart J, Sanberg PR, Garbuzova-Davis S. [Plasma derived from human umbilical cord blood: Potential cell-additive or cell-substitute therapeutic for neurodegenerative diseases]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018;22(12):6157–6166. doi: 10.1111/jcmm.13898.
14. Lin W, Hsuan YC, Lin MT et al. [Human umbilical cord mesenchymal stem cells preserve adult newborn neurons and reduce neurological injury after cerebral ischemia by reducing the number of hypertrophic microglia/macrophages]. *Cell Transplant*. 2017;26(11):1798–1810. doi: 10.1177/0963689717728936.
15. Neirinckx V, Rogister B, Franzen R et al. [Bone marrow stromal stem cells transplantation in mice with acute spinal cord injury]. *Animal Models for Stem Cell Therapy*. 2014;1213:257–264. doi: 10.1007/978-1-4939-1453-1_21.
16. Gioia U, Di Carlo V, Caramanica P et al. [Mir-23a and mir-125b regulate neural stem/progenitor cell proliferation by targeting Musashi 1]. *Rna Biology*. 2014;11(9):1105–1112. doi: 10.4161/rna.35508.
17. Schira J, Gasis M, Estrada V et al. [Significant clinical, neuropathological and behavioural recovery from acute spinal cord trauma by transplantation of a well-defined somatic stem cell from human umbilical cord blood]. *Brain*. 2012;135:431–446. doi: 10.1093/brain/awr222.
18. Kaneko K, Higuchi C, Naka N et al. [Expression of noggin, an antagonist of bone morphogenetic protein, in schwannoma: a possible mechanism]. *Oncology Letters*.

- 2014;8(1):111–116. doi: 10.3892/ol.2014.2138.
19. Hosseini SM, Farahmandnia M, Razi Z et al. [Combination cell therapy with mesenchymal stem cells and neural stem cells for brain stroke in rats]. *International Journal of Stem Cells*. 2015;8(1):99–105. doi: 10.15283/ijsc.2015.8.1.99.
20. Liu KM, Guo L, Zhou ZJ et al. [Mesenchymal stem cells transfer mitochondria into cerebral microvasculature and promote recovery from ischemic stroke]. *Microvascular Research*. 2019;123:74–80. doi: 10.1016/j.mvr.2019.01.001.
21. Peplow PV. [Growth factor- and cytokine-stimulated endothelial progenitor cells in post-ischemic cerebral neovascularization]. *Neural Regeneration Research*. 2014;9(15):1425–1429. doi: 10.4103/1673-5374.139457.
22. Bhasin A, Srivastava MVP, Bhatia R et al. [Functional connectivity after autologous bone marrow derived stem cell transplantation in stroke patients through diffusion tensor imaging]. *Cerebrovascular Diseases*. 2014;37:48–53.
23. Mir O, Savitz SI. [Stem cell therapy in stroke treatment: is it a viable option?]. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2013;13(2):119–121. doi: 10.1586/ern.12.164.
24. Boshuizen MCS, Steinberg GK. [Stem cell-based immunomodulation after stroke: effects on brain repair processes]. *Stroke*. 2018;49(6):1563–1570. doi: 10.1161/strokeaha.117.020465.
25. Teng H, Zhang ZG, Wang L et al. [Coupling of angiogenesis and neurogenesis in cultured endothelial cells and neural progenitor cells after stroke]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2008;28(4):764–771. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600573.

(received 17.11.2019, published online 29.12.2019)

(одержано 17.11.2019, опубліковано 29.12.2019)

Abstract

УДК 615.244+615.272]:616.36-003.826+616.61-036.12]-056.527

A. A. Antoniv,
*Higher Educational Establishment
of Ukraine "Bukovinian State Med-
ical University", 10 Teatralna
Square, Chernivtsi, 58002 Ukraine*

**ROLE OF FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF BLOOD
IN PATHOGENESIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER
DISEASE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE (ORIGINAL
RESEARCH)**

The aim of the research – to find out of changes fibrinolytic activity of blood in patients with non-alcoholic fatty liver on the background of obesity, depending on the presence of comorbid chronic kidney disease.

Material and methods of research: 444 patients were examined: 84 of them were with NAFLD and class I obesity (group 1), which contained 2 subgroups: 32 patients with non-alcoholic steatosis (NAS) and 52 patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH); 270 patients with NAFLD with comorbid class I obesity and CKD I–III stage (group 2), including 110 patients with NAS and 160 patients with NASH. The control group consisted of 90 patients with CKD of I–III stage with normal body weight (group 3). To determine the dependence of the NAFLD course on the form and stage of the CKD, the group of patients was randomized according to age, sex, degree of obesity, and activity of NASH.

Research results. The study of fibrinolytic activity of blood showed that total fibrinolytic activity (TFA) of blood plasma in patients of all groups was significantly lower than the control indexes: in patients with NAS – by 7.1%, patients with NAS with CKD – by 14.9%, patients with NASH – by 17.2%, patients with NASH with CKD – by 18.9%, patients with CKD – by 10.6% ($p < 0.05$) with the presence of a probable intergroup difference between groups with comorbidity and isolated course of CKD ($p < 0.05$). The suppression of TFA occurred through the decrease of EF: in patients with NAS the index is significantly lower than that in the controls by 1.2 times, in patients with NAS with CKD – by 1.4 times, in patients with NASH – by 1.7 times, in the group of patients with NASH and CKD – by 1.9 times, while in the group of patients with CKD, the suppression of EF was registered – 1.3 times ($p < 0.05$). At the same time, the NEF in patients of all groups increased in comparison with the AHP group: in patients with NAS – by 1.2 times, in patients with NAS with CKD – by 1.3 times, in patients with NASH – by 1.4 times, in the group of patients with NASH with CKD – 1.5 times, while in the group of patients with CKD the activation of NEF was registered 1.2 times ($p < 0.05$), with the presence of a probable difference between the groups with comorbidity and isolated course of CKD ($p < 0.05$).

Conclusion. Analysis of hemostasis and fibrinolysis indices in

examined patients with NASH, depending on the stage of CKD showed that with the growth of the CKD stage, the activity of the cohort increases, with the exception of the fibrinogen content (most likely due to coagulopathy consumption), the activity of the anti-coagulants decreases, the total and enzymatic activity of fibrinolysis is reduced, and non-enzymatic compensator increases. Thus, metabolic intoxication, oxidative stress, which accompany the flow of NAFLD with obesity and CKD, promote the activation of the kallikrein-kinin system, the formation of plasma and thrombin, with subsequent disturbance of equilibrium between them, the development of stasis, slag phenomenon, the formation of platelet and erythrocyte aggregates in blood circulation system. The consequence of significant activation of hemocoagulation against the suppression of total fibrinolytic activity (TFA) is the local clotting of blood in the arteries.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease, fibrinolytic activity.

Corresponding author: antonivalona@ukr.net

Резюме

А. А. Антонів,
ВДНЗ України «Буковинський
державний медичний університет»,
Театральна пл., 2,
м. Чернівці, Україна, 58002

РОЛЬ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ У ПАТОГЕНЕЗІ ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Мета роботи – з'ясувати зміни фібринолітичної активності крові у пацієнтів на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі ожиріння залежно від наявності коморбідного хронічного захворювання нирок.

Матеріал та методи дослідження: Обстежено 444 хворих: з яких 84 хворих на НАЖХП із ожирінням I ступеня (1 група), яка містила 2 підгрупи: 32 хворих на неалкогольний стеатоз (НАСП) та 52 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ); 270 хворих на НАЖХП із коморбідним ожирінням I ступеня та ХХН I–III стадії (2 група), у тому числі 110 хворих на НАСП та 160 хворих на НАСГ. Групу контролю склали 90 хворих на ХХН I–III стадії із нормальною масою тіла (3 група). Для визначення залежності перебігу НАЖХП від форми та стадії ХНН групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння, активністю НАСГ.

Результати дослідження. Дослідження фібринолітичної активності крові показало, що сумарна ферментативна активність (СФА) плазми крові у хворих усіх груп була вірогідно нижча від контрольних показників: у хворих на НАСП – на 7,1 %, хворих на НАСП із ХХН – на 14,9 %, хворих на НАСГ – на 17,2 %, хворих на НАСГ із ХХН – на 18,9 %, хворих на ХХН – на 10,6 % ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці між групами з коморбідністю та ізолюваним перебігом ХХН ($p < 0,05$). Гальмування СФА відбувались за рахунок зниження ФФА: у хворих на НАСП показник вірогідно нижчим за контрольні у 1,2 рази, у хворих на НАСП із ХХН – у 1,4 рази, у хворих на НАСГ – у 1,7 рази, у групі хворих на НАСГ із ХХН – у 1,9 рази, у той час як у групі хворих на ХХН було зареєстровано пригнічення ферментативної фібринолітичної активності (ФФА) – у 1,3 рази ($p < 0,05$). Водночас, неферментативна фібринолітична активність (НФА) у хворих усіх груп зростала у порівнянні з групою практично здорових осіб (ПЗО): відповідно у хворих на НАСП – у 1,2

рази, у хворих на НАСП із ХХН – у 1,3 рази, у хворих на НАСГ – у 1,4 рази, у групі хворих на НАСГ із ХХН – у 1,5 рази, у той час як у групі хворих на ХХН було зареєстрована активація НФА – у 1,2 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між групами з коморбідністю та ізольованим перебігом ХХН ($p < 0,05$).

Висновок. Аналіз показників гемостазу та фібринолізу у обстежених хворих на НАСГ залежно від стадії ХХН показав, що із зростанням стадії ХХН активність зсідання зростає, за виключенням вмісту фібриногену (найбільш ймовірно внаслідок коагулопатії споживання), активність чинників протизсідуючої системи зменшується, сумарна та ферментативна активність фібринолізу знижуються, а неферментативна компенсаторно зростає. Таким чином, метаболічна інтоксикація, оксидативний стрес, які супроводжують перебіг НАЖХП за умов ожиріння та ХХН, сприяють активації калікреїнокінінової системи, утворенню плазміну та тромбіну з подальшим порушенням рівноваги між ними, розвитку стазу, сладж-феномену, утворенням тромбоцитарних та еритроцитарних агрегатів у системі кровообігу. Наслідком значної активації гемокоагуляції на тлі пригнічення СФА є місцеве згортання крові в артеріях.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічна хвороба нирок, фібринолітична активність.

Автор, відповідальний за листування: antonivalona@ukr.net

Introduction

An important problem in internal medicine is the problem of the comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with obesity and chronic kidney disease (CKD), which has a significant overall medical and social significance [1, 2, 3]. The incidence of non-alcoholic fatty liver disease on the background of obesity increases every year and attracts the attention of clinicians [1, 2]. Non-alcoholic fatty liver disease is the most common non-alcoholic steatohepatitis. Pathogenesis development of NASH can be represented in several stages: fatty infiltration of the liver, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, injury mediated by TNF/endotoxin, aseptic inflammation, diffuse liver fibrosis, development of hepatic-cell disease. Insulin resistance syndrome ranks first among the causes of our development. NASH is most common in obesity (20–81%). According to the literature, the prevalence of NASH in the world is 10% (600 million people), including in Ukraine the incidence of steatohepatitis increased by 76.6% [1, 2, 3].

Chronic kidney disease (CHF) is an important problem in Ukraine and in the world today, and the incidence rate has increased by 17% in recent years [5, 6, 7]. The above mechanisms are important links in the pathogenesis of CKD and NASH mutual burden, especially if they occur on the background of

obesity, which confirm the results of our studies and the results obtained by other researchers.

The purpose of the study: to find out of changes fibrinolytic activity of blood in patients with non-alcoholic fatty liver on the background of obesity, depending on the presence of comorbid chronic kidney disease.

Material and methods. 444 patients were examined: of which 84 patients with class I obesity (group 1), which contained 2 subgroups: 32 patients with NAS and 52 patients with NASH; 270 patients with NAFLD with comorbid class I obesity and CKD I–III stage (group 2), including 110 patients with NAS and 160 patients with NASH. The control group consisted of 90 patients with CKD of I–III stage with normal body weight (group 3). To determine the dependence of the NAFLD course on the form and stage of the CKD, the group of patients was randomized according to age, sex, degree of obesity, and activity of NASH.

The diagnosis of NAFLD was established in accordance with the unified clinical protocol, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 from 06.11.2014 and recommendations of the European Association for the Study of Liver (EASL), the European Association for the Study of Obesity (EASO). Diagnosis of obesity was established on the basis of calculating the body mass index (BMI) by the

formula of Kettle: $BMI = \text{body weight (kg)}/\text{height}^2$ (m). Class I obesity was established on the basis of increase in BMI of 30–34.9 kg/m², class II – with BMI 35–39.9 kg/m², class III – BMI above 40 kg/m². Diagnosis and treatment of CKD were performed in accordance with the recommendations of the clinical guidelines of the State Institute "Institute of Nephrology, NAMS of Ukraine" (2012).

The total coagulation potential of blood (prothrombin time (PT)), plasma fibrinolytic activity, plasminogen potential activity (PPA), fibrinogen level in blood plasma, activity of antithrombin III (AT III), activity of XIII factor were studied using the sets of reagents of the company "Simko Ltd" (Lviv) according to the methods of N. Titsa. Using the reagents of the same company, we studied the state of enzymatic (EFS) and non-enzymatic fibrinolysis (NEF) in blood plasma. The principle of the method is as follows: azofibrin is incubated with a standard amount of plasminogen in the presence of fibrinolysis activators that are contained in blood plasma, thus plasmin is formed, which activity is estimated by the degree of coloring of the solution in alkaline medium in the presence of E-aminocaproic acid (EF) or without it (NEF). The difference between them determines the state of the

EFS. By the same method, but without the use of plasminogen and E-aminocaproic acid, the proteolytic activity of blood plasma was determined using azoalbumin, azocasein, azocol (Simko Ltd, Lviv), and the total activity of proteinases by M. Kunitz.

The statistical processing of the results of the study was carried out using parametric (t-criterion Student, Fisher's F-criterion) and non-parametric methods (Mann–Whitney U-criterion, Wilcoxon's T-criterion) of variation statistics. For statistic and graphical analysis of the obtained results we used software packages of Statistica for Windows version 10.0 Pro (Stat Soft inc., USA), Microsoft Excel 2013 (Microsoft, USA).

Results and discussion. Analysis of the results of the 2nd phase of the coagulation hemostasis showed that the PT was significantly lower in patients of all groups of observation (Table 1). The maximum decrease in the rate was observed in patients with NASH and CKD – 1.9 times compared with the indicator in the AHPs ($p < 0.05$) with the presence of intergroup difference; in patients with NASH without CKD, PT was 1.6 times lower than that in apparently healthy persons (AHPs) ($p < 0.05$).

Table 1 – Indicators of hemostasis and fibrinolysis in patients with non-alcoholic liver steatosis and steatohepatitis depending on comorbidity with CKD ($M \pm m$)

Indicators, units measurement	AHP, n=30	Groups of patients				
		NAS, n=32	NAS, CKD, n=110	NASH, n=52	NASH,CKD, n=160	CKD, n=90
PT, sec.	22.12±0.46	18.41±0.32*	15.73±0.23**	13.56±0.21***	11.38±0.25****/#	16.37±0.29****/##
Fibrinogen, g/l	3.81±0.12	3.38±0.15*	3.15±0.11*	2.69±0.17**	1.87±0.10****/#	4.35±0.09****/##
TT, sec	16.95±0.87	15.75±0.36	12.31±0.27**	11.84±0.23**	10.25±0.15****/#	13.27±0.20****/##
AT III, %	95.48±2.01	82.81±3.18*	78.33±3.21*	73.38±2.86*	67.27±2.24****	80.27±3.28**/##
Total fibrinolytic activity (TFA), E440/ml/hour	1.69±0.02	1.58±0.02*	1.47±0.01*	1.40±0.01***	1.37±0.004****/#	1.52±0.01****/##
Non-enzymatic fibrinolytic activity (NFA), E440/ml/hour	0.49±0.02	0.60±0.01*	0.63±0.003*	0.69±0.004***	0.75±0.01****/#	0.57±0.002****/##
Enzymatic fibrinolytic activity (EFA), E440/ml/hour	1.20±0.01	0.98±0.01*	0.84±0.01**	0.71±0.004***	0.62±0.01****/#	0.95±0.01****/##
Hageman-dependent fibrinolysis, min.	19.45±0.19	22.52±1.33*	30.21±1.18**	34.53±1.15**	37.31±1.28****	29.39±1.07**/##
XIII Factor, %	99.91±2.45	97.32±2.41	82.43±1.12*	70.82±1.13**	68.18±1.29****	80.25±2.34**/##
Potential plasminogen-activating activity, min.	15.23±0.27	18.31±0.21*	22.20±0.18**	26.38±0.13**	30.15±0.12****/#	24.01±0.11****/##

Notes:

* - the difference is probable compared to the indicator in the AHP ($p < 0.05$);

** - the difference is probable in comparison with the indicator in patients with NAS ($p < 0.05$);

*** - the difference is probable compared with the index in patients with NASH ($p < 0.05$);

- the difference is probable in comparison with the index in patients with NAS with CKD ($p < 0.05$);

- the difference is probable compared with the index in patients with NASH with CKD ($p < 0.05$).

In patients with NAS, less intensive changes were observed: PT in the group without comorbidity was 1.2 times lower ($P < 0.05$), in patients with NAS with CKD – 1.4 times lower ($p < 0.05$). In patients with isolated CKD, the decrease in PT was 1.4 times ($p < 0.05$) (Table 1). The study of the 3rd phase of coagulation hemostasis suggested that in patients the content of blood fibrinogen was reduced: in patients with NASH and NASH with CKD – respectively, by 1.4 and 2.0 times ($p < 0.05$) against growth by 1.2 times in patients with isolated CKD ($p < 0.05$); in patients with NAS – the decrease was 12.7% and 17.1% ($p < 0.05$), the indicator was significantly different in comparison with the intergroup aspect ($p < 0.05$). Reducing the fibrinogen content in the blood of patients with NAFLD with CKD and obesity suggests a lack of synthesis of Factor I of coagulation in the liver and/or activation of the hemostasis system in response to inflammation, the development of hypercoagulation, the formation of microthrombus and the addition of a certain amount of fibrinogen in this process. Registration of low content of fibrinogen in patients with obesity is indicative of the development of coagulopathy of consumption, that is, the use of fibrinogen in the processes of intravascular blood coagulation with the simultaneous exhaustion of the circulating pool of this factor. At the same time, the increase in the fibrinogen content in patients with CKD without comorbid pathology indicates activation of blood clotting due to chronic inflammation.

Changes in the activity of AT III (Table 1) indicate an insufficiency of the anticoagulation potential of the blood. In particular, the inhibition of AT III activity in all groups of comparison with the maximum inhibition of patients with NASH with CKD was determined 1.4 times ($p < 0.05$) versus a decrease of 1.3 times in patients with NASH (Table 1). In the groups of patients with NAS and NAS with CKD, a moderate difference was not established. It should also be noted that in patients with CKD without comorbid conditions, the activity of AT III was significantly reduced by 1.2 times ($p < 0.05$).

The study of fibrinolytic activity of blood showed that TFA of blood plasma in patients of all groups was significantly lower than the control indexes: in patients with NAS – by 7.1%, patients with NAS with CKD – by 14.9%, patients with NASH – by 17.2%, patients with NASH with CKD – by 18.9%, patients with CKD – by 10.6%

($p < 0.05$) with the presence of a probable intergroup difference between groups with comorbidity and isolated course of CKD ($p < 0.05$). The suppression of TFA occurred through the decrease of EFA: in patients with NAS the index was significantly lower than that in the controls by 1.2 times, in patients with NAS with CKD – by 1.4 times, in patients with NASH – by 1.7 times, in the group of patients with NASH and CKD – by 1.9 times, while in the group of patients with CKD, the suppression of EFA was registered – 1.3 times ($p < 0.05$). At the same time, the NFA in patients of all groups increased in comparison with the AHP group: in patients with NAS, by 1.2 times, in patients with NAS with CKD – by 1.3 times, in patients with NASH – by 1.4 times, in the group of patients with NASH with CKD – 1.5 times, while in the group of patients with CKD the activation of NFA was registered 1.2 times ($p < 0.05$), with the presence of a probable difference between the groups with comorbidity and isolated course of CKD ($p < 0.05$). That is, in patients with NASH with CKD NFA acquired compensatory maximum intensity ($p < 0.05$). At the same time, there was a probable decrease in the activity of Hageman-dependent fibrinolysis: respectively, in patients with NAS – 1.2 times, in patients with NAS and CKD – 1.6 times, in patients with NASH – 1.8 times, in the group patients with NASH with CKD – 1.9 times, while in the group of patients with CKD decrease in Hageman-dependent fibrinolysis activity was 1.5 times ($p < 0.05$) with the probable difference between groups with comorbidity and isolated flow of CKD ($p < 0.05$). The activity of the fibrin stabilizing factor in patients with NASH and NASH with CKD decreased respectively by 1.4 and 1.5 times ($p < 0.05$), indicating a violation of the postcoagulation phase of blood coagulation. In groups of patients with NAS changes were unlikely, and in patients with NAS with CKD and isolated CKD – reduction was 1.2 times ($p < 0.05$) (Table 1).

Patients with CKD had a probable reduction in PPA: in patients with NAS – 1.2 times, patients with NAS with CKD – 1.5 times, patients with NASH – 1.7 times, patients with NASH with CKD – by 2.0 times, in the group with CKD without comorbidity – the decrease was 1.6 times ($p < 0.05$) with the presence of a probable difference between the groups with comorbidity and the isolated course of CKD ($p < 0.05$) (Table 1).

Analysis of hemostasis and fibrinolysis indices in examined patients with NASH depending on the stage of CKD showed that with the growth of the CKD stage, the activity of the cohort increases, with the exception of the fibrinogen content (most likely due to consumption coagulopathy), the activity of the anti-coagulation factors decreases, the total and enzymatic activity of fibrinolysis is reduced, and non-enzymatic compensator increases. Thus, metabolic intoxication, oxidative stress, which accompany the flow of NAFLD with obesity and CKD, promote the activation of the kallikrein-kinin system, the formation of plasma and thrombin, with subsequent disturbance of equilibrium between them, the development of stasis, slag phenomenon, the formation of platelet and erythrocytic aggregates in blood circulation system. The consequence of significant activation

of hemocoagulation against the suppression of TFA is the local clotting of blood in the arteries. The function of Hageman-dependent fibrinolysis is the regular deprivation of the circulatory system from fibrin clots formed under conditions of inflammation. The results of our study indicate a decrease in the rate of enzymatic, Hageman-dependent fibrinolysis, which causes the compensatory activation of NEF. Slowdown of blood circulation in the liver and kidneys due to the formation of microthrombi in the microcirculatory system promotes progression of hypoxia, formation of reactive oxygen species (ROS) and free radicals with subsequent damage to cellular membranes of hepatocytes, cytolysis, reduction of glomerular filtration rate (GFR) and closure of the "vicious" circle of the progression pathogenesis of NAFLD and CKD.

Conclusions

The role of chronic inflammation in CKD in the formation of hemostasis disorders and in the pathogenesis of progression of NASH on the background of obesity, which in general can be characterized as hypercoagulation syndrome due to

significant inhibition of anti-coagulation factors and fibrinolytic systems and activation of plasma coagulation factors (fibrinogen) due to chronic inflammation.

Prospects for future research

The prospect of further scientific research in this direction is the development of a method for

correction of hemostasis and fibrinolysis indices in patients with NAFLD depending on the stage of CKD.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів/Information about the authors

Антонів Альона Андріївна, канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002 (antonivalona@ukr.net, +380992321861)

References (список літератури)

- Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Acriticalappraisal. J. Hepatol.* 2013;58:1007-109.
- Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews.* 2010; 11(6): 430-445.
- Chang Y, Ryu S, Sung E, et al. [Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men.] *Metabolism.* 2008. 57: 569–576.
- Machado MV, Gonçalves S, Carepa F, et al. [Impaired renal function in morbid obesity patients with nonalcoholic fatty liver disease.] *Liver Int.* 2012. Feb; 32(2): 241-248.
- Marcuccilli M, Choncho M. [NAFLD and Chronic Kidney Disease]. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Apr; 17(4): 562.
- Musso G, Cassader M, Cohny S, et al. [Fatty Liver and Chronic Kidney Disease: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities.] *Diabetes Care.* 2016. Oct; 39(10): 1830-1845.

7. Papademetriou M, Athyros VG, Geladari E, et al. [The Co-Existence of NASH and Chronic Kidney Disease Boosts Cardiovascular Risk: Are there any Common Therapeutic Options?] *Current Vascular Pharmacology*, 2017;15:1-15.

8. KDIGO 2012[Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.] *Kidney International Supplement* 2013;3:1–150.

(received 25.06.2019, published online 29.12.2019)

(одержано 25.06.2019, опубліковано 29.12.2019)

Abstract

V. Psarova,

*Department of Internal Medicine of
Sumy State University, Sumy,
Ukraine*

DEPENDENCE OF THE ACTIVITY OF THE SYSTEM OF OXIDATIVE STRESS – ANTIOXIDANT PROTECTION ON INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND OBESITY

Relevance. The activation of free radical oxidative processes and the development of oxidative stress is one of the most important pathogenetic mechanisms of cardiovascular diseases. Active forms of oxygen can change cellular infiltration of vessels and endothelial function, having an impact on a functional condition of the adhesive molecules intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1. Under condition of insulin resistance (IR), the balance in the system of oxidative stress – antioxidant protection is disturbed, the result of which is insufficient resistance to the damaging effect of the LPO products.

The aim of the study was to assess the dependence of the activity of the system of oxidative stress – antioxidant protection on insulin resistance (IR) in patients with comorbidity of arterial hypertension and obesity.

We examined 200 patients with hypertension and class I–II obesity. The patients were divided into two groups depending on IR: the first group included 80 patients without IR and the second group – 120 patients with IR.

As the result of the study, it was established that the presence of IR affects the activity of the system of oxidative stress – antioxidant protection in comorbidity of hypertension and obesity. In the presence of IR, patients with hypertension and concomitant obesity have significantly higher levels of indicators of the system of oxidative stress (malondialdehyde (MDA) and diene conjugates (DC)) compared with patients without IR. In patients with comorbidity of hypertension and obesity, HOMA-IR directly correlated with the indicators of the oxidative stress system (MDA and DC) and inversely correlated with the indicator of total antioxidant protection. In hypertensive patients with obesity and no IR, an increase in HOMA-IR was associated with a decrease in total antioxidant protection, and in patients with IR, an increase in HOMA-IR was associated with an increase in MDA and DC, as well as a decrease in total antioxidant protection.

Keywords: insulin resistance, oxidative stress, antioxidant protection, hypertension, obesity.

Corresponding author: valentinapsareva27@gmail.com

Резюме

В. Г. Псарьова,
*кафедра внутрішньої медицини
післядипломної освіти Сумського
державного університету,
м. Суми, Україна*

ЗАЛЕЖНІСТЬ АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ – АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ВІД НАЯВНОСТІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ОЖИРІННЯМ

Мета роботи полягала в оцінюванні залежності активності системи оксидативного стресу – антиоксидантного захисту від наявності інсулінорезистентності (ІР) у пацієнтів із коморбідністю артеріальної гіпертензії та ожиріння.

Обстежено 200 пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) та ожирінням I–II ступенів. Пацієнти були поділені на дві групи залежно від наявності у них ІР: до першої групи ввійшло 80 пацієнтів без ІР, до другої – 120 пацієнтів з ІР.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що наявність ІР впливає на активність системи оксидативного стресу – антиоксидантного захисту при коморбідності ГХ та ожиріння. За наявності ІР пацієнти з ГХ і супутнім ожирінням мають достовірно вищі рівні показників системи оксидативного стресу (малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК)) порівняно з пацієнтами без ІР. У пацієнтів із коморбідністю ГХ та ожиріння НОМА-ІР прямо корелює з показниками системи оксидативного стресу (МДА і ДК) і зворотно корелює з показником загального антиоксидантного захисту. У гіпертензивних пацієнтів з ожирінням в умовах відсутності ІР збільшення НОМА-ІР асоціюється зі зниженням загального антиоксидантного захисту, а в пацієнтів з ІР – зі збільшенням МДА і ДК, а також зниженням загального антиоксидантного захисту.

Ключові слова: інсулінорезистентність, оксидативний стрес, антиоксидантний захист, гіпертонічна хвороба, ожиріння.

Автор, відповідальний за листування: valentinapsareva27@gmail.com

Introduction

The results of recent studies have shown that the activation of free radical oxidative processes and the development of oxidative stress is one of the most important pathogenetic mechanisms of cardiovascular diseases [1, 3, 5, 14]. Increased production of free radicals contributes to the development of endothelial dysfunction (ED) with a violation of the ratio of the influence of vasoactive substances and factors with a predominance of vasoconstrictor effects [2, 8, 12, 13]. The activity of free radical oxidative processes is estimated by the content of lipid peroxidation products (LPO) – diene conjugates (DC), malondialdehyde (MDA) and Schiff bases in blood serum. The effectiveness of antioxidant protection is evaluated by changes in the activity of superoxide dismutase, which binds reactive oxygen species with formation of hydrogen peroxide, glutathione peroxidase, which reduces lipid hydroperoxides, glutathione reductase, which restores glutathione by oxidation of NADPH, catalase, which destructs peroxide into lipid

hydroperoxides, as well as by the overall antioxidant activity [1, 4, 5, 9].

In general, LPO is a process in which oxidants, such as free radicals, attack lipids, primarily polyunsaturated fatty acids (PUFA), as a result of which hydrogen is cleaved from carbon, and released oxygen forms peroxide radicals and hydroperoxides. The main substrates for LPO are PUFA. In general, LPO consists of three stages: initiation, propagation and termination resulting in the formation of a wide range of oxidation products. In healthy individuals, the activity of the LPO system is opposed by the system of antioxidant protection, but in insulin-resistant (IR) states, the balance in the system of oxidative stress – antioxidant protection is disturbed, the result of which is insufficient resistance to the damaging effect of the LPO products [3, 4, 6, 9].

It has been established that IR and ED are closely associated conditions, since IR is considered an independent risk factor for dyslipidemia, systemic inflammation, and oxidative

stress, and ED is the link between IR and cardiovascular disease [7, 8, 11, 15-17].

At the same time, hypotheses regarding the primacy of the origin and relationships of IR and ED are quite contradictory, which leads to further study of these states.

Thus, the **aim of the study** was to assess the dependence of the activity of the system of oxidative stress – antioxidant protection from the presence of IR in patients with comorbidity AH and obesity.

Clinical characteristics of patients and research methods. 200 patients with essential hypertension (EH) and class I–II obesity, who gave informed written consent to participate in the study and met the inclusion criteria, were examined. Patients were divided into two groups depending on IR presence: the first group included 80 patients without IR, the second – 120 patients with IR.

Criteria for inclusion in the study: stage II, grade 2 EH; class I obesity (BMI – 30–34.9 kg/m²), class II obesity (BMI – 35–39.9 kg/m²), abdominal obesity (according to IDF criteria, 2005): waist circumference > 94 cm for men and > 80 cm for women; chronic heart failure (CHF) I – II functional classes (FC); preserved ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV); normal glomerular filtration rate (GFR), normokreatininaemia, absence of proteinuria (only microalbuminuria is allowed); age of patients – 45-55 years.

Criteria for exclusion from the study: the presence of comorbidities in patients with EH (acute coronary syndrome, post-infarction cardiosclerosis, severe rhythm and conduction disorders, rheumatic heart disease, systemic connective tissue diseases, oncological diseases, symptomatic arterial hypertension (AH), thyroid diseases, acute inflammatory processes); stage III, grade 3 EH; class III obesity; type 1 and type 2 diabetes; III–IV FC CHF; moderately reduced and reduced LV EF; reduced GFR, the presence of proteinuria; age of patients less than 45 and more than 55 years; refusal of patients to participate in the study.

IR was calculated using the HOMA model:

$$\text{HOMA-IR} = \text{blood glucose (mmol/l)} \times \text{blood insulin } (\mu\text{AU/l}) / 22.5.$$

HOMA-IR value 2.77 and greater was considered as IR presence.

The concentration of insulin in the blood serum was determined using "Insulin ELISA" ("DRG

Diagnostics", Germany) sets using solid-phase radioimmunological analysis.

The condition of the prooxidant system was assessed by the levels of molecular products of LPO – DC and MDA, and the condition of the antioxidant protection system – by the overall antioxidant activity (during spectrophotometry).

The results were processed by methods of variation statistics using the "STATISTICA" software. The data are presented as $M \pm \sigma$, where M is the average value; σ is the standard deviation. During the significance analysis of the differences between the two groups in the severity of the index, expressed by a number, the Student's t-test was used. To estimate the degree of connectivity or synchronicity in the changes of indicators, the R – coefficient of linear correlation (Pearson product-moment correlation) was calculated.

Results and discussion

The results of the study showed that the activity of the system of oxidative stress in hypertensive patients with obesity in the presence of IR was more pronounced than in patients without IR (Table 1). Thus, patients with IR had significantly ($p = 0.000$) higher levels of DC (33.444 ± 3.142 nmol/ml) than patients with EH without IR (29.591 ± 2.094 nmol/ml). Similar differences were observed in MDA levels: (36.924 ± 2.860) nmol/ml with IR and (33.729 ± 3.447) nmol/ml without IR, which significantly ($p = 0.000$) distinguished the groups from each other. The established features are a confirmation of the important role of IR in the occurrence and progression of endothelial dysfunction. Thus, in the presence of IR endothelial dysfunction occurs long before the appearance of obvious disorders of carbohydrate metabolism. Considering the results and the presence of conflicting hypotheses of the relationship of IR and ED, IR can be considered, on the one hand, as a factor in the development of endothelial dysfunction, and on the other – as a consequence [1, 3, 5, 10].

As for the indicator of activity of the antioxidant protection system (total antioxidant protection), during the study there was no significant difference in its levels in the presence and absence of IR ($p = 0.149$). It can be assumed that these features are associated with the fact that the system of oxidative stress is more sensitive to IR than the system of antioxidant protection.

Table 1 – Indicators of the system of oxidative stress – antioxidant protection in patients in the presence and absence of IR

Indicators	Patients with EH and obesity, n = 200		
	IR absent, n = 80	IR present, n = 120	p
MDA, nmol/ml	33.729 ± 3.447	36.924 ± 2.860	0.000
DC, nmol/ml	29.591 ± 2.094	33.444 ± 3.142	0.000
Total antioxidant protection, mmol/l	1.068 ± 0.068	1.054 ± 0.064	0.149

The next stage of the study was to assess the degree of coherence and synchronicity in the changes of indicators by conducting a correlation analysis with the calculation of the coefficient of linear correlation (r) (Pearson product-moment correlation).

As a result of the correlation analysis in patients with comorbidity EH and obesity, the relationship of indicators of the system of oxidative stress – antioxidant protection and HOMA-IR was established (Table 2–4).

Table 2 – Correlation analysis of indicators of the system of oxidative stress – antioxidant protection with HOMA-IR in the General group of patients with EH and obesity

Indicators	Patients with EH and obesity, n = 200	
	r	p
MDA	0.457	0.000
DC	0.608	0.000
Total antioxidant protection	-0.250	0.000

In particular, it was found that in the General group of patients with EH and concomitant obesity (without division into groups based on the absence of IR) indicators of oxidative stress system (MDA and DC) had direct correlations with HOMA-IR

($r = 0.457$, $p = 0.000$ and $r = 0.608$, $p = 0.000$, respectively), the indicator of total antioxidant protection had inverse correlations with HOMA-IR ($r = -0.250$, $p = 0.000$) (Table 2).

Table 3 – Correlation analysis of indicators of the system of oxidative stress – antioxidant protection with HOMA-IR in the group of patients without IR

Indicators	Patients with EH and obesity, n = 80	
	r	p
MDA	0.042	0.710
DC	0.006	0.961
Total antioxidant protection	-0.409	0.000

The division of patients into groups according to IR showed that the presence of IR affects the association of HOMA-IR with indicators of the system of oxidative stress – antioxidant protection.

In patients without IR, HOMA-IR was associated with a decrease in overall antioxidant protection, which was confirmed by the presence of an inverse correlation ($r = 0.409$, $p = 0.000$) (Table 3).

Table 4 – Correlation analysis of indicators of the system of oxidative stress – antioxidant protection with HOMA-IR in the group of patients with IR

Indicators	Patients with EH and obesity, n = 120	
	r	p
MDA	0.219	0.016
DC	0.353	0.000
Total antioxidant protection	-0.314	0.000

It should be noted that in the presence of IR increase of HOMA-IR was also accompanied by a decrease in the activity of the total antioxidant protection, as evidenced by the inverse correlation with HOMA-IR ($r = -0.314$, $p = 0.000$) (Table 4). However, in patients with comorbidity EH and

obesity in the presence of IR, the increase of HOMA-IR was associated with an increase in oxidative stress system indicators (MDA and DC), which was confirmed by the presence of their direct correlations with HOMA-IR ($r = 0.219$, $p = 0.016$ and $r = 0.353$, $p = 0.000$, respectively).

Conclusions

The presence of IR affects the activity of the system of oxidative stress – antioxidant protection in comorbidity EH and obesity.

In the presence of IR, patients with EH and concomitant obesity have significantly higher levels of the oxidative stress system indicators (MDA and DC) compared to patients without IR.

In patients with comorbidity EH and obesity HOMA-IR directly correlates with oxidative stress

system indicators (MDA and DC) and inversely correlates with the indicator of total antioxidant protection.

In hypertensive patients with obesity in the absence of IR, increased HOMA-IR is associated with reduced total antioxidant protection and in patients with IR – with an increase of MDA and DC, as well as a decline in overall antioxidant protection.

Prospects for further research

Prospects for further research are to assess the effect of IR on haemodynamic and metabolic parameters of patients with EH and concomitant obesity.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

This work is a part of the research work of the Department of Phthysiology, Pulmonology and Family Medicine of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education "Cell-molecular and

neurohumoral mechanisms of target organs remodeling, their interrelations and correction in patients with combined pathology", state registration number 0117U006894.

Information about the authors

Psarova Valentyna, CMs, Associate Professor at the Department of Internal Medicine of Sumy State University, Sumy, Ukraine

Псарьова Валентина Григорівна, канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти Сумського державного університету, м. Суми, Україна

References (список літератури)

1. Amirkhizi F, Siassi F, Minaie S. Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women. *ARYA Atheroscler. J.* 2007;2:189–192.
2. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur. Heart J.* 2014;35(17):1101–1111.
3. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *J.A. Int. J. Mol. Sci.* 2011;12:3117–3132.
4. Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circulation.* 2006;70:1437–1442.
5. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Investig.* 2004;114:1752–1761.
6. Ichihara K, Mogi M, Shibata R. Inflammation and Vascular Remodeling. *Int. J. Vasc. Med.* 2012;2012.ID 596796.
7. Saad MF, Rewers M, Selby J. Insulin resistance and hypertension. The Insulin Resistance Atherosclerosis study. *Hypertension.* 2004;43(6):1324–1331.
8. Chen Z, Vigueira PA, Chambers KT. Insulin resistance and metabolic derangements in obese mice are ameliorated

- by a novel peroxisome proliferator-activated receptor γ -sparing thiazolidinedione. *J. Biol. Chem.* 2012;287(28):23537–23548.
9. Khan N, Naz L, Yasmeen G. Obesity: An independent risk factor systemic oxidative stress. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2006;19:P. 62–69.
 10. Lteif A, Vaishnava P, Baron AD. Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans *Diabetes.* 2007;56:728–734.
 11. Aroor AR, McKarns S, Demarco VG. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism.* 2013;62(11):1543–1552.
 12. Deussen A, Ohanyan V, Jannasch A. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012;52(4):794–801.
 13. Ertelt A, Barton A-K, Schmitz RR, Gehlen H. Metabolic syndrome: is equine disease comparable to what we know in humans? *Endocr. Connect.* 2014;3(3):R81–R93.
 14. Shimamoto K, Miura T. Metabolic syndrome. *Nippon Rinso.* 2009;67(4):771–776.
 15. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology.* 2007;132:2169–2180.
 16. Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP. Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. *J. Physiol.* 2012;590(Pt 24):6297–6305.
 17. Xu H, Barnes GT, Yang Q. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Investig.* 2003;112:1821–1830.

(received 25.06.2019, published online 29.12.2019)

(одержано 25.06.2019, опубліковано 29.12.2019)

Abstract

N. O. Gevkaluk,
V. R. Machogan,
*I. Horbachevsky Ternopil State
Medical University,
1 Voli sq., 46001 Ternopil, Ukraine*

**CHARACTERISTICS OF KEY FACTORS AFFECTING
THE QUALITY OF FIXATION AND DURABILITY OF
THE FUNCTIONING OF ARTIFICIAL CROWNS**

Introduction. Odontopreparation is an integral step in orthopedic dental treatment with non-removable orthopedic constructions. Correctly performed this stage in the treatment of artificial crowns is a guarantee of the quality of orthopedic treatment. Ensuring a stable geometry of the stump, a ledge of sufficient width on the abutment and the absence of defects on its surface, the clarity of the preparation margin and the correct ratio with marginal periodontal tissues are the most significant criteria for the quality of the intervention. In addition, the quality of the odontopreparation of the orthopedic profile is influenced by the clarity of adherence to the selected algorithm of preparation and the properties of the rotary tool used. The available literature data indicate numerous deviations in the practice of dentistry from the recommended methodology of odontopreparation, which can be explained by the relatively high frequency of complications of treatment with non-removable orthopedic structures.

The purpose of the article is to analyze the key factors affecting the quality of fixation and the durability of the functioning of artificial crowns, based on an assessment of the basic principles of odontopreparation for this type of orthopedic structures and the reaction of periodontal tissues based on an analytical review of the literature.

Materials and methods. The article presents the data of the literature review on the main factors that are of great importance as the fixation and durability of the functioning of artificial crowns on the stumps of dissected teeth while observing step-by-step odontopreparation algorithms with provision of proper functional and desired aesthetic requirements without negative influence on the condition of the tissue.

Conclusion. Based on the analysis of literary sources, it was concluded that the key factors affecting the quality of the formation of the tooth stump to be prosthetized, subject to step-by-step odontoperational algorithms with the creation of conditions for high-quality fixation and durability of the functioning of the artificial crown, ensuring the proper functional and desired aesthetic requirements without negative impact periodontal tissues can significantly reduce the manifestation of unwanted complications, and as a result to increase the effectiveness of prosthetics with artificial crowns.

Key words: artificial crown, prosthesis, stump, retention, stability, boundary fit, periodontal.

Corresponding author: gevkaluk@tdmu.edu.ua

Резюме**Н. О. Гевкалюк,
В. Р. Мачоган,***Кафедра дитячої стоматології
Тернопільського національного
медичного університету
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ
України, майдан Волі, 1, м. Тер-
нопіль, 46001***ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЮЧОВИХ ФАКТОРІВ, ЩО
ВПЛИВАЮТЬ НА ЯКІСТЬ ФІКСАЦІЇ ТА ДОВГОВІЧНІСТЬ
ФУНКЦІОНУВАННЯ ШТУЧНИХ КОРОНОК**

Одонтопрепарування є невід'ємним етапом при ортопедичному стоматологічному лікуванні незнімними ортопедичними конструкціями. Коректно проведений даний етап при лікуванні штучним коронками є запорукою якості ортопедичного лікування. Забезпечення стабільної геометрії кукси, уступу достатньої ширини, відсутність дефектів на поверхні кукси, чіткість межі препарування та коректне співвідношення з тканинами маргінального пародонту є найбільш суттєвими критеріями якості проведеного втручання. Крім того, на якість одонтопрепарування ортопедичного профілю впливають чіткість дотримання обраного алгоритму препарування і властивості використовуваного ротаційного інструменту. Наявні літературні дані свідчать про численні відхилення в практичній стоматології від рекомендованої методології одонтопрепарування, чим можна пояснити відносно високу частоту ускладнень лікування незнімними ортопедичними конструкціями.

Мета статті полягає у аналізі ключових факторів, що впливають на якість фіксації та довговічність функціонування штучних коронок, виходячи з оцінки основних принципів одонтопрепарування під даний вид ортопедичних конструкцій та реакції тканин пародонта на основі аналітичного огляду літератури.

У статті представлені дані огляду літератури щодо основних факторів, котрі мають вагоме значення в якості фіксації та довговічності функціонування штучних коронок на куксах препарованих зубів при дотриманні покровових алгоритмів одонтопрепарування із забезпеченням належних функціональних та бажаних естетичних вимог без негативного впливу на стан тканин маргінального пародонта.

На підставі аналізу літературних джерел було зроблено висновок, що ключові фактори, які впливають на якість формування кукси зуба, який підлягає протезуванню, при дотриманні покровових алгоритмів одонтопрепарування із створенням умов для якісної фіксації та довговічності функціонування штучної коронки із забезпеченням належних функціональних та бажаних естетичних вимог без негативного впливу на стан тканин маргінального пародонта дають змогу значно знизити прояв небажаних ускладнень, та як наслідок підвищити ефективність протезування штучними коронками.

Ключові слова: штучна коронка, протезування зубів, кукса, ретенція, стійкість, крайове прилягання, пародонт.

Автор, відповідальний за листування: gevkaljuk@tdmu.edu.ua

Вступ

Одонтопрепарування є невід'ємним етапом при ортопедичному стоматологічному лікуванні незнімними ортопедичними конструкціями. Коректно проведений даний етап при лікуванні штучним коронками є запорукою якості ортопедичного лікування. Забезпечення стабільної геометрії кукси, уступу достатньої ширини на опорному зубі і, відсутність дефектів на її пове-

рхні, чіткість межі препарування та коректне співвідношення з тканинами маргінального пародонту є найбільш суттєвими критеріями якості проведеного втручання. Крім того, на якість одонтопрепарування ортопедичного профілю впливають чіткість дотримання обраного алгоритму препарування і властивості використовуваного ротаційного інструменту. Наявні літературні дані свідчать про численні відхилення в

практичній стоматології від рекомендованої методології одонтопрепарування, чим можна пояснити відносно високу частоту ускладнень лікування незнімними ортопедичними конструкціями [1, 5, 15, 21].

Мета. Аналіз ключових факторів, що впливають на якість фіксації та довговічність функціонування штучних коронок, виходячи з оцінки основних принципів одонтопрепарування під даний вид ортопедичних конструкцій та реакції тканин пародонта на основі аналітичного огляду літератури.

Виклад основного матеріалу. При препаруванні зубів під штучні коронки з метою відновлення втрачених функцій, доцільно дотримуватися основних принципів, що полягають в максимально можливому збереженні тканин зуба, забезпеченні достатньої ретенції і стійкості конструкції, досягненні оптимального крайового прилягання, збереженні здорового стану тканин пародонта.

Іноді доводиться відмовлятися від дотримання одного з принципів на користь іншого. Наприклад, здорові тканини зуба в певних випадках зішліфовують в більшому об'ємі з метою створення кукси, що характеризується кращою ретенцією. У деяких випадках надмірне зішліфовування інтактних тканин проводять з метою створення достатнього простору для шару облицювання ортопедичної конструкції, необхідного для забезпечення бажаного косметичного результату, а також для досягнення щільного крайового прилягання конструкції. Прийняття рішення про відмову або дотримання будь-якого з перерахованих принципів базується на ретельному аналізі вимог, що пред'являються до реставрації в конкретних клінічних випадках.

Препарування кукси зуба доцільно розділити на три етапи, які впливають на подальшу міцність реставрації: препарування оклюзійної поверхні зуба, препарування осьових поверхонь зуба, створення ретенційних і армуючих проточок [14, 16, 17, 25].

З оклюзійної поверхні необхідно видалити такий об'єм тканин, щоб достатня товщина ортопедичної конструкції могла протистояти деформуючому навантаженню та бути стійкою до стирання. Наприклад, керамічне облицювання металокерамічної коронки вимагає додаткового зішліфовування кукси на 0,5 мм в порівнянні із суцільнолітою коронкою.

Препарування оклюзійної поверхні має не тільки відповідати формі остаточної коронки

препарованого зуба, але і враховувати морфологічні особливості оклюзійної поверхні антагоніста. Для зниження внутрішньої напруги в куксі зуба необхідно заокруглити всі кути і уникати створення глибоких проточок на оклюзійній поверхні, зберігаючи анатомічний рельєф з похилими горбками. Необхідно створити широкий скіс в ділянці функціональних горбків жувальних зубів, щоб забезпечити їх міцність. Такий скіс також згладжує перехід осьової поверхні в оклюзійну, в області якої концентрується функціональне навантаження. При відсутності скосу функціональних горбків стінка реставрації стиснується на межі переходу оклюзійної поверхні в осьову [13, 22, 27].

Для отримання щільного крайового прилягання, кукса зуба повинна мати достатню конусність. На осьових стінках кукси не повинно бути піднутрень або нерівностей, які можуть перешкодити повній посадці ортопедичної конструкції. Грубе препарування поверхні кукси в ділянці межі препарування (уступа) перешкоджає щільному крайовому прилягання, тому всі скоси і зрізи повинні бути добре відполіровані, для чого рекомендується використовувати мінімально абразивні інструменти [18].

Формування уступу визначається викладеними вище принципами, однак в першу чергу необхідно забезпечити здоровий стан пародонту в ділянці ортопедичної конструкції. До недавнього часу пріясенний край реставрації традиційно розташовували нижче рівня ясен. Такий підхід ґрунтувався на помилковому уявленні про те, що зуб в ділянці зубоясенної борозни більш стійкий до карієсу. У 1891 р G.V. Black писав: «Карієс не виникає в області ... країв реставрації, оскільки вони закриті здоровими яснами». В результаті з'явилися рекомендації щодо незначного занурення краю реставрації апікально відносно краю ясен до середини глибини зубоясенної борозни. В окремих випадках край реставрації радили занурювати до рівня епітеліального прикріплення. Однак, було звернуто увагу на зв'язок між під'ясенним розташуванням межі реставрації і виникненням гінгівіту або пародонтиту. У своєму дослідженні Lagato виявив ознаки гінгівіту в області 83% штучних коронок (з 219) з під'ясенним розташуванням країв і тільки у 21% (з 327) реставрацій, краї яких знаходилися на рівні ясенного краю або над ним. В подальшому було встановлено, що зубоясенні кишені в ділянці реставрацій з під'ясенним розташуванням країв були в серед-

ньому на 0,7 мм глибше, ніж в ділянці інтактних зубів. Lang виявив збільшення кількості грамнегативних бактерій в зубоясенній борозні в ділянці ортопедичних конструкцій з під'ясенним розташуванням країв, що свідчить про порушення балансу в даній біосистемі. Richter і Ueno не виявили різниці в реакції ясен на під'ясенне або над'ясенне розташування країв ортопедичних конструкцій і зробили висновок про те, що щільне припасування і адекватне полірування країв важливіше, ніж їх локалізація. Проте автори рекомендували розмішувати край реставрації над яснами. Koth повідомляє про відсутність зв'язку між локалізацією країв реставрації і станом здоров'я ясен в групі пацієнтів, які ретельно дотримуються гігієни порожнини рота і регулярно відвідують стоматолога [7, 10, 19].

Наведені дані не спростовують очевидної залежності ступеня запалення ясен від розташування країв ортопедичної конструкції, а лише демонструють, що локалізація сама по собі є не настільки важливою в тих випадках, коли стоматолог встановлює точно припасовану ортопедичну конструкцію пацієнту, який ретельно дотримується гігієни порожнини рота.

Необхідно пам'ятати про значні труднощі в роботі при під'ясенному розташуванні країв ортопедичної конструкції. У такому випадку навіть досвідчений стоматолог може випадково не помітити мікропростір між маргінальним краєм коронки та уступом. Проте, часто зустрічаються випадки, коли не вдається уникнути під'ясенного розташування країв реставрацій. Scholer встановив, що занурювати край ортопедичної конструкції в зубоясенну борозну доводиться більш ніж в половині клінічних випадків. Неминучим показанням для під'ясенного розміщення меж реставрації є наявність каріозного процесу в приясенній ділянці, за умови раніше встановленої ортопедичної конструкції з під'ясенним розташуванням краю, ретенція зуба, косметичні покази, перелом зуба апікальніше рівня ясен, підвищена чутливість шийок зубів [2, 11, 26].

Геометрична форма кукси є найважливішим з факторів, що залежать від лікаря-стоматолога, адже саме завдяки їй забезпечується ефективність фіксації ортопедичної конструкції. Особливості препарування визначають співвідношення площин кукси і штучної коронки щодо направлення функціонального навантаження, що, в свою чергу, впливає на його характер (на розрив, зсув або компресію) стосовно шару ма-

теріалу для фіксації. Всі цементи для фіксації найкраще протистоять компресійному навантаженню, гірше навантаженню на зсув і найгірше – на розрив [6].

Ретенцію і стійкість реставрації можна підвищити за допомогою препарування зуба таким чином, щоб при впливі змішаних сил на зуб вони надавали напрямок дії на компресію і зсув в області максимальної площі контакту між зубом і реставрацією. На практиці, ретенція і стійкість реставрації настільки тісно пов'язані між собою, що відмінності між ними не завжди очевидні. Ретенція – це здатність протистояти зміщенню реставрації по траєкторії її шляху введення. Стійкість – це здатність протистояти зміщенню реставрації силами, спрямованими в апікальному, косому і горизонтальному напрямках [3, 8].

Під час проведення препарування стоматолог може вплинути на параметри, від яких залежить ступінь ретенції: конусність кукси, загальна площа цементного шару, що піддається навантаженню, текстура поверхні кукси.

Здатність шару цементу протистояти різним навантаженням в значній мірі залежить від напрямку дії сили по відношенню до фіксованих ним поверхонь. Чим більш паралельними є протилежні стінки, тим вищою є ретенція. Дане твердження було експериментально підтверджене Jorgensen, який встановив, що ступінь ретенції обернено пропорційна конусності кукси. Теоретично максимальною ретенцією володіє кукса з паралельними стінками. Однак, на практиці, щоб уникнути утворення піднурень і забезпечення повної посадки реставрації під час цементування, стінки кукси повинні мати певну конусність, що є оптимальною в межах від 2 до 6,5°.

Важливим моментом для забезпечення ретенції штучної коронки при дії сил, спрямованих вздовж шляху введення, є загальна площа цементної плівки, що піддається навантаженню на зміщення. При паралельному розташуванні протилежних стінок штучну коронку неможливо вивести з ложа в будь-якому напрямку без подолання міцності плівки цементу [20].

Для створення максимальної площі цементної плівки, що піддається навантаженню на зміщення, необхідно препарувати зуб таким чином, щоб забезпечити для реставрації єдиний шлях введення. Надлишкова конусність препарування передбачає наявність декількох траєкторій виведення ортопедичної конструкції. Ретенцію в такому випадку можна покращити за

рахунок створення додаткових паралельних шляху введення заглиблень на поверхні кукси. Такі додаткові елементи підсилюють ретенцію не лише за рахунок збільшення загальної площі цементної плівки, але і за рахунок того, що більша поверхня додаткових елементів піддається тільки навантаженню на зміщення. Висота кукси та її діаметр також мають важливе значення, оскільки чим більший діаметр кукси зуба, тим більша площа контактуючих поверхонь і вищою є ретенційна здатність в порівнянні з куксою такої ж висоти, проте меншого діаметру [23].

Стійкість ортопедичної конструкції залежить від здатності препарованої поверхні протистояти зміщенню під дією сил, спрямованих апікально, косо або горизонтально. Порушення цілісності цементної плівки через нещільну посадку або зміщення ортопедичної конструкції при фіксації збільшує ймовірність несприятливого результату протезування внаслідок збільшення крайової проникності, вимивання цементу і розвитку вторинного карієсу. Запобігання боковому зміщенню і ротації досягається за рахунок створення кукси належної форми. Чим ближче до прямого кут між стінкою препарованого зуба і вектором сили, тим міцнішим є зв'язок ортопедичної конструкції з куксою, оскільки цемент в такому випадку піддається дії сил компресії, і відрив реставрації менш вірогідний, ніж при дії навантаження на зміщення [9].

В умовах порожнини рота можливі також навантаження, що призводять до обертання реставрації навколо вертикальної осі. При впливі на коронку ексцентрично спрямованого горизон-

тального навантаження виникає обертальний момент в горизонтальній площині. При впливі обертального навантаження на штучну коронку, фіксовану на куксі циліндричної форми, існує ймовірність розцементування без будь-якого компресійного впливу на цемент. Додаткові ретенційні елементи у вигляді проточок збільшують стійкість реставрації за рахунок обмеження ротації навколо вертикальної осі [4].

Перед початком препарування зуба необхідно вирішити питання про шляхи введення реставрації. Ідеальний шлях введення повинен забезпечити повну посадку реставрації без надмірного зішліфовування інтактних тканин зуба або пошкодження сусідніх зубів. Для забезпечення правильної анатомічної і достатньо міцної ортопедичної конструкції шлях введення зазвичай повинен співпадати з поздовжньою віссю зуба. Однак при нахилі зуба стає неможливим ввести коронку паралельно його поздовжній осі через перешкоди з боку проксимальних поверхонь поряд розташованих зубів. В такому випадку траєкторія введення реставрації повинна бути перпендикулярною оклюзійній площині.

Кукса зуба не повинна мати піднутрень для попередження неповного накладання ортопедичної конструкції на протезне ложе. Для оцінки конусності кукси необхідно її візуально оцінити монокулярним зором з відстані близько 30 см, що дозволяє одночасно оцінити всі осьові стінки, препаровані з нахилом. При використанні бінокулярного зору існує ризик допустити помилку і не помітити піднутрення зворотної конусності до 8° [12, 24].

належних функціональних та бажаних естетичних вимог без негативного впливу на стан тканин маргінального пародонта. Дотримання описаних принципів та послідовність дій лікаря дають змогу значно знизити прояв небажаних ускладнень, та як наслідок підвищити ефективність протезування штучними коронками.

Висновки

На основі аналізу літературних джерел акцентовано увагу на ключових факторах, що впливають на якість формування кукси зуба, що підлягає протезуванню, дотриманні покровових алгоритмів одонтоперарування із створенням умов для якісної фіксації та довговічності функціонування штучної коронки із забезпеченням

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Гевкалюк Наталія Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри дитячої стоматології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, майдан Волі, 1, 46001, e-mail: gevkalyuk@tdmu.edu.ua

Мачоган Володимир Романович, кандидат медичних наук, доцент кафедри стоматології ННІ ПО Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, майдан Воли, 1, 46001, e-mail: machogan@tdmu.edu.ua.

References (список літератури)

1. Arutyunov SD, Lebedenko YYu. [Odontopreparation for orthopedic denture structures]. *M: Praktycheskaya medytsyna*; 2007. 80 с.
2. Homan MV, Mayboroda YuN, Zaborovets YA, Belaya EA. [Influence of non-removable prosthetic structures on the condition of the pulp and periodontal of the supporting teeth (literature review)]. *Kuban Scientific Medical Journal*. 2016; 6:151-6.
3. Motorkyna TV, Polyanskaya OH, Shemonaev VY. [Possible complications in the stages of using solid cast metal-ceramic structures. Methods of prevention and treatment]. *International Journal of Experimental Education*. 2011; 12:24-6.
4. Yanishen IV. [Reasons for quality decline and its prediction at the stages of clinical operation of fixed denture structures]. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2014; 2(4):345-9.
5. Markskors R. [Non-removable dental restorations]. *M.: Newdent News Agency Newdent*; 2007. 43 с.
6. Palyvoda II. [Influence of artificial crowns on the condition of the marginal periodontal of the supporting teeth]. *Ukrainian dental almanac*. 2011; 3:49-51.
7. Parkhomenko AN, Motorkyna TV, Shemonaev VY. [Investigation of the effect of different algorithms of tooth preparation under crowns on the outcome of orthopedic treatment]. *Bulletin of new medical technologies*. 2018; 3:15-21.
8. Ram HK, Shah RJ, Agrawal HS. Evaluation of three different tooth preparation techniques for metal ceramic crowns by comparing preparation depths: An in vitro study. *J Indian Prosthodont Soc*. 2015; 15(2):162-7.
9. Lesnykh NY. [Methods and principles of preparation of hard tissues of teeth in the clinic of orthopedic dentistry: a method. rivers. for dentists, students, interns and clinical residencies of dental faculties]. *Voronezh*; 2004. 31 с.
10. Al-Dwairi ZN, Bashatwa MM, Lynch E. Assessment of posterior teeth preparations for metal-ceramic crowns. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2015; 23(3):141-9.
11. Yoon SS, Cheong C, Preisser JJr, Jun S, Chang BM, Wright RF. Measurement of total occlusal convergence of 3 different tooth preparations in 4 different planes by dental students. *J Prosthet Dent*. 2014; 112(2):285-92.
12. Ramus' MO. [Clinical aspects of odontopreparation of hard teeth tissues under metal-ceramic structures]. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2010; 4:243-7.
13. Doroshenko OM, Doroshenko MV. [Estimation of the condition of the marginal periodontal depending on the method of preparation of the supporting teeth during the manufacture of fixed denture structures]. *Collection of scientific works of PL Shupyk NMAPE employees*. 2013; 22(3):42-8.
14. Zhulev EN, Habysheva-Khlustykova SYu. [Clinical radiological evaluation of teeth covered with artificial crowns in the long term after prosthetics]. *Kuban Scientific Medical Journal*. 2012; 1(130):48-53.
15. Saprionova ON, Kusevytskyi LYa. [Factors of injury of the gingival margin of the supporting teeth in the early stages of prosthetics by non-removable structures]. *Dentistry*. 2008; 2:80-2.
16. Bida VI, Palyvoda II, Pal'chykov AV, Pal'chykova HV, Osnach RH, Chornen'kyi IM. [Investigation of the effect of crowns on the status of marginal periodontal teeth]. *Collection of scientific works of PL Shupyk NMAPE employees*. 2015; 24(2):52-7.
17. Zhulev EN, Serov AB. [Influence of artificial crowns on the condition of the marginal periodontium]. *Dentistry*. 2010; 2:62-4.
18. Vadachkoria D, Vadachkoria O. Clinical protocols: preparation, impression and bonding of all-ceramic glass-based

- disilicate lithium crowns: review and case report. *Georgian Med News*. 2017; 265:94-8.
19. Dekalova AA, Ahkatseva RV, Khetahurov SK. [The study of the boundary permeability in the tooth-crown zone when fixing the crowns with different cements]. *An electronic scientific and educational journal "Health and Education in the 21st Century"*. 2010; 12(6):301-2.
20. Verstakov DV, Kolesova TV, Dyatlenko TA. [Clinical aspects of odontopreparation with low crown of the supporting tooth]. *Health and education in the 21st century*. 2012; 14(4):328-9.
21. Dyatlenko KA, Verstakov DV. [Analysis of odontopreparation for solid cast non-removable denture structures]. *Health and education in the 21st century*. 2012; 14(3):228-9.
22. Shyllynburh H. [Fundamentals of non-seminal prosthetics]. *Quintessence*; 2008. 557 с.
23. Ayad MF, Johnston WM, Rosenstiel SF. Influence of tooth preparation taper and cement type on recementation strength of complete metal crowns. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2009; 102(6):354-61.
24. Eroshyn VA, Boyko AV, Arutyunov SD, Perevezentseva AA, Apresyan SV. [Durability and durability of temporary fixed dentures]. *Russian Journal of Biomechanics*. 2013; 17(4(62)):106-15.
25. Vnukov YE, Harazha SN. [Influence of the design of metal-ceramic dentures on the condition of periodontal support teeth]. *Gazette of the Volgograd state university*. 2007; 3:70-3.
26. Zhulev EN, Teteryn AY, Epyfanov AS, Lebedev EH. [Long-term results of artificial crowns]. *Modern problems of science and education*. 2014; 5: Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14814>
27. Marghalani TY. Convergence angles of metal ceramic crowns prepared by dental students. *J Prosthet Dent*. 2014; 112(5):1250-6.

(received 22.11.2019, published online 29.12.2019)

(одержано 22.11.2019, опубліковано 29.12.2019)

Abstract

P. V. Ishchenko¹,
A. V. Borisenko²,
*Donetsk National Medical
University of the Ministry of Health
of Ukraine¹;
National Medical University
named after. O. O. Bogomolets²*

**ANALYSIS OF THE USE OF CLAIMED AND TRADITIONAL
SPLINTING ORTHOPEDIC STRUCTURES IN PATIENTS WITH
GENERALIZED PERIODONTITIS DURING STABILIZATION
STAGE WHO HAVE DENTITION DEFECT IN TERMS OF
BONE AREA DESTRUCTION FACTOR**

Introduction. Periodontal pathology accounts for many dental diseases, which encourages dentists and scientists to engage in this problem more actively. For the treatment of generalized periodontitis by the orthopedic component, we have proposed the claimed interdental splints, which were used in the orthopedic treatment of patients with this pathology in addition to the traditional ones. Defects in the lateral areas were recovered with the help of bridge structures.

Purpose. To find out which of the splints used in the study are more physiological for the provoked parodontium in their area of responsibility using the bone area destruction factor.

Materials and Methods. This clinical study was conducted in a group of 60 patients with generalized periodontitis in stabilization stage. Previously, they had undergone comprehensive treatment for generalized periodontitis. 30 subjects were included into the study group with periodontal condition in stabilization stage – the group with the declared tested splints. And the group with known traditional splints included 30 subjects.

Results. The study found that after 18 months, the bone area destruction indicator decreased in patients with dentition defects where splints and bridges were used in the control group as compared to the value 6 months after treatment, by an average of $7.0 \pm 1,1\%$, and it was only $2.9 \pm 0,1\%$ ($p < 0.001$) in the study group.

Conclusions. During the whole period of the study in the group with dentition defects, the dynamics of restraining the increase in bone destruction in the study group is more obvious as compared to the control group. This indicates the feasibility of applying the claimed structures in this group of patients. The improvement in the percentage ratio was $4.1 \pm 1,1\%$ in 18 months.

Keywords: generalized periodontitis in the stabilization stage, bone area destruction factor, dental splinting.

Corresponding author: ischenko-stom@ukr.net

Резюме

П. В. Іщенко¹,
А. В. Борисенко²,
Донецький Національний медичний університет МОЗ України¹;
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця²

АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАЯВЛЕНИХ І ТРАДИЦІЙНИХ ШИНУЮЧИХ ОРТОПЕДИЧНИХ КОНСТРУКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ В СТАДІЇ СТАБІЛІЗАЦІЇ З ДЕФЕКТОМ ЗУБНОГО РЯДУ ЗА ПОКАЗНИКОМ КОЕФІЦІЄНТА ДЕСТРУКЦІЇ ПЛОЩІ КІСТКИ

Актуальність. Патологія пародонту займає великий відсоток серед стоматологічних захворювань, що спонукає лікарів-стоматологів та науковців більш активно займатися даною проблемою. Ортопедичне втручання за допомогою шинуючих конструкцій у фронтальній частині дуже важливе при функціональному відновленні цілості зубного ряду у пацієнтів з дефектами зубного ряду у бічних ділянках з генералізованим пародонтитом у стадії стабілізації.

Нами для лікування генералізованого пародонтиту з боку ортопедичної складової запропоновані заявлені інтердентальні шини, які використовувались при ортопедичному лікуванні пацієнтів з даною патологією поряд з традиційними. Дефекти у бічних ділянках відновлювалися за допомогою мостоподібних конструкцій.

Мета. З'ясувати клінічно, які з використаних у дослідженні шин більш фізіологічні для спровокованого пародонту в зоні їх відповідальності за допомогою показника KDSB.

Матеріали та методи: Дане клінічне дослідження проведено на групі з 60 хворих генералізованим пародонтитом у стадії стабілізації. Попередньо їм було проведено комплексне лікування генералізованого пародонтиту. У досліджуваній групі зі станом пародонта в стадії стабілізації перебувало 30 людей – група із заявленими досліджуваними шинами. І група із шинами відомими традиційними – у кількості 30 людей у групі.

Результати: При проведенні дослідження встановлено, що через 18 місяців значення показника KDSB у хворих з дефектами зубного ряду де використовувались шини та мостоподібні протези в групі контролю, знизилася, в порівнянні зі значенням через 6 місяців після лікування, в середньому, на $7,0 \pm 1,1\%$, а в групі дослідження – лише на $2,9 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$).

Висновки: За весь період дослідження в групі з дефектами зубного ряду динаміка стримування збільшення деструкції кістки в досліджуваній групі більш очевидна в порівнянні з контрольною. Це говорить про доцільність застосування заявлених конструкцій у даній групі пацієнтів. Поліпшення у відсотковому співвідношенні склало за 18 місяців $4,1 \pm 1,1\%$.

Ключові слова: генералізований пародонтит у стадії стабілізації, показник KDSB, зубне шинування.

Автор, відповідальний за листування: ischenko-stom@ukr.net

Вступ

При ортопедичному лікуванні хворих на генералізований пародонтит у стадії стабілізації значне місце відводиться функціональному відновленню цілості зубного ряду й поверненню втраченої жувальної ефективності та якості

життя [1, 2, 3]. Відмічено, що певні конструкції відомих шин не повною мірою задовольняють спровоковану пародонтитом зубочелепну систему пацієнта [4]. Після ортопедичного лікування спостерігається значне погіршення параклінічних індексів порожнини рота та деструкція

кістки, простежується відновлення запалення тканин [5]. Враховуючи це, було запропоновано нову систему інтердентального шинування, що є «комфортним» для спровокованої кістки [6, 7].

Мета дослідження.

Виявити клінічний пріоритет запропонованих ортопедичних конструкцій (інтердентальних шин) у пацієнтів хворих на генералізований пародонтит у стадії стабілізації за допомогою показника коефіцієнта деструкції площі кістки.

Матеріали та методи.

Дане клінічне дослідження проведено на групі з 60 хворих генералізованим пародонтитом у стадії стабілізації, які мали дефекти зубного ряду у бічній ділянці. Попередньо їм було проведено комплексне лікування генералізованого пародонтита, цілісність зубного ряду через його бічні дефекти відновлювали мостоподібними протезами. За видом шинування фронтальних зубів хворі були розподілені на дві групи. У основній групі перебувало 30 пацієнтів, яким проводили шинування зубів із заявленими досліджуваними шинами [6, 7]. Ці шини відрізнялися тільки за способом їх фіксації. Контрольну групу склали 30 осіб, яким проводили шинування зубів загальновідомими традиційними шинами: ковпачковими, шиною Мамлока та коронковими.

Розподіл хворих за віком і діагнозом захворювання в обох групах було ідентичним і порівняним.

Таблиця 1 – Показники коефіцієнта деструкції площі кістки в групах дослідження, $M \pm m$

Група обстежених	Термін спостереження, міс			
	До лікування	6 місяців	12 місяців	18 місяців
Контрольна (n = 30)	–	0,812 ± 0,007	0,791 ± 0,012	0,756 ± 0,013
Основна (n = 30)	–	0,908 ± 0,007	0,898 ± 0,007	0,882 ± 0,007
Рівень значимості відмінності між групами, p	–	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*

Примітка: * – відмінність між групами є статистично значимою, $p < 0,05$

Як видно з таблиці, виявлена статистично значима відмінність ($p < 0,001$) середнього значення коефіцієнта KDSB через 6, 12 та 18 місяців після закінчення лікування хворих з дефектом зубного ряду контрольної і основної групи.

Причому в основній групі коефіцієнт KDSB вищий за контрольну, що свідчить про найменший деструктивний процес в кістковій тканині альвеолярного відростка при використанні авторських шинуючих конструкцій.

Звертає на себе увагу характер динамічних змін показника KDSB за весь час спостережен-

ня. Для визначення коефіцієнта деструкції площі кістки ми застосовували показник стабілізації процесу, ґрунтуючись на площі коренів зубів, які знаходяться в кістці. Робилося це наступним чином: склали площу всіх коренів зубів, що знаходяться у кістці, потім її ділили на кількість зубів у пацієнта. Отримане число фіксувалось. Таким чином ми отримали індекс деструкції. Потім через певний час отримували знов індекс деструкції з цього місця. Попередній індекс ділили на отриманий і таким чином визначали коефіцієнт деструкції [8]. Якщо при цьому цифра була близька до одиниці, то конструкція в зоні відповідальності вибрана правильно і отримана стабілізація патологічного процесу.

Зі статистичних методів у роботі застосовувались розрахунки довірчого інтервалу, середньої та її похибки. Статистичну значущість різниці між групами визначали за допомогою параметричного t-критерію за Стьюдентом. Також було використано дисперсійний аналіз у групах порівняння.

Результати досліджень та їх обговорення.

Проведений аналіз результатів у пацієнтів з дефектом зубного ряду у бічній ділянці з генералізованим пародонтитом у стадії стабілізації за показником коефіцієнта деструкції площі кістки (KDSB) поданий в таблиці.

Із збільшенням терміну після лікування значення коефіцієнта деструкції кістки поступово знижуються як в контрольній, так і в основній групі. Так, приріст деструкції кісткової тканини через 12 міс в контрольній групі склав 0,022 од, в основній – 0,01 од. Через 18 міс приріст деструкції в контрольній групі – 0,041, а в основній – 0,016 од.

Якщо враховувати той факт, що вищі значення коефіцієнта свідчать про стабілізацію руйнівних процесів в кістковій тканині, а нижчі про їх прогресування, то з позицій доказової

медицини в основній групі хворих відбувається уповільнення процесів остеодеструкції. Це підтверджує кращу динаміку збереження площі кістки при використанні заявлених ортопедичних конструкцій.

На рисунку наведена динаміка зміни коефіцієнту KDSB для хворих на генералізований пародонтит в стадії стабілізації з дефектами зу-

бного ряду в групах дослідження. Для виявлення лінійного тренда був використаний дисперсійний аналіз для повторних вимірів (використане логарифмічне перетворення), за допомогою якого виявлене зниження показників KDSB з часом у групі контролю ($p < 0,001$) і в основній групі дослідження ($p < 0,001$).

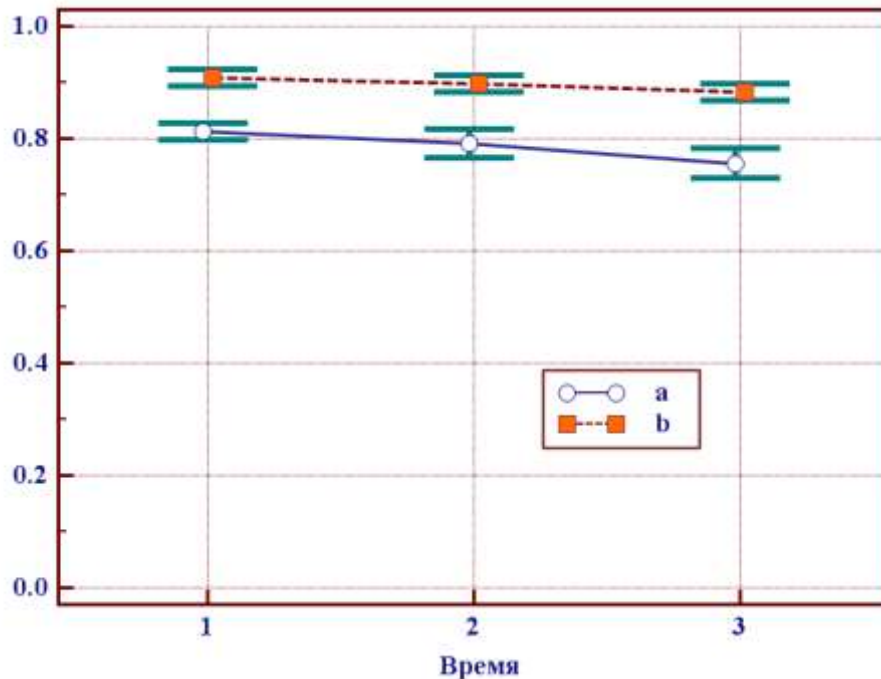


Рисунок 1 – Динаміка зміни KDSB для хворих з дефектом зубного ряду в контрольній групі (а) і основній (б). Наведено середні значення й 95% ДІ показників: 1 – через 6 місяців, 2 – через 12 місяців, 3 – через 18 місяців

Результати показали, що темпи інтенсивності зниження коефіцієнту і, відповідно, посилення деструкції кісткової тканини альвеолярного відростка також різняться між групами дослідження. Так, у хворих при лікуванні традицій-

ними ортопедичними конструкціями темпи інтенсивності руйнування кістки через 18 міс. склали $7,0 \pm 1,1$ % від похідного стану, а при лікуванні запропонованими конструкціями – $2,9 \pm 0,1$ % ($p < 0,001$).

Висновки

Результати проведених досліджень вказують, що у хворих на генералізований пародонтит в стадії стабілізації з дефектами зубних рядів у бічних ділянках застосування запропонованих шинуючих конструкцій для фронтальної групи зубів веде до

уповільнення деструктивних процесів в альвеолярному відростку щелеп. Це свідчить про клінічну перевагу ефективності авторських конструкцій перед традиційним шинуванням і доцільність їх використання в практичній стоматології.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References (список літератури)

1. Borysenko AV. *Zabolevaniya parodonta* [Periodontal Disease]. K.: Medytyna Publ., 2013. 456 p.
2. Hrudianov AY. *Zabolevaniya parodonta* [Periodontal Disease]. M.: MYA Publ, 2009. 336 p.

3. Danylevskiy NF, Borysenko AV. *Zabolevaniya parodonta* [Periodontal Disease]. K.: Zdorovia Publ., 2000. 462 p.
4. Kopeikyn VN. *Ortopedycheskoe lechenye zabolevaniy parodonta* [Orthopedic treatment of periodontal disease]. M.: Tryada-Kh Publ., 1998. 176 p.
5. Kovalevskiy AM. *Lechenye parodontyta* [Periodontitis treatment]. M.: MYA Publ., 2010. 160 p.
6. Ishchenko PV, Klomin VA, inventors. *Zubna shyn* [Tooth splint]. Ukrainian patent, no. 49996, 2010.
7. Ishchenko PV, Klomin VA, Havrylov OYe, inventors. *Zubna shyna* [Tooth splint]. Ukrainian patent, no. 49999, 2010.
8. Yshchenko PV. [destruction bone area ratio as indicator of process stabilization and general periodontitis]. *Pytannia eksperymentalnoi ta klinichnoi medytsyny*. 2013;17(1):301-303.

(received 05.11.2019, published online 29.12.2019)

(одержано 05.11.2019, опубліковано 29.12.2019)

Abstract

A. M. Loboda,
O. I. Smiyan,
S. V. Popov,
V. O. Petrashenko,
D. A. Loboda,

*Sumy State University, 2,
Rymaskogo-Korsakova st., Sumy,
Ukraine, 40007*

PECULIARITIES OF ELECTROLYTIC BALANCE IN THE BLOOD OF NEWBORNS WITH KIDNEY DAMAGE DUE TO ASPHYXIA

Introduction. The study of the concentration of main electrolytes in serum of blood and erythrocytes in neonates with impaired renal function due to asphyxia is important, because it allows determining violations of their content and balance, tactics of infusion and diuretic therapy. The purpose of the work is explore the features of the content and balance of electrolytes (sodium, potassium, calcium, magnesium) in serum and red blood cells of newborns with disturbance kidney function due to asphyxia.

Materials and methods. The study involved 200 term infants with signs of disturbance kidney function: 100 children who have suffered severe asphyxia, 100 children – with moderate asphyxia. Comparison group consisted of 20 infants without asphyxia at birth. The content of electrolytes determined by emission photometry, also expected ratios in pairs Na/K and Ca/Mg and transmembrane ratio of trace elements.

Results and discussion. The critical period of formation electrolyte imbalances in neonates with impaired renal function due to moderate asphyxia is the early neonatal period, in case of severe asphyxia – all neonatal period. The feature of ischemic renal impairment in newborns is the development of serum hypernatremia and hyperkalemia, hypocalcemia and hypomagnesemia, decrease the ratio of Na/K and increase Ca/Mg. Red blood cell pool of macroelements in case of neonatal ischemic nephropathy is characterized by the growth of sodium level and deficiency of potassium, calcium and magnesium, as well as growth transmineralisation Na/K ratio and decrease Ca/Mg. Growth transmembrane ratios relative to sodium and magnesium reflects their transport into the cell, and reducing ratios relative potassium and calcium indicates the predominance of these electrolyte transport in the extracellular fluid. Changes in serum and intracellular electrolyte content and balance must be considered during infusion therapy in infants with impaired renal function due to asphyxia.

Keywords: kidney, electrolyte, balance, relationship, blood.

Corresponding author: a.loboda@med.sumdu.edu.ua

Резюме

**А. М. Лобода,
О. І. Сміян,
С. В. Попов,
В. О. Петрашенко,
Д. А. Лобода,**

*Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007*

ОСОБЛИВОСТІ ЕЛЕКТРОЛІТНОГО БАЛАНСУ В КРОВІ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ УРАЖЕННЯМ НИРОК ВНАСЛІДОК АСФІКСІЇ

Вступ. Вивчення концентрації основних електролітів у біосередовищах новонароджених із ураженням нирок на тлі асфіксії є актуальним, оскільки дозволить визначити характер порушень їх вмісту та балансу, тактику інфузійної та діуретичної терапії. Мета роботи – дослідити особливості вмісту та балансу електролітів (натрію, калію, кальцію, магнію) у сироватці крові та еритроцитах новонароджених, що мають порушення функції нирок внаслідок асфіксії.

Матеріали і методи. Обстежено 200 доношених новонароджених із ознаками ушкодження нирок: 100 дітей, які перенесли тяжку асфіксію, 100 дітей із помірною асфіксією. Групу порівняння склали 20 немовлят, що не мали асфіксії при народженні. Вміст електролітів визначали методом емісійної фотометрії, також розраховували показники співвідношення в парах Na/K та Ca/Mg та трансмембранні співвідношення макроелементів.

Результати та обговорення. Встановлено, що критичним періодом формування електролітного дисбалансу у новонароджених із порушенням функції нирок у разі помірної асфіксії є ранній неонатальний період, у разі тяжкої асфіксії – весь неонатальний період. Особливістю порушення функції нирок на тлі асфіксії є розвиток сироваткової гіпернатріємії та гіперкаліємії, гіпокальціємії та гіпомангіємії, а також зниження показників співвідношення Na/K і зростання Ca/Mg. Еритроцитарний пул макроелементів у разі ішемічної нефропатії новонароджених характеризується зростанням рівня натрію та дефіцитом калію, кальцію та магнію, а також зростанням коефіцієнту трансмінералізації Na/K та зменшення співвідношення Ca/Mg. Зростання трансмембранних співвідношень відносно натрію та магнію відображає переміщення їх у клітину, а зниження їх відносно калію та кальцію свідчить про переважання транспорту зазначених електролітів в позаклітинне середовище. Зміни сироваткового та внутрішньоклітинного електролітного вмісту та балансу необхідно враховувати при проведенні інфузійної терапії у немовлят із порушенням функції нирок на тлі асфіксії.

Ключові слова: нирки, електроліти, баланс, співвідношення, кров.

Автор, відповідальний за листування: a.loboda@med.sumdu.edu.ua

Вступ

Частота перинатальної асфіксії складає в середньому 2–6 випадків на 1000 доношених новонароджених [1], ще вищий рівень властивий для країн, що розвиваються [2]. Перинатальна асфіксія може призводити до поліорганичних ушкоджень у новонароджених. У відповідь на дефіцит кисню внаслідок асфіксії відбувається перерозподіл об'єму активно циркулюючої крові до мозку, серця і наднирників зі зменшенням кровообігу в системі мікроциркуляції нирок, легень та шлунково-кишкового тракту

[3]. Гіперперфузія на тлі супутньої гіперкапнії та ацидозу сприяють розвитку «сладжу» еритроцитів, порушенню проникливості стінок капілярів, формування глибоких змін у клітинах, що є передумовою ураження внутрішніх органів, в першу чергу нирок [4].

Одна з найважливіших функцій нирок – підтримка електролітного гомеостазу організму, особливо балансу так званих життєво необхідних елементів, основними з яких є натрій, калій, кальцій, магній [5]. Головна їх функція полягає в підтримці сталості осмотичного тис-

ку, іонного та кислотного-основного складу та включення у структуру тканин [6].

Особлива роль належить вказаним іонам в забезпеченні процесів поділу, диференціювання та проліферації клітин, активності ферментів, електричної збудливості, проведенні нервових імпульсів. Крім того, доведена наявність в геномі хромосом K^+ та Na^+ - залежних сегментів, активація яких може впливати на процеси реплікації, транскрипції та синтезу білка, а пригнічення – запуску апоптозу клітин [6].

Вивчення концентрації основних електролітів (макроелементів) у біосередовищах новонароджених із ураженням нирок на тлі асфіксії є актуальним, оскільки дозволить визначити характер порушень їх вмісту та балансу, тактику інфузійної та діуретичної терапії.

Мета роботи – дослідити особливості вмісту та балансу електролітів (натрію, калію, кальцію, магнію) у сироватці крові та еритроцитах новонароджених, що мають порушення функції нирок внаслідок асфіксії.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 200 доношених новонароджених із гестаційним віком 38–41 тиж. і ознаками ушкодження нирок. Немовлят розподілили на 2 групи: 1-ша – 100 дітей, які перенесли тяжку асфіксію, 2-га – 100 дітей із помірною асфіксією. Групу порівняння склали 20 немовлят, що не мали асфіксії при народженні.

Дослідження було схвалено комісією з біоетики медичного інституту Сумського державного університету та відповідає принципам, позначеним у Гельсінській декларації (Br. Med. J., 1964; p. 177), з подальшими доповненнями.

Порушення функції нирок діагностували за умови підвищення рівня креатиніну крові більше 89 мкмоль/л, сечовини крові більше 8 ммоль/л, показника діурезу менше 1 мл/кг/год [7]. Діагноз помірної та важкої асфіксії встановлювали згідно з «Протоколом з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» (наказ МОЗ України від 28.03.2014 № 225).

Матеріалом для дослідження була периферійна венозна кров новонароджених, яку брали шляхом венепункції з 8.00 до 9.00 години ранку. Кров забирали на 1–2 добу життя, наприкінці раннього неонатального періоду (7–8 доба життя) та в кінці першого місяця життя (25–30 доба). Використовували периферійну венозну кров із залишків після лабораторного обстеження, необхідного для оцінки стану здоров'я дітей, які перенесли асфіксію.

З дослідження було виключено немовлят із гемолітичною хворобою, а також зразки сироватки з ознаками гемолізу, оскільки зазначені стани можуть порушувати інтерпретацію отриманих даних.

Забрану кров вносили до центрифужної пробірки з антикоагулянтом, яку упродовж 30 хв. витримували в термостаті при температурі 37 °C. Потім пробірку з кров'ю центрифугували при 4–6 тисяч об/хв. протягом 15 хвилин, після чого забирали сироватку крові. Еритроцитарний згусток відмивали у фізіологічному розчині та тричі центрифугували протягом 10 хвилин при 4–6 тисяч об/хв. Відмиті таким чином еритроцити та сироватку крові зберігали в низькотемпературному холодильнику при температурі -20 °C до 20 днів.

Для визначення рівня електролітів у сироватці крові до 1 мл сироватки додавали по 1 мл соляної та азотної кислот і доводили бідистильованою водою до певного об'єму.

Для підготовки проби при визначенні вмісту макроелементів в еритроцитах використовували методику «сухого» озолення. Для цього спочатку визначали вагу еритроцитарної навіски. Потім у сушильній шафі при температурі 105 °C висушували її до постійної ваги. Висушені еритроцити поміщали у фарфорових тиглях у муфельну піч при температурі 450 °C і витримували дві доби до появи попелу білястого кольору. Для розрахунку загальної кількості мінеральних речовин проводили зважування попелу. Отриману золу розчиняли в суміші соляної та азотної кислот і доводили бідистильованою водою до певного об'єму.

Вміст електролітів в сироватці визначали методом емісійної фотометрії на полум'яному фотометрі ФПА-2 виробництва ВАТ ЗОМЗ (Росія), в еритроцитах визначали методом емісійної фотометрії на спектрофотометрі С-115М1, оснащеному комп'ютерною системою для автоматичного визначення МЕ у зразку, виробництва НВО «Selmi» (Україна).

Отримані результати вмісту макроелементів у зразках біоматеріалу перераховували в подальшому для сироватки та еритроцитів у ммоль/л. Окрім абсолютних показників визначали співвідношення між макроелементами в антагоністичних парах Na/K та Ca/Mg в сироватці та еритроцитах, а також трансмембранні потенціали макроелементів (відношення рівня елементу в еритроциті до його вмісту в сироватці крові). Дослідження були виконані у клініко-діагностичній лабораторії Сумської обласної дитячої клінічної

лікарні та лабораторії атомно-абсорбційного аналізу Центру морфологічних досліджень Сумського державного університету.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася за допомогою програм Excel та Statistica 6.0. Використовувалися методи варіаційної статистики, придатні для медико-біологічних досліджень [8]. Визначали середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m). Оскільки дані не відповідали нормальному закону розподілу, показник достовірності (p) визначали за допомогою критерію Уїлкоксона.

Результати дослідження та обговорення

Встановлено, що у всіх новонароджених рівень натрію в сироватці протягом неонатального періоду знаходився в межах нормативних значень (135–145 ммоль/л) [5]. У немовлят групи порівняння вміст зазначеного елемента був сталим (табл. 1). В той же час у новонароджених з порушенням функції нирок на тлі асфіксії сироватковий натрій статистично відрізнявся у бік збільшення відносно показника здорових дітей впродовж всього періоду спостереження. Для цих новонароджених властиві достовірно вищі показники натрію в сироватці на 1–2 добу життя. При

цьому вміст натрію не залежав від тяжкості асфіксії.

Наприкінці раннього неонатального періоду рівень натрію статистично знижувався у новонароджених із помірною асфіксією на 3,5%, але залишався на попередньому рівні у разі порушення ниркової функції на тлі тяжкої асфіксії. До кінця 1-го місяця життя в обох групах немовлят із порушенням функції нирок відбувалося достовірне зниження сироваткового натрію, як відносно 7–8 доби життя, так і відносно рівня здорових новонароджених.

Таким чином, дітям із порушенням функції нирок на фоні асфіксії при народженні властива відносна гіпернатріємія, яка змінюється стабілізацією рівня елемента наприкінці першого місяця життя.

Як у новонароджених групи порівняння, так і у немовлят, що мали порушення функції нирок внаслідок асфіксії, вміст калію в сироватці протягом неонатального періоду не виходив за межі референтних значень (3,5–5,5 ммоль/л) [5]. При цьому у здорових немовлят він залишався стабільним впродовж усього першого місяця життя (табл. 1).

Таблиця 1 – Вміст електролітів в сироватці крові, ммоль/л

		Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії			Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії			Група порівняння		
		1–2 доба	7–8 доба	25–30 доба	1–2 доба	7–8 доба	25–30 доба	1–2 доба	7–8 доба	25–30 доба
Na	M	139,31	140,09	134,95	138,81	133,96	133,48	135,96	138,20	138,46
	m	0,64	0,64	0,73	0,99	1,11	1,80	0,73	1,03	1,54
	p	p ₁	p, p ₂ , p ₃	p	p, p ₂	p, p ₂				
K	M	5,334	5,012	4,390	4,734	4,279	4,370	4,273	4,221	4,233
	m	0,134	0,148	0,087	0,084	0,096	0,064	0,105	0,086	0,072
	p	p ₁	p, p ₁ , p ₂	p ₂ , p ₃	p	p ₂	p ₂			
Ca	M	2,091	2,051	2,192	2,104	2,148	2,191	2,263	2,256	2,267
	m	0,029	0,019	0,021	0,032	0,007	0,026	0,034	0,045	0,081
	p	p	p	p ₂ , p ₃	p	p	p ₂			
Mg		0,664	0,714	1,063	0,665	1,040	1,069	1,061	1,074	1,067
		0,051	0,041	0,033	0,041	0,033	0,022	0,027	0,022	0,016
	p	p, p ₁	p ₂ , p ₃	p	p ₂	p ₂				

Примітки: p – достовірність показників відносно групи порівняння;
 p₁ – достовірність показників відносно новонароджених з помірною асфіксією;
 p₂ – достовірність показників відносно 1–2 доби життя;
 p₃ – достовірність показників відносно 7–8 доби життя

У новонароджених із ураженням функції нирок зафіксовано статистично вищі рівні калію на 1–2 добу життя. Найвищий вміст калію в сироватці властивий дітям, що перенесли тяжку асфіксію. Кінець раннього неонатального періоду характеризувався достовірним зниженням сироваткового калію в обох обстежених групах новонароджених. У немовлят із порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії рівень калію досягав такого у здорових дітей, а у дітей із порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії – залишався вищим ($p < 0,05$). Нормалізація зазначеного показника відбувалася лише на 25–30 добу життя.

Отже, новонародженим із ураженням функції нирок внаслідок асфіксії властива відносна гіперкаліємія при народженні, яка зберігається протягом раннього неонатального періоду у разі тяжкої асфіксії.

Про важливість дослідження рівня калію в сироватці свідчать і показники співвідношення Na/K (табл. 2). Підвищення рівня калію відносно натрію сироватки обумовлює низьке значення результуючої Na/K при народженні у немовлят із порушенням функції нирок, особливо на тлі тяжкої асфіксії.

Характеризуючи рівень кальцію у новонароджених із порушенням функції нирок, слід зазначити наявність у них гіпокальціємії (табл. 1), вираженість якої не залежала від тяжкості асфіксії. Протягом усього періоду спостереження сироватковий вміст кальцію був нижче нормативних показників (2,25–2,5 ммоль/л) [5]. Достовірне зростання кальцію сироватки в обох групах обстежених немовлят відбувалося лише наприкінці 1-го місяця життя, коли його рівень наближався до показника групи порівняння.

Таблиця 2 – Співвідношення між електролітами в сироватці крові ($M \pm m$)

	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії			Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії			Група порівняння		
	1–2 доба життя	7–8 доба життя	25–30 доба життя	1–2 доба життя	7–8 доба життя	25–30 доба життя	1–2 доба життя	7–8 доба життя	25–30 доба життя
Na/K	26,12 ± 0,82 p, p ₁	27,95 ± 0,84 p, p ₁	30,74 ± 0,77 p, p ₂ , p ₃	29,32 ± 0,63 p	31,31 ± 0,78	30,55 ± 0,54 p	31,82 ± 0,88	32,74 ± 0,59	32,71 ± 0,55
Ca/Mg	3,15 ± 0,06 p	2,87 ± 0,07 p, p ₁ , p ₂	2,06 ± 0,04 p ₂ , p ₃	3,16 ± 0,07 p	2,06 ± 0,05 p ₂	2,05 ± 0,03 p ₂	2,13 ± 0,05	2,10 ± 0,06	2,12 ± 0,06

Примітки: p – достовірність показників відносно групи порівняння;
 p₁ – достовірність показників відносно новонароджених з помірною асфіксією;
 p₂ – достовірність показників відносно 1–2 доби життя;
 p₃ – достовірність показників відносно 7–8 доби життя

Ураження нирок у новонароджених із асфіксією призводило до розвитку гіпомагніємії на 1–2 добу життя (табл. 1). Рівень магнію в сироватці всіх обстежених немовлят був достовірно нижчим показника здорових дітей та референтних значень (0,7–1,1 ммоль/л) на 37% [5, 9]. Низький вміст елемента в сироватці зберігався до кінця раннього неонатального періоду лише у новонароджених із ураженням нирок на тлі тяжкої асфіксії, у випадку порушення функції нирок внаслідок помірної асфіксії макроелементний рівень в цей термін відновлювався. У разі нефропатії на фоні тяжкої асфіксії відновлення сироваткового показника магнію відбувалося лише на 25–30 добу життя.

Отже, новонародженим із порушенням функції нирок на тлі асфіксії властиві гіпокальціємія та гіпомагніємія. Але зниження рівня кальцію та магнію в сироватці зазначених дітей не є пропорційним. Гіпомагніємія більш виражена порівняно з гіпокальціємією, про що свідчить зростання коефіцієнтів співвідношення Ca/Mg в усіх немовлят із нефропатією у разі асфіксії (табл. 2).

Таким чином, обмін есенційних макроелементів у сироватці новонароджених із порушенням функції нирок на тлі асфіксії характеризується відносною гіпернатріємією, гіперкаліємією, а також гіпокальціємією, гіпомагніємією та зниженням співвідношення Na/K і зростанням Ca/Mg. Більш тривалі зрушення властиві немовлятам, які перенесли тяжку асфіксію.

Вміст електролітів в еритроцитах у обстежених дітей теж мав певні особливості. У новонароджених всіх груп (табл. 3) протягом неонатального періоду концентрація еритроцитарного натрію знаходилась в межах нормативних коливань 13,48– 21,75 ммоль/л [9]. Але немовлятам із порушенням функції нирок властиве відносно зростання натрію в еритроцитах, яке зберігалось у дітей з нефропатією на тлі тяжкої асфіксії до

кінця раннього неонатального періоду. У разі нефропатії на тлі помірної асфіксії на 7–8 добу життя рівень натрію в червоних кров'яних тільцях знижувався на 9,2% до показника групи порівняння. У новонароджених із ураженням нирок внаслідок тяжкої асфіксії еритроцитарний натрій досягав рівня здорових дітей лише на 25–30 добу життя.

Таблиця 3 – Вміст електролітів в еритроцитах, ммоль/л

Na		Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії			Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії			Група порівняння		
		1–2 доба	7–8 доба	25–30 доба	1–2 доба	7–8 доба	25–30 доба	1–2 доба	7–8 доба	25–30 доба
Na	M	21,5	19,2	15,9	19,6	17,8	15,4	15,6	15,3	16,4
	m	1,4	1,1	1,6	1,2	1,6	1,6	1,4	1,4	1,8
	p	p	p	p ₂	p		p ₂			
K	M	53,8	56,2	79,8	61,5	75,3	83,1	82,7	87,1	85,7
	m	2,9	4,8	5,8	3,7	5,1	5,7	4,5	5,4	6,2
	p	p	p, p ₁	p ₂ , p ₃	p	p ₂	p ₂			
Ca	M	0,43	0,48	0,69	0,56	0,67	0,79	0,84	0,78	0,81
	m	0,05	0,03	0,05	0,04	0,06	0,06	0,06	0,07	0,06
	p	p, p ₁	p, p ₁	p ₂ , p ₃	p		p ₂			
Mg		2,2	2,4	3,01	2,30	2,90	3,11	3,25	3,07	3,12
		0,07	0,08	0,11	0,06	0,07	0,12	0,18	0,12	0,15
	p	p	p, p ₁	p ₂ , p ₃	p	p ₂	p ₂			

Примітки: p – достовірність показників відносно групи порівняння;
 p₁ – достовірність показників відносно новонароджених з помірною асфіксією;
 p₂ – достовірність показників відносно 1–2 доби життя;
 p₃ – достовірність показників відносно 7–8 доби життя

Вміст калію в еритроцитах у нормі складає 78,5–112 ммоль/л [9]. Зазначені межі не порушувалися протягом усього періоду спостереження як у здорових немовлят, так і у новонароджених з порушенням функції нирок на тлі асфіксії. Але для малюків із порушенням функції нирок на фоні асфіксії на 1–2 добу життя властивий відносний дефіцит калію в еритроцитах. Еритроцитарний рівень калію наприкінці раннього неонатального періоду у новонароджених, що мали ушкодження нирок внаслідок тяжкої асфіксії, був статистично нижчим від показника інших груп дітей. Нормалізація вмісту калію в еритроцитах відбувалася на 7–8 добу життя у дітей з нефропатією на тлі помірної асфіксії, лише на 25–30 добу у випадку перенесеної тяжкої асфіксії.

Таким чином, порушення функції нирок внаслідок асфіксії супроводжується накопиченням натрію та зниженням рівня калію в еритроцитах. Зазначені зміни викликають розвиток еритроцитарного дисбалансу натрію та калію, що проявляється зростанням коефіцієнту трансмінералізації Na/K в 1,5 – 2 рази (табл. 4).

Ураження нирок на тлі асфіксії характеризується зниженням еритроцитарного вмісту кальцію. При цьому найнижчі його рівні властиві новонародженим із порушенням функції нирок у разі тяжкої асфіксії протягом усього раннього неонатального періоду. Відновлення концентрації кальцію на 7–8 добу життя відбувалося у немовлят, що перенесли помірну асфіксію, і лише на 25–30 добу – у дітей з нефропатією на фоні тяжкої асфіксії.

Таблиця 4 – Співвідношення між електролітами в еритроцитах (коефіцієнти трансмінералізації)

	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії			Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії			Група порівняння		
	1–2 доба життя	7–8 доба життя	25–30 доба життя	1–2 доба життя	7–8 доба життя	25–30 доба життя	1–2 доба життя	7–8 доба життя	25–30 доба життя
Na/K	0,399 ± 0,008 p, p ₁	0,342 ± 0,009 p, p ₁ , p ₂	0,199 ± 0,006 p ₂ , p ₃	0,319 ± 0,008 p	0,236 ± 0,007 p, p ₂	0,185 ± 0,004 p ₂ , p ₃	0,189 ± 0,006	0,176 ± 0,006	0,191 ± 0,005
Ca/Mg	0,195 ± 0,004 p, p ₁	0,200 ± 0,006 p, p ₁	0,229 ± 0,010 p ₂ , p ₃	0,243 ± 0,008	0,231 ± 0,011	0,254 ± 0,009	0,258 ± 0,011	0,254 ± 0,008	0,259 ± 0,013

Примітки: p – достовірність показників відносно групи порівняння;

p₁ – достовірність показників відносно новонароджених з помірною асфіксією;

p₂ – достовірність показників відносно 1–2 доби життя;

p₃ – достовірність показників відносно 7–8 доби життя

Низький рівень магнію в еритроцитах спостерігається на 1–2 добу життя в обох групах новонароджених з порушенням функції нирок та зберігається впродовж раннього неонатального періоду у немовлят, що перенесли тяжку асфіксію (табл. 3). Зростання насиченості магнієм еритроцитів призводило до відновлення його еритроцитарного рівня на 7–8 добу при помірній та лише на 25–30 добу – при тяжкій асфіксії.

Отже, зниження вмісту кальцію та магнію в еритроцитах є характерною особливістю макроелементного забезпечення еритроцитів у немовлят з порушенням функції нирок на тлі асфіксії. Зменшення співвідношення Ca/Mg ілюструє переважний дефіцит кальцію в клітинах. Окрім того, зниження коефіцієнту трансмінералізації Ca/Mg відображає наявність дисбалансу зазначених елементів в червоних кров'яних тільцях (табл. 4), який зберігається навіть після нормалізації їх рівня.

Дослідження трансмембранних потенціалів макроелементів (табл. 5) дозволяє оцінити направленість переважного переміщення іонів всередину або назовні клітини. Новонародженим з порушенням функції нирок на тлі асфіксії властиве зростання трансмембранних потенціалів відносно натрію та магнію, що відображає схильність до їх переміщення в клітину. В той же час зниження співвідношень K_{ep}/K_c та Ca_{ep}/Ca_c свідчить про переважання транспорту зазначених електролітів в позаклітинне середовище.

Асфіксія при народженні характеризується розвитком гіпонатріємії, гіперкаліємії та гіпокальціємії [10]. Зміни рівня магнію можуть проявлятися як гіпер-, так і гіпомагніємією [11].

Асфіксія при народженні характеризується розвитком гіпонатріємії, гіперкаліємії та гіпокальціємії [10]. Зміни рівня магнію можуть проявлятися як гіпер-, так і гіпомагніємією [11].

Зростання концентрації натрію в сироватці крові у обстежених немовлят із порушенням функції нирок може бути наслідком активації секреції антидіуретичного гормону при асфіксії [12]. Збільшення трансмембранного потенціалу натрію та його переміщення всередину клітини обумовлено пригніченням Na^+-K^+-ATP фази у разі нестачі кисню [5]. Пасивне переміщення води всередину клітини за натрієм може провокувати набряк клітин, зокрема набряк мозку, та погіршувати стан новонароджених з асфіксією. Крім того, порушення елімінації натрію з клітини викликає дисфункцію системи активного транспорту, яка виводить натрій з клітини і забезпечує активне перенесення амінокислот і глюкози до неї [9]. Це може поглиблювати дефіцит енергії в клітині та порушувати процеси її росту.

Відносна гіперкаліємія у новонароджених із порушенням функції нирок виникає через можливе порушення процесів секреції іонів калію в обмін на реабсорбцію іонів натрію в дистальному відділі ниркових каналців [9]. Іншим чинником зростання рівня сироваткового калію у обстежених дітей є перехід його внутрішньоклітинної фракції в позаклітинний простір внаслідок розвитку тканинної гіпоксії, ацидозу та активації перекисного окислення ліпідів при асфіксії новонароджених [13]. Калій виводиться з клітини в обмін на катіони водню H^+ для компенсації внутрішньоклітинного ацидозу [9].

Таблиця 5 – Трансмембранні співвідношення вмісту електролітів

	Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі тяжкої асфіксії			Новонароджені з порушенням функції нирок на тлі помірної асфіксії			Група порівняння		
	1–2 доба життя	7–8 доба життя	25–30 доба життя	1–2 доба життя	7–8 доба життя	25–30 доба життя	1–2 доба життя	7–8 доба життя	25–30 доба життя
Na _{сп} /Na _с	0,154 ± 0,011 р	0,137 ± 0,011 р	0,118 ± 0,010 р ₂	0,141 ± 0,012	0,133 ± 0,010	0,115 ± 0,009	0,114 ± 0,011	0,111 ± 0,008	0,118 ± 0,012
K _{сп} /K _с	10,09 ± 1,03 р	11,21 ± 1,09 р, р ₁	18,18 ± 1,30 р ₂ , р ₃	12,99 ± 1,05 р	17,59 ± 0,95 р, р ₂	19,02 ± 1,10 р ₂	19,35 ± 0,88	20,63 ± 1,12	20,25 ± 1,15
Ca _{сп} /Ca _с	0,206 ± 0,010 р, р ₁	0,234 ± 0,011 р, р ₁	0,315 ± 0,015 р ₂ , р ₃	0,266 ± 0,020 р	0,312 ± 0,021	0,361 ± 0,025 р ₂	0,371 ± 0,022	0,346 ± 0,018	0,357 ± 0,023
Mg _{сп} /Mg _с	3,31 ± 0,14	3,36 ± 0,17 р, р ₁	2,83 ± 0,15 р ₂ , р ₃	3,46 ± 0,13 р	2,79 ± 0,21 р ₂	2,91 ± 0,20 р ₂	3,06 ± 0,15	2,86 ± 0,13	2,92 ± 0,23

Примітки: р – достовірність показників відносно групи порівняння;

р₁ – достовірність показників відносно новонароджених з помірною асфіксією;

р₂ – достовірність показників відносно 1–2 доби життя;

р₃ – достовірність показників відносно 7–8 доби життя

Клінічним проявом внутрішньоклітинної гіпокаліємії є розвиток гіпорексії та порушення скорочувальної функції м'язів, у тому числі міокарду і гладкої мускулатури кишечника [9], що спостерігається у немовлят у разі асфіксії.

Отже, гіпоксія периферичних тканин, дефіцит макроергічних сполук унеможливають

функціонування енергозалежної Na⁺-K⁺-АТФази, що збільшує пасивну проникність цитоплазматичних мембран та призводить до розвитку стійкої деполаризації клітин, неможливості їх реполяризації, відсутності формування потенціалу дії, та порушення функціональної активності клітин.

Таблиця 6 – Узагальнене графічне зображення змін вмісту та балансу макроелементів в сироватці та еритроцитах у немовлят із порушенням функції нирок внаслідок асфіксії

	Сироватка	Напрямок переміщення	Еритроцити
Na	↑	→	↑
K	↑↑	←	↓
Ca	↓	←	↓↓
Mg	↓↓	→	↓

Примітка. Подвійна стрілка характеризує переважання змін макроелементу в парах Na-K або Ca-Mg

Блокування роботи Na⁺-K⁺-АТФази та внутрішньоклітинне накопичення натрію може порушувати натрій-кальцій обмінний механізм та сприяти розвитку дефіциту внутрішньоклітинного кальцію у обстежених новонароджених. Найбільш ймовірною причиною розвитку гіпокаліємії у немовлят із порушенням функції нирок може бути порушення його реабсорбції в проксимальних ниркових каналцях на тлі асфіксії. Гіпоальбумінемія, властива для новонароджених із асфіксією також сприяє формуванню

гіпокаліємії [9, 13]. Корекція недостатності сироваткового кальцію відбувається в т.ч. за рахунок переміщення його з клітин, але зазначений механізм є неефективним.

Магній, як і калій, є внутрішньоклітинним іоном, відповідальним за антиоксидантний захист, енергетичне забезпечення та пластичні процеси [14]. Дефіцит магнію в клітинах зменшує їх метаболічну активність, пригнічує інтенсивність ферментативних реакцій анаеробного окислення глюкози та утворення АТФ, що зме-

ншує адаптаційні можливості тканин при гіпоксії, прискорює формування незворотних змін у них [9, 14, 15].

Не зважаючи на антагонізм кальцію та магнію в процесі абсорбції та електрофізіологічних механізмах, у разі порушення функції нирок у новонароджених із асфіксією властивий розвиток їх поєданого дефіциту. Це може бути пов'язано з порушенням роботи CASR (calcium-sensing receptor), який експресується в проксимальних ниркових каналцях та петлі Генле та регулює реабсорбцію двовалентних катіонів [16].

Висновки

1. Критичним періодом розвитку електролітного дисбалансу у новонароджених із порушенням функції нирок у разі помірної асфіксії є ранній неонатальний період, у разі тяжкої асфіксії – весь неонатальний період.

2. Особливістю порушення функції нирок на тлі асфіксії є розвиток сироваткової гіпернатріємії та гіперкаліємії, гіпокальціємії та гіпомангіємії, а також зниження показників співвідношення Na/K і зростання Ca/Mg. Еритроцитарний пул макроелементів у разі ішемічної нефропатії новонароджених характеризується зростанням рівня натрію та дефіцитом калію, каль-

Таким чином, для новонароджених із порушенням функції нирок на тлі асфіксії властиві суттєві зміни вмісту та балансу макроелементів у сироватці крові та еритроцитах, а саме відносна гіпернатріємія та гіперкаліємія, гіпокальціємія та гіпомангіємія, що поєднуються з надлишком натрію та дефіцитом решти елементів в еритроцитах. Зазначені зміни макроелементного статусу необхідно враховувати при проведенні терапевтичних заходів у новонароджених.

цію та магнію, а також зростанням коефіцієнту трансмінералізації Na/K та зменшення співвідношення Ca/Mg.

3. Зростання трансмембранних співвідношень відносно натрію та магнію відображає переміщення їх у клітину, а зниження їх відносно калію та кальцію свідчить про переважання транспорту зазначених електролітів в позаклітинне середовище.

4. Зміни сироваткового та внутрішньоклітинного електролітного вмісту та балансу необхідно враховувати при проведенні інфузійної терапії у немовлят із порушенням функції нирок на тлі асфіксії.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення вмісту та балансу електролітів в сечі, а також їх добової екскреції дозволить дослідити безпосередню роль нирок в регуляції гомеостазу есенціальних елементів.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Зв'язок роботи з науковими програмами/Джерела фінансування

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії Медичного інституту Сумського державного університету «Діагностика, прогнозування та корекція мікро-

елементозів у системі мати-плацента-плід-новонароджений у разі перинатальної патології» (№ держреєстрації 0112U0000572).

Відомості про авторів

Лобода Андрій Миколайович, директор Медичного інституту, доц. кафедри педіатрії, д.мед.н.;

Сміян Олександр Іванович, зав. кафедри педіатрії, проф., д.мед.н.;

Попов Сергій Віталійович, проф. кафедри педіатрії, д.мед.н.;

Петрашенко Вікторія Олександрівна, доц. кафедри педіатрії, к.мед.н.;

Лобода Дмитро Андрійович, студент;

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007

References (список літератури)

1. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy.

Early Hum Dev. 2010; 86: 329–38. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010

2. Wall SN, Lee AC, Carlo W, Goldenberg R, Niermeyer S, Darmstadt GL et al. Reducing intrapartum-related neonatal deaths in low- and middle-income countries-what works? *Semin Perinatol.* 2010; 34: 395–407. doi: 10.1053/j.semperi.2010.09.009
3. Morales P, Bustamante D, Espina-Marchant P, Neira-Pena T, Gutiérrez-Hernández MA, Allende-Castro C et al. Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes? *The EPMA Journal.* 2011; 2(2): 211–230. doi: 10.1007/s13167-011-0100-3
4. Mohan PV, Pai PM. Renal insult in asphyxia neonatorum. *Indian Pediatrics.* 2000; 37: 1102–1106.
5. Skal'nyy AV. *Khimicheskie elementy v fiziologii i ekologii cheloveka* [Chemical elements in human's physiology and ecology]. – M.: ONIKS 21 vek: Mir, 2004. 216 p.
6. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA, Strochkova LS. *Mikroelementozy cheloveka: etiologiya, klassifikatsiya, organopatologiya* [Human microelementoses: etiology, classification, organopathology]. M.: Meditsina Publ., 1991. 496 p.
7. Kulikova NYu, Chasha TV, Mozhaeva AN, Kuz'menko GN, Sitnikova OG. [Ischemic nephropathy in newborns, clinical and laboratory characteristics, prediction and early diagnostics]. *Zdorov'ye rebenka.* 2010; 2(23): 104-107.
8. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel* [Statistical methods in biomedical research using Excel]. K.: MORION Publ., 2001. 408 p.
9. Nazarenko GI, Kishkun AA. *Klinicheskaya otsenka rezul'tatov laboratornykh issledovaniy* [Clinical evaluation of laboratory results]. M.: Meditsina Publ., 2006. 544 p.
10. Basu P, Som S, Das H, Choudhuri N. Electrolyte status in birth asphyxia. *Indian J. Pediatr.* 2010; 77(3): 259–262. doi: 10.1007/s12098-010-0034-0
11. Sweetman DU, Riordan M, Molloy EJ. Management of renal dysfunction following term perinatal hypoxia-ischaemia. *Acta Paediatr.* 2013; 102 (3): 233–241. doi: 10.1111/apa.12116
12. Ng PC. Effect of stress on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus and newborn. *J. Pediatr.* 2011; 158 (2): 41–43. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.11.012
13. Sologub TV, Romantsov MG, Chesnokova NP. *Svobodnoradikal'nye protsessy i vospalenie (patogeneticheskie, klinicheskie i terapevicheskie aspekty)* [Free-radical processes and inflammation (pathogenic, clinical and therapeutic aspects)]. M.: Akademiya estestvoznaniya Publ., 2008. 143 p.
14. Gromova OA. [Neurotrophic system of the brain: neuropeptides, macro- and microelements, neurotrophic drugs]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskii zhurnal.* 2007; 2 (12): 94–106.
15. Sheybak MP. [Magnesium deficiency and its importance in childhood pathology]. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii.* 2003; 1: 45–47.
16. Ikari A, Okude C, Sawada H et al. Activation of a polyvalent cation-sensing receptor decreases magnesium transport via claudin-16. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1778 (1): 283–290. doi: 10.1016/j.bbamem.2007.10.002

(received 05.11.2019, published online 29.12.2019)

(одержано 05.11.2019, опубліковано 29.12.2019)

Abstract

¹Yu. V. Shkatula,

¹Y. O. Badion,

²M. V. Novikov,

¹Ya. V. Khyzhnia,

¹Sumy State University, 2,
Rymaskoho-Korsakova st, Sumy,
Ukraine 40007;

²Sumy Regional Centre for
Emergency Medical Care and
disaster Medicine, Hromadiansky
Lane, 4a, Sumy, Ukraine, 40021

EMERGENCY MEDICINE: PROBLEMS OF VIOLENCE AND SAFETY AT WORK

The work of medical workers is associated with constant psycho-emotional stress, which is caused by close contact with human suffering, the need to make immediate decisions, uncomfortable conditions of the pre-hospital stage and cases of aggressive and violent actions by patients or third parties.

Statistics show that 54 to 84.8 % of medical workers have become victims of verbal or physical aggression annually. In 2013-2017, 543 crimes against life and health of medical workers on duty were registered in Ukraine.

The purpose of the research was to study the causes, nature and risk factors of violent actions against emergency medical personnel with finding the ways to normalize the situation.

Material and methods. An anonymous non-personified survey was conducted among 127 workers of the Sumy Regional Centre for Emergency Medical Care and Disaster Medicine. A modified questionnaire “Violence and aggression in the Health Service” (B. Mullan, F. Badger, 2007) was used in the study.

It has been established that 74.8 % of emergency medical care and disaster medicine personnel were victims of violence caused by patients, their relatives or friends. Most often, the reasons for aggressive behaviour of the patient or third parties were the time of waiting for a medical worker and the suspicion of incompetence.

According to the results of the survey, 35.43 % of employees believe that it is possible to improve the situation by completing and forming ambulance teams of a mixed type. Almost a third of the surveyed medical workers (24.41 %) indicated the need to provide personal protective equipment, another 14.96 % of respondents wanted better legal support and assistance.

The authors come to the conclusion that it is necessary to solve the problem of the safety of a medical worker during an emergency call at the state legislative level. Particular attention should be paid to the further improvement of legal assistance, as well as to the development of measures to prevent violence.

Key words: emergency services, workplace violence, protection.

Corresponding author: y.badion@med.sumdu.edu.ua

Резюме**¹Ю. В. Шкатула,****¹Ю. О. Бадіон,****²М. В. Новіков,****¹Я. В. Хижня,***¹Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007;**²КЗ СОР «Сумський обласний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», Громадянський провулок, 4а, м. Суми, Україна, 40021***ЕКСТРЕНА МЕДИЧНА ДОПОМОГА: ПРОБЛЕМА НАСИЛЬСТВА ТА БЕЗПЕКИ НА РОБОЧОМУ МІСЦІ**

Робота працівників служби екстреної медичної допомоги пов'язана з постійним психо-емоційним напруженням, що обумовлено тісним контактом з людським стражданням, необхідністю прийняття негайних рішень, некомфортними умовами догоспітального етапу та випадками агресивно-насильницьких дій з боку пацієнтів або третіх осіб.

Результати статистичних досліджень свідчать, що від 54 до 84,8 % співробітників служб первинної медико-санітарної допомоги щорічно стають жертвами вербальної або фізичної агресії. В Україні впродовж 2013-2017 років було зареєстровано 543 злочини, вчинені проти життя і здоров'я медичного персоналу при виконанні ними службових обов'язків.

Метою дослідження було вивчення причин, характеру та факторів ризику насильницьких дій по відношенню до співробітників екстреної медичної допомоги з визначенням шляхів нормалізації ситуації.

Матеріали і методи. Проведено анонімне неперсоніфіковане анкетування 127 співробітників Сумського обласного центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф. Дослідження проводилося за допомогою модифікованого опитувальника «Violence and aggression in the Health Service» (B. Mullan, F. Badger, 2007).

Результати і їх обговорення. Установлено, що 74,8 % працівників стали жертвами насильницьких дій з боку пацієнтів, їх родичів або знайомих. Частіше всього причинами агресивної поведінки пацієнта або третіх осіб були час очікування медичного працівника та підозри в його некомпетентності.

За результатами анкетування, 35,43 % співробітників вважають, що покращити ситуацію можливо повним комплектуванням та формуванням бригад за змішаним типом. Практично третина анкетованих медичних співробітників (24,41 %) вказали на необхідність забезпечення засобами індивідуального захисту, ще 14,96 % респондентів бажають покращення юридичної підтримки та правової допомоги.

Автори приходять до висновку, що проблему безпеки медичного працівника при екстреному виклику необхідно вирішувати на державному законодавчому рівні. Особливої уваги потребує подальше вдосконалення правової допомоги, розробка заходів із попередження насилля.

Ключові слова: екстрена медична допомога, насильство на робочому місці, захист.

Автор, відповідальний за листування: y.badion@med.sumdu.edu.ua

Introduction

The work of emergency medical service employees is associated with constant psycho-emotional stress, which is due to close contact with human suffering, the need for immediate decisionmaking, uncomfortable conditions of the prehospital stage and cases of violent acts by patients

or third parties. Ultimately, this leads to formation of burnout syndrome with the development of specific psychopathological and psychosomatic symptoms and signs of social dysfunction. Emotional burnout affects performance in the workplace and professional longevity, increases the risk of medical errors [1, 2, 3].

Violence has been one of the most topical issues in the workplace for over a decade. The results of statistical studies conducted regularly in the United States of America, Australia, Turkey, China, and Japan show that between 54 and 84.8% of primary health care workers annually become victims of verbal or physical aggression from patients or their relatives and acquaintances [4, 5, 6, 7].

During 2013-2017, 543 crimes were committed in Ukraine against the life and health of medical personnel on duty, three people died [8]. We assume that there are significantly more such offenses, because medical workers usually do not file lawsuits with the courts, explaining this by insecurity in obtaining proper legal assistance, lack of time, and sometimes refusal to initiate a criminal or administrative case at the pre-trial verification stage.

An analytical review of literature allowed us to find out global trends in improving the situation. Government programs to ensure the safety of medical workers on duty are being implemented in Australia and Canada [3, 9, 10]. A number of countries are moving towards greater responsibility for violence and aggression against medical personnel. In 2015, the Spanish Penal Code (section XXII, paragraph 1, article 550) was amended to equate a medical professional with a civil servant, with a corresponding increase in punishment. In the UK there are "black lists" of potentially dangerous persons, upon visiting which medical workers appear immediately accompanied by police [11, 12, 13].

Recently, the Law of Ukraine "On emergency medical care" introduced a clause to the article 11: "A worker of the emergency medical care system, which is part of the emergency (ambulance) medical care crew, has the right for protection from unlawful attacks on his life and health while performing his official duties, which is provided in accordance with the law", but this amendment, unfortunately, has no real practical application [14].

Today there are no systematic studies of the nature and frequency of cases of violence and

aggression against primary health care workers in Ukraine.

The objective of the study is to study the causes, nature and risk factors of violent acts against emergency medical personnel with the identification of ways to normalize the situation.

Materials and research methods

An anonymous non-personalized survey of 127 workers of the Sumy Regional Center for Emergency Medical Care and Disaster Medicine was conducted. The survey was conducted using the modified questionnaire "Violence and aggression in the Health Service" (B. Mullan, F. Badger, 2007) [15]. In addition to demographic indicators, the position held and the length of service, a survey was conducted on the frequency, causes and nature of aggressive actions towards a medical worker by a patient or third parties. Besides we tried to find out the level of security that workers experience during an emergency call. We determined it according to a scale from 1 (very safe) to 10 (very dangerous) points.

Statistical processing of the obtained data was carried out using the computer program "Microsoft Excel 2010". The data are presented as arithmetic mean values and the error of the mean $M \pm m$. A correlation coefficient (r) we used as a criterion of statistical dependence between the studied parameters. To confirm the significant difference, the probability value $p < 0.05$, generally accepted in biomedical research, was taken into account.

Study results and discussion

127 employees of the Center for Emergency Medicine Care and Disaster Medicine agreed to participate in the study. The total array was 64 (50.39 %) men and 63 (49.61 %) women. The average age of the respondents was 38.1 ± 1.42 years. Among our respondents there were 27 (21.26 %) doctors, 95 (74.8 %) paramedics, and 5 (3.94 %) non-medical workers. The distribution of questioned employees depending on the length of service and a position held is shown in table 1.

Table 1 – Distribution of emergency medical personnel depending on the length of service and a position

Position	Length of service			
	to 2 years	2–5 years	5–10 years	over 10 years
Doctor	3/2.36	5/3.94	0	19/14.96
Paramedic	27/21.26	16/12.6	9/7.09	43/33.86
Supportive personnel	2/1.57	1/0.79	1/0.79	1/0.79
Total	32/25.2	22/17.32	10/7.87	63/49.61

The data presented in table 1 show that the largest group consisted of emergency medical workers with length of service of more than 10 years – 49.61 % of the total number of respondents. The second ranking place took a group of health workers with work experience of up to 2 years – 32 people, which is 25.2 %. The smallest group are employees with work experience of 5 to 10 years (7.87 %).

In a survey of 95 (74.8 %) employees of the regional center of emergency medical care and

disaster medicine, they reported that they were victims of violence by patients, their relatives or acquaintances, and 53 respondents noted that there were several such incidents in one year. In total, according to the results of the questionnaire, there occurred 155 offenses. The latter circumstance causes a collective percentage of more than 100.

The distribution of offenses depending on their nature is presented in table 2.

Table 2 – The nature of violent acts

The nature of offenses	Amount (abs/%)	
Verbal abuse (obscene language, offensive expressions, including sexual, humiliating phrases, obscene comments)	78	50.32
Threat of violence (warnings of intents to harm, harass, physical intimidation, threats with weapon)	57	36.77
Symbolic violence (throwing furniture, utensils, blows into the wall)	5	3.23
Forcible holding, hostage taking	1	0.65
Physical attack (blows, pushes, bites)	10	6.45
Confrontation beyond direct contact with the patient (tracking, phone calls, letters)	2	1.29
Damage to property, vehicles	2	1.29
Total	155	100

The results indicate that 78 incidents occurred during one year when emergency medical workers became victims of verbal abuse. 10 medical workers were physically attacked, which is 6.45 %.

It is noteworthy that, most often, emergency medical workers with experience of up to 5 years were subjected to aggressive actions – 61.29 % of all victims. The conducted correlation analysis confirmed the relation between the length of service and the number of offenses. Positive strong correlation relations ($r = 0.98$; $p < 0.01$) were determined for employees with work experience up to 5 years. In the same group, most cases of the use of physical impact were observed – 18.75 %. It is likely that after 5–7 years of work, doctors and paramedics develop their own, individual crisis resolution strategies.

Most often, the reasons for the aggressive behavior of a patient or third parties were the waiting time of a medical worker and a suspicion of incompetence.

Describing offenders, respondents noted that in 87 (56.13 %) cases, inappropriate behavior was due to alcohol intoxication, in 14 (9.03 %) – drug intoxication, in 36 (23.23 %) patients there were signs of acute or chronic mental diseases. In 18 (11.61 %) cases, the patient's aggressive condition

was the result of his illness (acute pain, hypoxia, etc.). These were unconscious reflexive manifestations of aggression that could be managed by persuasion and the use of soothing painkillers.

We determined that the incidents occurred mainly at the patients' place of residence (57.42 %), in the street (27.74 %), at the reception department of the medical institution (9.03 %) and during transportation (5.81 %).

In 23 (14.84 %) cases, the police were involved to resolve the conflict. Mainly, medical workers with work experience of more than 10 years (31 calls, or 52.54 %). In 132 (85.16 %) cases of aggression by patients or third parties, emergency medical personnel did not report the authorities.

The main reasons why the respondents did not inform the administration or law enforcement authorities about the incident occurred are presented in table 3.

As follows from the table, in most cases, respondents consider conflict situations to be an integral part of their work (54.55 %).

In the course of further research, we decided to find out what measures, according to the respondents, will make it possible to change the situation for the better (table 4).

Table 3 – Reasons why health workers did not report the incidents

Reasons	Number of respondents (abs/%)	
	They consider conflict situations as an integral part of work	72
Lack of free time	34	25.76
Fear of disapproval by the administration	4	3.03
They feel guilty of a conflict	2	1.52
They do not believe in the possibility of prosecuting persons who have committed violent acts	17	12.88
Lack of knowledge of the reporting form and legal protection	3	2.27
Total	132	100

Table 4 – Suggestions of emergency medical workers as for ways for normalizing the situation

Ways of normalizing of the situation	Number of suggestions (abs/%)	
	Improving the law support and judicial assistance	19
Complete staffing of teams	45	35.43
Providing with personal protective equipment	31	24.41
Providing with video recording devices	3	2.36
Providing with firearms	1	0.79
Rising of moral standards of the population	17	13.39
Work in co-operation with the police	11	8.66
Total	127	100

The data shown in table 4 indicate the following: 35.43 % of the workers believe that the situation can be improved by complete staffing and formation of mixed-type brigades (male / female). Almost a third of the questioned medical workers (24.41 %) indicated the need to provide personal protective equipment (stun guns, gas sprays),

Conclusions

1. As a result of the studies, it was found that 74.8 % of emergency medical care workers became victims of violent and aggressive actions at the workplace throughout the year, which is in line with global trends.

2. The development of a strategy and making decisions to ensure protection of the life and health of emergency medical care workers should be

another 14.96 % of the respondents want better legal support and judicial assistance.

When determining the level of security experienced by the workers during a call, 46.46 % of the respondents (43.75 % of men and 49.21 % of women) noted that they do not feel safe (average score 4.57 ± 0.21).

carried out at the state legislative level with the possibility of their practical implementation.

3. The curriculum for training of emergency medical specialists should include the mandatory course "Effective Communication in Conflict Situations" with the conduct of trainings to model various incidents and develop possible options for protection behavior.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів

Шкатула Юрій Васильович, доктор медичних наук, професор, Медичний інститут Сумського державного університету, зав. курсом невідкладних станів кафедри загальної хірургії, радіаційної медицини та фізіотерапії (0995486171, y.shkatula@med.sumdu.edu.ua);

Бадіон Юрій Олексійович, кандидат медичних наук, Медичний інститут Сумського державного університету, асистент кафедри загальної хірургії, радіаційної медицини та фізіотерапії (0994581857, y.badion@med.sumdu.edu.ua);

Новіков Максим Володимирович, КЗ СОР «Сумський обласний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», заступник директора (maksim72nov@ukr.net);

Хижня Ярослава Володимирівна, кандидат медичних наук, Медичний інститут Сумського державного університету, асистент кафедри загальної хірургії, радіаційної медицини та фізіотерапії (y.khyzhnia@med.sumdu.edu.ua)

References

1. D'Aubarede C, Sarnin P, Cornut PL, Touzet S, Duclos A, Burillon C et al. Impacts of users' antisocial behaviors in an ophthalmologic emergency department—a qualitative study. *J Occup Health* 2016; 58:96-106. doi: 10.1539/joh.15-0184-FS
2. Gormley MA et al. A National Description of Violence toward Emergency Medical Services Personnel. *Prehospital Emergency Care* 2016; 4:439-447. doi: 10.3109/10903127.2015.1128029
3. Hogarth KM, Beattie J, Morphet J. Nurses' attitudes towards the reporting of violence in the emergency department. *Australas Emerg Nurs J* 2016; 19:75-81. doi: 10.1016/j.aenj.2015.03.006
4. Edward K, Ousey K, Warelow P, Lui S. Nursing and aggression in the workplace: a systematic review. *Br J Nurs* 2014; 23:653-9. doi: 10.12968/bjon.2014.23.12.653
5. Maguire BJ, O'meara P, O'Neill BJ, Brightwell R. Violence against emergency medical services personnel: A systematic review of the literature. *American journal of industrial medicine* 2018; 2:167-180. doi: 10.1002/ajim.22797
6. Pourshaikhian M, Gorji HA, Aryankhesal A, Khorasani-Zavareh D, Barati A. A systematic literature review: workplace violence against emergency medical services personnel. *Arch Trauma Res* 2016; 5:213-24. doi: 10.5812/atr.28734
7. Ramacciati N, Ceccagnoli A, Addey B. Violence against nurses in the triage area: an Italian qualitative study. *Int Emerg Nurs* 2015; 23:274-80. doi: 10.1016/j.ienj.2015.02.004
8. Holovanova IA, Kasinets SS, Krasnova OI, Khorosh MV. The modern situation with emergency medical care in Ukraine in the conditions of reform: Problems and perspectives. *Emerg Med Serv* 2018; 2:63-67.
9. Morphet J, Griffiths D, Plummer V, Innes K, Fairhall R, Beattie J. At the crossroads of violence and aggression in the emergency department: perspectives of Australian emergency nurses. *Aust Health Rev* 2014; 38:194-201.
10. Weiß J. Violence against medical assistants. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(43):736. doi: 10.3238/arztebl.2015.0736a
11. Gillam SW. Nonviolent crisis intervention training and the incidence of violent events in a large hospital emergency department: an observational quality improvement study. *Adv Emerg Nurs J* 2014; 36:177-88. doi: 10.1097/TME.000000000000019
12. Knowles E, Mason SM, Moriarty F. 'I'm going to learn how to run quick': exploring violence directed towards staff in the emergency department. *Emerg Med J* 2013; 30:926-31.
13. Wolf LA, Delao AM, Perhats C. Nothing changes, nobody cares: understanding the experience of emergency nurses physically or verbally assaulted while providing care. *J Emerg Nurs* 2014;

- 40:305-10.
doi: 10.1016/j.jen.2013.11.006
14. Law of Ukraine "On Emergency Medical Aid". Revision from 09.12.2015.
Retrieved from:
<http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5081-17>.
15. Mullan B, Badger F. Aggression and violence towards staff working with older patients. *Nurs. Standart* 2007; 21(27):35-38.

(received 05.11.2019, published online 29.12.2019)

(одержано 05.11.2019, опубліковано 29.12.2019)

Abstract

УДК

616.12-008.311.1+613.25+616.379-008.64]-071-055.2

¹N. Kyrychenko,

¹N. Opolonska,

²O. Stepanets,

¹Sumy State University, Sumy,
Ukraine;

²Kharkiv Medical Academy of
Postgraduate Education, Kharkiv,
Ukraine

EFFECTS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON CLINICAL AND LABORATORY STATUS OF WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION, OBESITY, AND LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION

Patients with type 2 diabetes mellitus (DM) may develop cardiomyopathy independently of such risk factors as arterial hypertension and coronary heart disease. Myocardial dysfunction in diabetes mellitus may vary from subclinical forms of left ventricular dysfunction to heart failure. It was suggested that diastolic left ventricular dysfunction is one of the earliest signs of myocardial injury in diabetes mellitus and plays a key role in the formation of diabetic cardiomyopathy.

The **aim** of our study was to evaluate the effect of diabetes on the clinical and laboratory status of women with hypertension, obesity, and left ventricular diastolic dysfunction (LVDD).

Materials and methods. We examined 80 patients aged 40 to 60 years with stage 2, grade II and grade III hypertension, class I–III obesity, grade 1 LVDD and preserved ejection fraction. Depending on the presence or absence of diabetes, the cohort of patients was divided into two groups: patients with diabetes were assigned to group 1 and non-diabetes patients – to group 2. Statistical processing was performed using Statistica for Windows version 6.0.

Results. Patients had tendency to increased body mass index (BMI) in the DM group, but without significant differences. The results of the 6-minute walk test showed a tendency to decreased distance in the group of patients with diabetes. There was an increase in leptin levels and a decrease in adiponectin in patients with diabetes without significant differences. Levels of IL-6, glycosylated hemoglobin, and Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index were significantly higher in the cohort of patients with diabetes ($p < 0.05$).

Conclusions. Women aged 40–60 years with LVDD with hypertension, class I–III obesity and type 2 diabetes mellitus differ from similar cohorts of patients without diabetes with a tendency to increased BMI levels, leptinemia, and decrease in distance of 6-minute walk test, LV ejection fraction and blood adiponectin level; they have significantly higher blood levels of interleukin-6, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and HOMA-IR; indicators of diastolic function in the group of patients with diabetes tend to worsen the parameters of diastolic filling of the LV even in grade 1 DD.

Key words: diabetes mellitus, arterial hypertension, obesity, left ventricular diastolic dysfunction.

Corresponding author: drkirichenkonn@gmail.com

Резюме

¹Н. М. Кириченко,
¹Н. О. Ополонська,
²О. В. Степанець,

¹Сумський державний університет, м. Суми, Україна;

²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

ВПЛИВ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИЙ СТАТУС ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ОЖИРІННЯМ ТА ДІАСТОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Дисфункція міокарда при цукровому діабеті (ЦД) може варіювати від субклінічних форм дисфункції лівого шлуночка до явної серцевої недостатності. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ДДЛШ) є однією з найбільш ранніх ознак ураження міокарда при ЦД та відіграє ключову роль у формуванні діабетичної кардіоміопатії.

Метою нашого дослідження було оцінити вплив супутнього цукрового діабету на клініко-лабораторний статус жінок з артеріальною гіпертензією (АГ), ожирінням і ДДЛШ.

Матеріали та методи. Обстежено 80 пацієток у віці від 40 до 60 років з АГ 2 стадії, II і III ступеня, ожирінням I–III ступенів, ДДЛШ 1 ступеня і збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ). Залежно від наявності або відсутності ЦД когорта пацієнтів була розділена на дві групи: до групи 1 були віднесені пацієнти з наявністю ЦД, а до групи 2 – без ЦД. Статистична обробка даних проводилася з використанням Statistica for Windows версії 6.0.

Результати. Пацієнти мали тенденцію до збільшення індексу маси тіла (ІМТ) в групі з ЦД, але без достовірних відмінностей. Результати тесту з 6-хвилинною ходьбою виявили тенденцію до зниження пройденої дистанції в групі пацієнтів з ЦД. Спостерігалось збільшення показників рівня лептину та зниження адипонектину у пацієнтів з ЦД без достовірних відмінностей. Рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), глікозильованого гемоглобіну та індексу Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (НОМА-IR) були достовірно вище в групі пацієнтів із супутнім ЦД ($p < 0,05$). Спостерігалася тенденція до погіршення параметрів діастолічного наповнення ЛШ у хворих з ЦД.

Висновки. Жінки у віці 40–60 років з ДДЛШ, які страждають на АГ з ожирінням I–III ступенів і супутнім ЦД 2 типу відрізняються від аналогічної когорти пацієток без ЦД тенденціями до збільшення рівнів ІМТ, лептинемії і зниженням величин дистанції тесту з 6-хвилинною ходьбою, ФВЛШ і вмісту в крові адипонектину; мають достовірно більш високі рівні в крові ІЛ-6, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та індексу НОМА-IR; показники діастолічної функції у групі пацієнтів з ЦД мають тенденцію до погіршення параметрів діастолічного наповнення ЛШ навіть в умовах I ступеня ДД.

Ключові слова: цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ожиріння, діастолічна дисфункція лівого шлуночка.

Автор, відповідальний за листування: drkirichenkonn@gmail.com

Introduction

In patients with type II diabetes mellitus (DM), cardiomyopathy may develop independently of risk factors, such as arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD). There is an undeniable link between DM and cardiovascular

diseases, which acts as a vicious circle, whereby the former increases the risk of the latter, and the latter are an important complication, comorbidity and mortality factor for the former [1]. Myocardial dysfunction in DM can range from subclinical forms of the dysfunction of left ventricle (LV) to

apparent heart failure (HF). At the initial stage, myocardial disorders may have an asymptomatic course, progressing initially to shortness of breath during exercise, followed by severe symptomatic HF in the later stages of the disease. Increased LV filling pressure is the main pathophysiological component, which leads to shortness of breath during exercise in patients with systolic or diastolic LV dysfunction (DLVD).

DLVD is an important predictor of HF [2]. In the current guidelines on HF, special attention is paid to the early detection of asymptomatic changes in LV function. Epidemiological studies show relationship of diastolic dysfunction with age, sex, AH and myocardial ischemia. In addition, there is data that demonstrates a strong relationship between diastolic function and obesity, especially abdominal, and visceral fat mass [3]. Insulin resistance may be one of the important pathophysiological links involved in these associations. Metabolic syndrome, or insulin resistance syndrome, is a group of cardiovascular risk factors that act synergistically to increase the risk of adverse cardiovascular events [4] and induce subclinical changes in heart structure and function. Indeed, patients with metabolic syndrome also have an increased prevalence of DLVD, often with a subclinical course [5]. There is an assumption that DLVD is one of the earliest signs of myocardial damage in DM and plays a key role in the formation of diabetic cardiomyopathy [3].

Considering the fact that DLVD is an important predictor of HF and predominates in the female population, and the associations between DM and the development of preclinical DLVD are not fully understood, we attempted to assess the impact of concomitant DM on the clinical and laboratory status of women with hypertension, obesity and DLVD.

Materials and methods. We examined 80 patients aged 40 to 60 years with stage 2, degree II and III hypertension, class I–III obesity, degree I DLVD (relaxation disorder) and preserved left ventricular ejection fraction (LVEF >50%). Depending on the presence or absence of DM the cohort of patients was divided into two groups: group 1 included patients with DM (n=40), and group – 2 without DM (n = 40). The study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study Protocol was approved by the local Ethics Committee for all participants. Informed consent was obtained from all patients included in the study.

Patients with LVEF <50%, symptomatic forms of hypertension, congenital and acquired heart disease, chronic HF, heart and vascular surgery in history, systemic connective tissue diseases, acute or exacerbations of chronic kidney disease, autoimmune diseases, cancer, mental illness, alcohol abuse were excluded from the study.

All groups of patients underwent a comprehensive clinical examination. The diagnosis was established based on complaints, anamnesis, objective examination data, results of laboratory and instrumental examination methods. The diagnosis AH was established according to the recommendations of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension for the diagnosis and treatment of hypertension [6]. The diagnosis and degree of obesity were established in accordance with WHO recommendations (1997). Serum levels of adipokines (leptin and adiponectin) were determined by enzyme immunoassay. Glycosylated haemoglobin (HbA1c) was determined in serum by turbidimetric method. Interleukin-6 (IL-6) levels were determined by immunochemical method with electrochemiluminescent detection. Heart ultrasound studies were carried out in one-, two-dimensional and Doppler modes with color mapping on an ultrasound scanner Siemens USA Acuson X300 Premium Edition according to generally accepted methods. Diastolic function was evaluated according to the recommendations of the Working group on functional diagnostics of the Association of Cardiologists of Ukraine and the all-Ukrainian Association of Echocardiography Specialists [7, 8]. Diastolic function of the left ventricle was assessed by the results of determining the following parameters: the maximum rate of early LV filling in the spectral mode (E), maximum rate of late (atrial) LV filling in the spectral mode (A), ratio of maximum rates of early and late LV filling in the spectral mode (E/A), maximum rate of early LV filling in tissue mode (e'), the average pressure in the pulmonary artery according to Kitabatake, the ratio of E and E' peaks on the mitral valve in the spectral and tissue Doppler modes (E/e'). Statistical processing of the obtained digital data was carried out using the software package Statistica for Windows version 6.0. Continuous data are provided as mean ± standard deviation.

Results. The average age of the cohort was 51.2±4.4 years. Patients in the groups were comparable by age, body mass index (BMI) as well as systolic (SBP) and diastolic blood pressure

(DBP) with a tendency to BMI increase in the group with DM, but without significant differences. Table 1 shows the data of clinical and laboratory parameters of comparison groups (n=80). Prior to conducting laboratory tests in order to determine

exercise tolerance, all patients were tested with a 6-minute walk. The results of the test revealed a tendency distance decrease in the group of patients with DM compared to the group without DM, but there was no significant difference in the indicators.

Table 1 – Characteristics of study population values in comparison groups

	Group 1 (n=40, without DM)	Group 2 (n=40, with DM)
Age, years	53.5±3.2	52.8±3.6
BMI, kg/m ²	37.8±3.6	38.6±4.2
T6min, m	610.5±27.5	589.2±16.8
SBP, mm Hg	151.8±9.1	157.6±7.3
DBP, mm Hg	100.5±6.2	101.9±
HOMA-IR*	4.24±1.32	7.89±1.69
HbA _{1c} , %*	5.42±0.49	7.72±0.24
IL-6, pg/ml*	136.48±8.23	152.94±11.12
Adiponectin, µg/ml	6.22±0.62	5.04±0.83
Leptin, ng/ml	17.83±2.53	19.22±1.68
EF, %	63.8±6.1	60.1±4.3
E/A, RU	0.61±0.08	0.67±0.06
DT, ms	249.1±21.2	243.1±20.6
IVRT, ms	107.2±8.3	102.5±6.8
E/e', RU	7.27±0.36	7.12±0.41
LAP, mm Hg	18.1±1.8	16.3±2.2

T6min – 6-minute walking test; E/A – the ratio of rates in the phase of early diastolic and late diastolic LV filling; DT – time of decrease of the flow rate in the phase of early diastolic filling; IVRT – time of isovolumetric relaxation of LV; E/e' – ratio of rates of early LV diastolic filling according to spectral and tissue Doppler studies; LAP – lung artery pressure; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; Index* indicates values with statistically significant differences (p <0.05)

When comparing the blood levels of adipokines in patients with concomitant DM, an increase of leptin and decrease of adiponectin without any significant differences were observed. IL-6 content was significantly higher in the group of patients with concomitant DM (p <0.05). Level of HbA_{1c} and HOMA-IR index were significantly higher in the group of patients with DM (p <0.05).

Even taking into account that only patients with preserved LVEF participated in the study, there was a downward trend in this indicator in the group of women with concomitant DM. A comparative analysis of LV diastolic function revealed a tendency in worsening of the LV diastolic filling parameters even within one stage of DD (relaxation disorder).

Discussion. In this study, we showed progressive deterioration of diastolic function parameters (E/A ratio, IVRT, DT, E/e' ratio, LAP) in individuals with DM compared to patients without DM. Levels of IL-6, HbA_{1c} and HOMA-IR

were also shown to be significantly higher in patients with concomitant DM than in those without it.

In most patients, insulin resistance is a key pathophysiological mechanism of impaired glucose metabolism. We have found that people with higher insulin resistance had worse diastolic function parameters. Several studies have analyzed the relationship between insulin resistance and DD. Dinh et al. in the group of patients without diabetes found out that insulin resistance independently associated with DLVD [9], and the same association was observed in the study of patients with aortic valve sclerosis [10]. Another two studies demonstrated changes in diastolic function in both patients with DM and persons with prediabetes [3, 11]. In general, this data suggests that subclinical changes in myocardial diastolic function are already present before the DM onset and are mainly associated with insulin resistance, and not only with persistent hyperglycemia.

Several pathophysiological mechanisms may be involved in the relationship between insulin resistance, diabetes and DLVD [12]. In the heart, insulin stimulates the absorption and oxidation of glucose, which is necessary for energy production, along with the use of fatty acids. Disorders of the use of substrates in energy production can lead to a violation of energy synthesis in the myocardium [13, 14]. Other mechanisms of insulin resistance are expressed in increased interstitial fibrosis of the myocardium, activation of the sympathetic nervous system, increased postload, endothelial dysfunction, increased oxidative stress of the myocardium [3].

It is considered that diabetes can affect the structure and function of the heart in the absence of changes in blood pressure or coronary artery disease. This condition is called diabetic cardiomyopathy [13, 15]. It is assumed that DLVD is the earliest manifestation of diabetic cardiomyopathy, preceding the development of systolic dysfunction [13]. In our study, we observed a difference in diastolic function parameters between individuals without DM and patients with DM even within the same DD stage with a tendency to worsening in the latter group. The pathogenesis of diabetic cardiomyopathy is known to be multifactorial [13] and in addition to changes, associated with insulin resistance, persistent hyperglycemia also increases the glycosylation of interstitial proteins, such as collagen, by depositing the end products of non-enzymatic glycosylation in the extracellular matrix [16], which leads to a further increase in myocardial stiffness.

Subclinical DLVD is recognized as an important HF predictor. Therefore, early detection and correction of major determinants of subclinical DD, such as insulin resistance, is essential morbidity and mortality decrease. This is especially important in preventing the development of HF with preserved FV (also known as diastolic HF). The above data indicates that the decrease of diastolic function is observed already in the early

stages of glucose metabolism disorders and in the state of insulin resistance, and not only in stable hyperglycemia. Several studies have shown that insulin resistance with or without DM predetermined the development of HF independently of other risk factors [17, 18]. Insulin resistance as well as metabolic syndrome is closely related to obesity. Recent data have demonstrated a strong relation between DLVD and obesity [19], especially with abdominal [19] and visceral fat mass [21]. Therefore, it was suggested that insulin resistance was one of the important pathophysiological components, implicated in the relation between obesity and DLVD [22, 23].

DM is a comprehensive disorder that can develop due to acquired and genetic factors. Inflammation plays an important role in DM progression. High levels of proinflammatory IL-6 were observed in persons with prediabetes and patients, diagnosed with DM [24–27]. In our study we obtained similar results: in patients with DM significantly higher levels of IL-6 were observed compared to those without DM.

Chronic delayed inflammation in obesity, which is reflected in an increase in the systemic level of cytokines, including IL-6, apparently precedes and is a risk factor for the subsequent development of insulin resistance and diabetes [28–30]. IL-6 was identified as an independent predictor of DM and related cardiovascular events [28, 30]. Adipocytes and macrophages, located in adipose tissue, are the main sources of increasing IL-6 concentration in plasma in patients with obesity and diabetes [28, 31], however, there are insufficient data for establishing a causal relationship between IL-6 levels and the development of metabolic and cardiovascular disorders. Due to its pleiotropic action in various tissues and organs, the exact role of IL-6 in the pathogenesis of diabetes should be carefully studied, but with the possibility of cross-reactions between affected tissues and organs.

hypertension and obesity is associated with significantly higher blood levels of IL-6, HbA1c and HOMA-IR index. A comparative analysis of LV diastolic function in women aged 40–60 years, suffering from hypertension and obesity, depending on the presence or absence of DM, revealed a tendency to worsening of LV diastolic filling parameters even in conditions of degree I DD (relaxation disorder).

Conclusions

Women aged 40–60 years with DLVD, suffering from hypertension with I–III degree obesity and concomitant type II DM differ from a similar cohort of patients without DM tendencies in increase of the BMI, SBP, DBP, leptinemia levels and a decrease in the distance of the 6-minute walk test, LVEF and blood adiponectin. The presence of concomitant DM in women aged 40–60 years with

Prospects for future research

The prospect of further research will be the development of measures to reduce the manifestations of DLVD as a sign of early heart disease in DM in women with hypertension and obesity.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів/Information about the authors

Наталія Миколаївна Кириченко – к. м. н., доцент кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти Сумського державного університету (drkirichenkonn@gmail.com, 050-307-12-88);

Ополонська Наталія Олексіївна – асистент кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти Сумського державного університету (nataljaopolonskaja@gmail.com, 054-277-40-83);

Степанець Олена Володимирівна – викладач медичного коледжу Харківської медичної академії післядипломної освіти (stepanets-e@ukr.net, 057-711-80-16)

References (список літератури)

1. Kenny H, Abel E. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ. Res.* 2019, 124, 121–141. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
2. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA.* 2011;306:856–63. doi: 10.1001/jama.2011.1201.
3. Fontes-Carvalho, R, Ladeiras-Lopes, R, Bettencourt, P, et al. (2015). Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 14(1), 4. doi:10.1186/s12933-014-0168-x
4. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1113–32. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034
5. Seo JM, Park TH, Lee DY, et al. Subclinical Myocardial Dysfunction in Metabolic Syndrome Patients without Hypertension. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2011;19:134–9. doi: 10.4250/jcu.2011.19.3.134
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, Volume 34, Issue 28, 21 July 2013, Pages 2159–2219. doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339
7. Kovalenko VM, Sychoy OS, Dolzhenko MM ta in. Rekomendatsii z ekhokardiohrafichnoi otsinky diastolichnoi funktsii livoho shlunochka [Amosov Institute]. Режим доступу: <http://amosovinstitute.org.ua/wp-content/uploads/2018/11/Rekomendatsiyi-diastola.pdf>.
8. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016. N 4, P. 277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
9. Dinh W, Lankisch M, Nickl W, et al. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2010;9:63. doi: 10.1186/1475-2840-9-63
10. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kunita E, et al. Insulin resistance and subclinical abnormalities of global and regional left ventricular function in patients with aortic valve sclerosis. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:86. doi: 10.1186/1475-2840-13-86
11. Bajraktari G, Koltai MS, Ademaj F, et al. Relationship between insulin resistance and left ventricular diastolic dysfunction in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Int J Cardiol.* 2006; 110:206–11. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.08.033
12. Abel ED, O'Shea KM, Ramasamy R. Insulin resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2068–76. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241984
13. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation.* 2007;115:3213–23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679597
14. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. Effect of obesity and insulin resistance on

- myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation*. 2004;109:2191–6. doi: 10.1161/01.CIR.0000127959.28627.F8
15. Stratmann B, Tschoepe D. Heart in diabetes: not only a macrovascular disease. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S138–44. doi: 10.2337/dc11-s208
16. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114:597–605. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854
17. Banerjee D, Biggs ML, Mercer L, et al. Insulin resistance and risk of incident heart failure: Cardiovascular Health Study. *Circ Heart Fail*. 2013;6:364–70. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000022
18. Vardeny O, Gupta DK, Claggett B, et al. Insulin resistance and incident heart failure the ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *JACC Heart Fail*. 2013;1:531–6. doi: 10.1016/j.jchf.2013.07.006
19. Russo C, Jin Z, Homma S, et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a communitybased study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1368–74. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.042.
20. Canepa M, Strait JB, Abramov D, et al. Contribution of central adiposity to left ventricular diastolic function (from the Baltimore Longitudinal Study of Aging). *Am J Cardiol*. 2012;109:1171–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.11.054
21. Canepa M, Strait JB, Milaneschi Y, et al. The relationship between visceral adiposity and left ventricular diastolic function: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23:1263–70. doi: 10.1016/j.numecd.2013.04.003
22. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005;294:334–41. doi: 10.1001/jama.294.3.334
23. Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, obesity, metabolic syndrome, and diabetes relevance to incidence of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:283–93. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.029.
24. Qu D, Liu J, Lau CW, Huang Y (2014). IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. *British Journal of Pharmacology*, 171(15), 3595–3603. doi:10.1111/bph.12713.
25. Rehman K, Akash MSH., Liaqat A, et al. (2017). Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 27(3), 229–236. doi:10.1615/critreueukaryotgeneexpr.2017019712
26. Akbari, M, Hassan-Zadeh V (2018). IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*, 26(3), 685–698. doi:10.1007/s10787-018-0458-0
27. Nazari A, Sardoo AM, Fard ET, et al. (2017) Is IL-6 Increased in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Independent of Nephropathic Complication? *J Endocrinol Diabetes Obes* 5(2): 1102.
28. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. (2003). Inflammatory Cytokines and the Risk to Develop Type 2 Diabetes: Results of the Prospective Population-Based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*, 52(3), 812–817. doi:10.2337/diabetes.52.3.812
29. Wang Y, van Boxel-Dezaire AHH, Cheon H, Yang J, Stark GR (2013). STAT3 activation in response to IL-6 is prolonged by the binding of IL-6 receptor to EGF receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(42), 16975–16980. doi:10.1073/pnas.1315862110
30. Lowe G, Woodward M, Hillis G, et al. (2013). Circulating Inflammatory Markers and the Risk of Vascular Complications and Mortality in People With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease or Risk Factors: The ADVANCE Study. *Diabetes*, 63(3), 1115–1123. doi:10.2337/db12-1625
31. Pradhan, A. D. (2001). C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*, 286(3), 327. doi:10.1001/jama.286.3.327

(received 13.11.2019, published online 29.12.2019)

(одержано 13.11.2019, опубліковано 29.12.2019)

Abstract

T. A. Filonova,
V. M. Savvo,
Yu. V. Sorokolat,
Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education

MINOR CARDIAC ABNORMALITIES IN CHILDREN OF KHARKIV: PECULIARITIES OF STRUCTURE AND DISTRIBUTION

Cardiovascular pathology is one of the urgent problems of modern medicine, including children. The peculiarity of most cardiovascular diseases in children lies in their prolonged formation, tendency to chronic course, less apparent clinical manifestations in the first stages of the disease.

Objective. In childhood, large-scale clinical epidemiological studies have not yet become widespread. But the available statistics allows analyzing trends and patterns that reflect the features of cardiovascular pathology in childhood, its role in health of the child population, which was the objective of this paper.

Materials and methods. The analysis of medical and statistical documents of 1825 children aged 0–18 years followed up for cardiomyopathies of dysplastic genesis (DGC) in healthcare facilities of Kharkiv. The indications for following up were clinical symptoms and cardiac ultrasound findings during outpatient or inpatient examination in the absence of organic cardiovascular diseases.

Results. Most often, clinical manifestation and, accordingly, diagnosis were observed from 4 to 11 years. Most minor cardiac abnormalities persist over the lifetime, and clinical significance may increase with age, contributing to the development of pathology or becoming a risk factor for cardiac pathology.

Conclusions. The structure of minor cardiac abnormalities among the children of the dispensary group is heterogeneous: prolapse of the mitral valve (mostly isolated), abnormal chords of the left ventricle and open foramen ovale are most frequently recorded; prolapse of other valves and aneurysms of the atrial septum are very rare. Primary diagnosis of minor cardiac abnormalities mainly takes place at age 4 to 11 years. Summarizing the findings, it can be noted that minor cardiac abnormalities have a relatively high detection rate and constitute a large and heterogeneous dispensary monitoring group.

Keywords: cardiovascular pathology, children, structure, mitral valve prolapse, open foramen ovale.

Corresponding author: savvovm50@mail.ru

Резюме

Т. А. Філонова,
В. М. Савво,
Ю. В. Сороколат,
*Харківська медична академія
післядипломної освіти*

**МАЛІ АНОМАЛІЇ СЕРЦЯ СЕРЕД ДІТЕЙ М. ХАРКОВА:
ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ І ПОШИРЕННЯ**

Серцево-судинна патологія є однією з актуальних проблем сучасної медицини, в тому числі й дитячого віку. Особливістю більшості кардіоваскулярних захворювань у дітей є їх тривале формування, схильність до хронічного перебігу, малосимптомність клінічних проявів на перших етапах хвороби.

Мета. У дитячому віці все ще не набули поширення великі клініко-епідеміологічні дослідження. Але наявні статистичні дані дозволяють аналізувати тенденції та закономірності, що відображають особливості серцево-судинної патології в дитячому віці, її роль у формуванні здоров'я дитячого населення, що і стало метою даної роботи.

Матеріали і методи. Проведено аналіз медико-статистичної документації 1825 дітей у віці 0–18 років, що спостерігаються з приводу кардіоміопатій диспластичного генезу (ДКП) у лікувально-профілактичних установах міста Харкова. Показанням для взяття на облік були наявність клінічної симптоматики і результати ультразвукового дослідження серця на амбулаторному або стаціонарному етапах обстеження при відсутності органічних кардіоваскулярних захворювань.

Результати. Найчастіше клінічна маніфестація і, відповідно, встановлення діагнозу відзначалися з 4-х до 11-ти років. Більшість МАРС зберігаються протягом життя, і з віком можуть набувати самостійного клінічного значення, сприяючи розвитку патології або стаючи чинником ризику кардіальної патології.

Висновки. Таким чином, структура МАРС серед дітей диспансерної групи є неоднорідною: найбільш часто реєструються пролапс мітрального клапана – (переважно ізольований), аномально розташовані хорди лівого шлуночка і відкрите овальне вікно; досить рідко виявляються пролапс інших клапанів і аневризма міжпередсердної перетинки. Первинна діагностика малих аномалій розвитку серця доводиться переважно на вік дітей від 4 до 11 років. Узагальнюючи отримані дані, можна відзначити, що МАРС мають досить високу частоту виявлення і складають велику та неоднорідну групу диспансерного спостереження.

Ключові слова: кардіоваскулярна патологія, діти, структура, пролапс мітрального клапана, відкрите овальне вікно.

Автор, відповідальний за листування: savvovm50@mail.ru

Вступ

Серцево-судинна патологія є однією з актуальних проблем сучасної медицини, в тому числі й дитячого віку. Особливістю більшості кардіоваскулярних захворювань у дітей є їх тривале формування, схильність до хронічного перебігу, малосимптомність клінічних проявів на перших етапах хвороби. У той же час, сучасний рівень розвитку медицини дозволяє виявляти контингенти дітей, що мають підвищену ймовірність реалізації серцево-судинної

патології, особливо при дії провокуючих чинників ризику.

Широке впровадження в клінічну практику ехокардіографії відкрило великі перспективи прижиттєвого вивчення морфофункціонального стану серця. Поряд з ранньою діагностикою вад розвитку, запальних та інших захворювань серцево-судинної системи, з'явилася можливість виявляти і невеликі структурні зміни, так звані малі аномалії розвитку серця (МАРС).

МАРС представляють собою анатомічні зміни типової архітекτονіки серця і магістральних судин, які не супроводжуються грубими функціональними або гемодинамічними порушеннями. Однак, їх клінічні прояви можуть реалізуватися через багато років після народження, часто на тлі хронічних хвороб, обтяжуючи асоційовану патологію. Найчастіше МАРС формуються на етапах ембріо- або онтогенезу як прояв спадково обумовлених порушень сполучної тканини і розглядаються в рамках синдрому сполучнотканинної дисплазії [1, 2, 3].

Спектр диспластичних кардіальних змін різноманітний. До найбільш частих з них відносяться: пролапс мітрального клапана, ектопічні розташовані хорди і трабекули шлуночків, відкрите овальне вікно; до більш рідкісних - пролапс інших клапанів, асиметрія тристулкового аортального клапана, аневризми міжпередсердної перетинки, дилатація синусів Вальсальви аорти і ряд інших. Багато варіантів МАРС добре відомі, проте їх анатомія і функціональний вплив на діяльність серцево-судинної системи до сих пір обговорюються, немає єдиної думки про клінічне значення МАРС, багато з яких мають нестабільний характер, пов'язаний з ростом дитини. Так, можливий зворотний розвиток збільшеного євстахієва клапана, пролабуючих гребінчастих м'язів в правому передсерді, пролапсу мітрального клапана (ПМК), закриття овального вікна, нормалізація діаметра магістральних судин. У той же час, можлива асоціація МАРС з розвитком таких ускладнень як недостатність клапанного апарату, інфекційний ендокардит, порушення ритму, аж до ризику раптової смерті (Школьнікова М. А., 2008; Белозьоров Ю. М., 2009; Кучеренко А. П., 2005). Є дані про те, що сполучнотканинні аномалії серця, зокрема ПМК, робить негативний вплив на стан системної діяльності, зокрема, сприяють зниженню компенсаторних можливостей серцевого та мозкового кровотоку, що призводить до поганої переносимості фізичних навантажень і схильності до непритомних станів (Белан Ю. Б., 2009). Ряд дослідників показали порушення діастолічної функції серця у дітей і дорослих при деяких МАРС, зокрема при ектопічно розташованих хордах і ПМК [1, 2].

Найбільш вивченими є пролапс мітрального клапана і аномально розташовані (ектопічні) хорди лівого шлуночка (АРХЛШ).

ПМК – основним методом діагностики є двовірна ехокардіографія, заснована на візуалізації прогинання однієї або обох стулок мітрального клапана більше 2 мм за лінію фіброзного кільця в парастернальній проекції довгої осі лівого шлуночка [1, 3, 4, 5]. Клінічні прояви ПМК варіюють від мінімальних до значних і визначаються ступенем сполучнотканинної дисплазії, вегетативними розладами. Прогноз асоціюється з 2 маркерами:

- товщиною мітральних стулок (які свідчать про наявність міксоматозних змін клапана) і
- наявністю мітральної регургітації.

В даний час запропоновано виділяти кілька варіантів ПМК:

- ПМК як одна з малих аномалій розвитку серця, нерідко зустрічається у пацієнтів з різними диспластичними синдромами і фенотипами як прояв спадкового порушення сполучної тканини (СПСТ) і аномального розвитку сполучнотканинного каркаса серця;
- ПМК як самостійне, генетично детерміноване СПСТ [1, 6].

У дітей і підлітків виділяють ПМК як варіант нормального розвитку серця, іншими словами фізіологічний пролапс, який не супроводжується специфічною аускультативною і клінічною симптоматикою, а в катамнезі в міру зростання і розвитку дитини зникає, тобто є вік-залежним феноменом [4, 7]. При цьому, треба мати на увазі, що виявлений у дитинстві дуже нешкідливий ПМК, може прогресувати і перетворитися в клінічно значущий синдром. Ідеться про ступінь міксоматозної дегенерації, яка може бути в різних сегментах мітральних стулок, на хордах і призводити до нерівномірного розподілу гемодинамічного навантаження при наростанні ступеня пролабування і регургітації. Тому, з огляду на значення міксоматозної дегенерації в подальшому прогнозі, згідно з рекомендаціями американської асоціації серця, хворі з ПМК потребують періодичного клінічного контролю [6, 8].

Іншою МАРС, яка часто зустрічається, є аномально розташовані хорди і трабекули. Єдиної термінології в сучасній літературі щодо даних структур немає. Автори використовують різні визначення: помилкові, додаткові, аномальні, ектопічні хорди або трабекули. В останні роки, з поліпшенням якості апаратури, частота виявлення аномальних хорд у дітей може досягати 80 % – 90 % [1, 3, 9, 10, 15]. На сьогодні визначено зв'язок АРХ з серцевими аритміями,

при цьому особливого значення з точки зору аритмогенності, надають множинним (більше 3-х) і поздовжньо розташованим хордам. Розвитку діастолічної дисфункції серця можуть сприяти множинні і поперечні АРХ. Опубліковані результати Фремінгеймського дослідження підтвердили взаємозв'язок АРХЛШ з систолічними шумами неясного походження і ЕКГ ознаками гіпертрофії лівого шлуночка [11]. У той же час, є всі підстави вважати, що поодинокі верхівкові хорди і трабекули можна розглядати як варіант норми.

Відкрите овальне вікно (ВОВ) відноситься до фетальних комунікацій, функціонує внутрішньоутробно, а у частини дітей, і після народження. У нормальних фізіологічних умовах овальне вікно закривається протягом першого року після народження, проте за даними великого дослідження, заснованого на більш ніж 9000 аутопсій, поширеність його в загальній популяції коливається від 15 до 35 %. У більшості випадків дана аномалія клінічно не проявляється, але за низки умов може стати причиною розвитку парадоксальної емболії (проходження ембола будь-якої природи з венозної системи в артеріальну). В динаміці можливо як самостійне закриття овального отвору по мірі дорослішання дитини, так і його розширення з часом, причому значне [10, 12, 16].

Незважаючи на достатню кількість спостережень, які висвітлюють різні аспекти клінічного значення МАРС у дітей, ставлення до них залишається неоднозначним. Беручи до уваги значну поширеність і, в більшості випадків, сприятливий перебіг і прогноз, багато клініцистів взагалі не розглядають МАРС як патологічний стан. Інші, ґрунтуючись на багаторічних спостереженнях, вважають, що таке твердження не можна поширювати на всіх індивідуумів з даними структурними особливостями серця. Доказом служить підвищений ризик виникнення у цих осіб аритмій, тромбоемболій, інфекційного ендокардиту, серцевої недостатності [1, 3, 13].

Відомості про поширеність малих структурних аномалій розвитку серця вкрай суперечливі (від 40–50 % до 95–98 %), що обумовлено їх видом, виразністю клінічних проявів, різною здатністю апаратури, контингентом обстежених [1, 3, 4, 9, 14]. Залишаються дискусійними багато термінологічних та класифікаційних аспектів. Необхідна оцінка їх у віковому аспекті: важливо визначити, що є анато-

мо-фізіологічною особливістю зростаючого серця, а що аномалією, відхиленням від нормального його розвитку. Відсутність чіткості та доказовості в цих питаннях ускладнюють роботу педіатрів, особливо первинної ланки охорони здоров'я.

Актуальність продовження досліджень в цьому напрямку обумовлена не тільки медичними аспектами, а й соціальними проблемами. Необхідно вирішувати питання про допустимість і обсяги фізичних навантажень, вибір професійної діяльності, можливості несення військової служби і т.д.

Мета. У дитячому віці все ще не набули поширення великі клініко-епідеміологічні дослідження. Але наявні статистичні дані дозволяють аналізувати тенденції та закономірності, що відображають особливості серцево-судинної патології в дитячому віці, її роль у формуванні здоров'я дитячого населення, що і стало метою даної роботи.

Матеріали і методи дослідження. Проведено аналіз медико-статистичної документації 1825 дітей у віці 0–18 років, що спостерігаються з приводу кардіоміопатій диспластичного генезу (ДКП) у лікувально-профілактичних установах міста Харкова. Показанням для взяття на облік були наявність клінічної симптоматики і результати ультразвукового дослідження серця на амбулаторному або стаціонарному етапах обстеження при відсутності органічних кардіоваскулярних захворювань.

Результати дослідження та їх обговорення. За статевим складом співвідношення хлопчиків і дівчаток було приблизно однаковим, при незначному переважанні хлопчиків: група хлопчиків складала – 946 осіб (51,8 %) і група дівчаток – 879 осіб (48,2 %). Вікова структура диспансерної групи дітей представлена на малюнку № 1.

Як впливає з даних, представлених на малюнку № 1, діти у віці 0–6 років склали 28,3 %, діти 7–14 років – 47,6 %, діти 15–18 років – 24,1 %. Тобто, близько 2/3 всіх спостережуваних пацієнтів були шкільного віку. Даний факт обумовлений, мабуть, як клінічною маніфестацією у міру дорослішання дитини, результатом дії несприятливих факторів середовища, так і збільшеною медичною активністю, особливо в останні роки, роллю профілактичних оглядів з доступністю ультразвукового обстеження серця.

При аналізі молодшої вікової групи звертала на себе увагу приблизно однакова кількість

дітей в підгрупах 2–3 років і 4–6 років (247–13,5 % і 257–14,1 % відповідно), при цьому малі аномалії розвитку серця у дітей першого року життя виявлені лише у 0,7 %. Зазначені особливості відповідають віковій фізіології

МАРС, пов'язаній з клініко-ехокардіографічною маніфестацією по мірі зростання і розвитку дитини, диференціюванням і зростанням серцевих структур, що тривають.

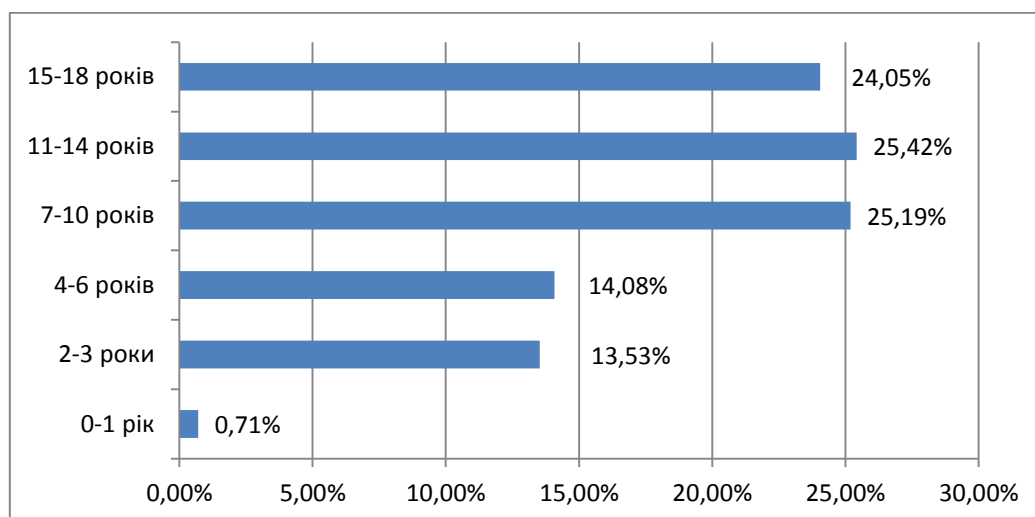


Рисунок 1 – Вікова структура диспансерної групи дітей

Серед пацієнтів до 1 року життя МАРС були представлені аномально-ектопічними хордами лівого шлуночка і міжпередсердним сполученням по типу функціонуючого овального вікна.

Структура окремих МАРС серед дітей міста Харкова представлена в таблиці № 1. Як впли-

ває з даних таблиці, більшість дітей диспансерної групи спостерігалися з приводу ізольованих МАРС, а саме: ПМК, ВОВ і ектопічно розташовані хорди лівого шлуночка (38,4 %; 18,8 % і 15,1 % відповідно).

Таблиця 1 – Структура окремих МАРС серед дітей м. Харкова

Окремі види МАРС	Абсолютна кількість	%
Пролапс мітрального клапану	700	38,4
Пролапс мітрального клапану + аномально розташовані хорди	320	17,5
Пролапс мітрального клапану + відкрите овальне вікно	40	2,2
Відкрите овальне вікно	344	18,8
Відкрите овальне вікно + аномально розташовані хорди	122	6,7
аномально розташовані хорди	276	15,1
Інше	23	1,3
Всього	1825	100

Серед всіх пацієнтів з диспластичними структурними аномаліями серця ПМК встановлено більш, ніж у половини пацієнтів (58,1 %), при цьому ізольований ПМК – у 38,4 % дітей, ПМК у поєднанні з аномальними хордами – у 17,5 % і ПМК у поєднанні з відкритим овальним вікном – у 40 дітей (2,2 %).

У групі дітей з ПМК переважало пролабування 1 ступеня – 569 дітей (53,7 %). Пролабування 2-го ступеня встановлено у 287 (27,1 %)

пацієнтів і ПМК 3-го ступеня діагностовано лише у 2-х дітей. Наведені показники відповідають літературним даним про найбільшу поширеність пролапсу мітрального клапана I-го ступеня як малої структурної аномалії, асоційованої з загальною недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією. Пограничні варіанти пролабування 1–2 і 2–3 ступенів встановлено у 19,4 % і 0,9 % дітей відповідно.

Мітральна регургітація в межах 1 і 1–2 ступенів, тобто гемодинамічно мало значуща, відзначалася в 14 випадках, переважно у дітей з ПМК, який перевищує I-ий ступінь.

Серед аналізованої групи дітей АРХ встановлені у 15,1 % пацієнтів, у поєднанні з іншими МАРС – у 24,2 % дітей диспансерної групи, найбільш часто – з ПМК (17,5 %). Менша представленість частоти зустрічальності АХЛШ порівняно з даними популяційних досліджень обумовлена тим, що в міру накопичення знань про прогностичну характеристику ектопічних хорд, здійснюється диференційований підхід до клінічної оцінки та взяття дітей під диспансерний нагляд: особливе значення мають гемодинамічно значущі аномальні хорди, які створюють умови для турбулентності кровотоку і можуть впливати на внутрішньосерцеву гемодинаміку, а також можуть бути асоційовані з порушеннями ритму і провідності. У групі пацієнтів, що спостерігалися з АХЛШ у 3,6 % дітей діагностовано синдром/феномен WPW, що диктує спостереження їх і як пацієнтів з дизритміями.

Функціонуюче овальне вікно, як варіант міжпередсердної комунікації, виявлений у 27,8 % дітей, з них в якості самостійної аномалії у 344 пацієнтів (18,9 %), у 8,9 % дітей у поєднанні з аномальними хордами і ПМК (6,7 і 2,2 % відповідно). Підходи до діагностики та клінічної інтерпретації овального вікна є одними з найбільш дискусійними. В цілому наведені дані не суперечать літературним джерелам про поширеність ВОВ. У той же час, має місце виражена варіабельність груп диспансерного обліку дітей з ВОВ по окремих районах міста, що, мабуть, є відображенням існуючих точок зору на дану проблему.

Серед інших МАРС в групі диспансерного спостереження найбільш часто представлена аневризма міжпередсердної перетинки – 1,1 %, у 19 дітей – пролапс трикуспідального клапану, як супутній ПМК, у 2-х – пролапс аортального клапану.

Висновки

Таким чином, структура МАРС серед дітей диспансерної групи є неоднорідною: найбільш часто реєструються пролапс мітрального клапана – (переважно ізольований), аномально розташовані хорди лівого шлуночка та відкрите овальне вікно; досить рідко виявляються пролапс інших клапанів і аневризма міжпередсерд-

Аналіз віку дітей при виявленні МАРС і взяття на диспансерний облік показав, що найчастіше клінічна маніфестація і, відповідно, встановлення діагнозу відзначалися з 4-х до 11-ти років (46,4 % дітей), що відповідає як періоду активного росту дітей, так і проведенню поглиблених медичних оглядів при оформленні дітей не тільки в дошкільно-шкільні установи, а й у випадках початку занять у спортивних секціях. Найнижче первинне виявлення у підлітків 15–18 років (4,3 %), що обумовлено, мабуть, верифікацією структурних аномалій на попередніх вікових етапах.

Більшість МАРС зберігаються протягом життя, і з віком можуть набувати самостійного клінічного значення, сприяючи розвитку патології або стаючи чинником ризику кардіальної патології: екстрасистоїї при несправжніх хордах лівого шлуночка, парадоксальній емболії при відкритому овальному вікні, стенозу аорти при асиметрії трикуспідального аортального клапану, тромбоемболічним ускладненням при аневризмі міжпередсердної перетинки. Міксоматозна дегенерація стулок і хорд прогресує з віком і може бути причиною перфорації стулок і/або розриву хорд мітрального клапану в старшому віці (6).

По мірі накопичення даних досліджень встановлено, що в процесі росту і розвитку організму накопичуються дефекти в системі сполучної тканини: білках позаклітинного матриксу, ферментах, клітинах. Полігенний характер дисплазії сполучної тканини (ДСТ), численність структур, залучених у патологічний процес, знаходять відображення в конкретних клінічних проявах ДСТ, які можуть змінюватися з віком. І час появи клінічних ознак спадкових порушень сполучної тканини залежить від закономірностей генної експресії і факторів зовнішнього середовища. Важливо, що чим раніше вони проявляються, тим вірогідніше діагноз і найімовірніше несприятливий прогноз, що слід враховувати при диспансерному спостереженні таких хворих.

ної перетинки. Первинна діагностика малих аномалій розвитку серця доводиться переважно на вік дітей від 4 до 11 років. Узагальнюючи отримані дані, можна відзначити, що МАРС мають досить високу частоту виявлення і складають велику та неоднорідну групу диспансерного спостереження.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення МАРС з розробкою чітких критеріїв подальшого спостереження дітей і

стратифікацією ризику дозволить оптимізувати організаційно-методичні питання диспансерної роботи і сприятиме вдосконаленню лікувально-профілактичної допомоги дитячому населенню.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Т. А. Філонова, доцент кафедри педіатрії та дитячої неврології ХМАПО;

В. М. Савво, доцент кафедри педіатрії та дитячої неврології ХМАПО;

Ю. В. Сороколат, директор Департаменту охорони здоров'я Харківської міської ради, доцент кафедри педіатрії та дитячої неврології ХМАПО;

Харківська медична академія післядипломної освіти, м Харків, вул. Корчагінцев, 58

References (список літератури)

- Zemtsovsky EV, Malev EG. *Mali anomalii sertsya i dysplasticheskye fenotyp* [Minor cardiac abnormalities and dysplastic phenotype]. Spb: IVESEP, 2012. 160 p.
- Kadurina TI, Gorbunova VN. *Dysplaziya spoluchnoyi tkanyny. Kerivnytstvo dlya likariv* [Dysplasia of connective tissue. Guide for Doctors]. Spb: ELBI-SPb, 2009. 704 p.
- Mutafyan OA. *Poroky i mali anomalii sertsya u ditey ta pidlitkiv* [Defects and minor cardiac abnormalities in children and adolescents]. SPb: SPbMAPO Publishing House, 2005. 408 p.
- Beloziorov YM, Osmanov IM, Magomedova ShM. *Prolaps mitral'noho klapana u ditey i pidlitkiv* [Mitral valve prolapse in children and adolescents]. M: Publishing House "Medpraktika-M", 2009. 132 p.
- Gnusaev SF. [Syndrome of connective tissue dysplasia in children]. *Likuyuchy likar*. 2010; 8:40-44.
- Tambovtseva VI. [Minor cardiac abnormalities in children and adolescents: the current state of the problem]. *Ros. Pediatricheskiy Zhurnal*. 2009;3:15-17.
- Zemtsovsky EV, Malev EG, Lobanov M.Yu. et al. [Minor cardiac abnormalities]. *Ros. Kardiologicheskii Zhurnal*. 2012;1:77-78.
- AHA/ACC 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. of the American College of Cardiology*. 2006;48(3):e1-148.
- Grigoricheva EA, Lukmanova GR, Barysheva VA [Ghent criteria for Marfan syndrome and minor cardiac abnormalities in the youth population]. *Ros. Kardiologicheskii Zhurnal*. 2014;5(109).
- Serezhenko NP, Bolotova VS [On the structure and prevalence of minor cardiac abnormalities]. *Zhurnal Anatomii i Histopatologii*. 2013;2(1):53-57.
- Kenchais S, Benjamin E, Evans J et al. Epidemiology of left ventricular false tendons: Clinical correlates in the Framingham Heart Study. *J. Am. Soc. Of Echocardiogr*. 2009;22(6):739-745.
- Sharikina AS. [Open foramen ovale – minor cardiac abnormality or defect?] *Consilium Medicum. Pediatriya*. 2013;1:24-26.
- Volosovets OP, Kryvopustov SP, Yemets OV. [Infectious endocardium in children: current approaches to diagnosis, treatment and prevention]. *Dytyachyy likar*. 2013;2(23):5-10.
- Filonova TA, Savvo VM. [Syndrome of connective tissue dysplasia in children]. *Tavriyskyy Medyko-Biologichnyy Visnyk*. 2013;3(63):157-158.
- Dotsenko NYa, Gerasymenko LV, Boiev SS, Shekhunova IA, Dedova VO. [Manifestations of unclassified connective tissue dysplasia depending on age. Prognosis]. *Ukrayins'kyy revmatologichnyy zhurnal*. 2012;47(1).
- Sharikina AS, Badieva VA. [Abnormal left ventricular chords as a source of arrhythmias: myth or reality?] *Pediatriya*. 2018;97(3):125-132.

(received 13.11.2019, published online 29.12.2019)

(одержано 13.11.2019, опубліковано 29.12.2019)

Abstract

O. O. Potapov¹,
O. P. Kmyta¹,
O. O. Tsyndrenko¹,
N. O. Dmytrenko^{1,2},
E. V. Kolomiets¹,
V. V. Pokhmura¹,
M. P. Khavro¹,
T. V. Bereznyi¹,

¹Medical Institute of Sumy State
University, Sumy, Ukraine;

²Communal Institution of Sumy
Regional Council "Sumy Regional
Clinical Hospital"

LOCALIZATION AND HISTOLOGICAL STRUCTURE OF
SPINAL CORD TUMORS IN PATIENTS IN SUMY REGION

Spinal cord tumors include tumors developing from its parenchyma, vessels, roots and membranes.

The main theory of the formation of spinal cord tumors is the poly-etiological dysontogenetic theory. According to this theory, hereditary factors, dysembriogenesis, trauma, carcinogenic effects, viral infection, intoxication, radiation, etc. play an important role in the development of tumors.

Although scientists keep finding out more about genetic and environmental factors influencing the development of many types of tumors, spinal tumors are still a relatively unknown subject. Spinal tumors partially contain pathological genes, but in many cases, researchers don't know what causes these genetic changes.

Tumors of the central nervous system (CNS) make up 12% of all tumors, tumors of the spinal cord – 3% of nervous system disorders, in the structure of malignant lesions of the CNS – 1,4-5%, occur mainly at the age of 20-60 years. In children, as well as in elderly and senile persons, these tumors are rare. Most often, they develop not from the brain matter, but from the surrounding tissue, and when they increase in size, they compress the spinal cord.

Spinal tumors are usually divided into primary and secondary. The group of primary tumors include tumors, originating from the brain matter (intramedullar tumors), and those that grow from the membranes of the brain, roots, vessels (extramedullar tumors). Extramedullar tumors are much more common (in 80% of all spinal tumors) than intramedullar tumors.

Extramedullar tumors can be both subdural and epidural. The majority of extramedullar tumors are subdural. Occasionally there are tumors, some of which are located inside the dural sac, and some – outside the dura mater, they are subdural-epidural tumors, as well as epidural-extrovertebral tumors.

Among extramedullar tumors the most commonly diagnosed are meningiomas and neurinomas, among intramedullar the most common are ependymomas, less common are astrocytomas and oligodendroglioma. Glioblastomas of the spinal cord is extremely rare; the most common metastases from the posterior fossa are medulloblastomas.

Intracerebral tumors of the spinal cord are characterized by greater biological benignity, than similar brain tumors. Extracerebral spinal cord

tumors have no such differences in their biological properties.

In general, spinal cord tumors are more common in elderly patients. Neurinomas and meningiomas predominate in adults, and ependymomas and dysgenetic tumors (teratoma, epidermoid cysts) – in children.

Peculiarities of etiopathogenetic aspects, clinical course, influence on socio-economic factors encourage further improvement of diagnosis and more detailed study of this type of tumors.

Materials and methods. The analysis of medical records of patients with spinal cord tumors, who were hospitalized in neurological departments of the Sumy Regional and 4th City Clinical Hospitals in 2015-2018 was carried out. 69 clinical cases were processed in order to investigate the prevalence of spinal cord tumors in the Sumy region, the characteristics of the disease in this group of patients, the leading symptoms, methods of diagnosis and treatment.

The analysis of statistical data, obtained after processing of the research materials, was carried out using the licensed version of the IBM SPSS Statistics 17 software.

Our study significantly established that, according to the histological structure, in 46 patients (28 women and 18 men) meningiomas were predominant and that in 31 patients they were located at the level of Th6-Th12. Mainly in 42 patients (33 women and 9 men, $p < 0.05$) spinal cord neoplasms were localized at the level of Th6-Th12, with extramedular-intradural tumor location – 57 patients (38 women and 19 men).

According to our study, pain syndrome significantly prevailed in 42 patients (35 with extramedular-intradural tumor localization).

The study of the histological structure of tumors depending on their localization is an integral part of both diagnosis and treatment, and an important component of predicting the quality of life of the patient.

Key words: spinal tumors, clinical syndromes, magnetic resonance tomography.

Corresponding author: Tsyndrenko@ukr.net

Резюме

О. О. Потапов¹,
О. П. Кмита¹,
О. О. Циндренко¹,
Н. О. Дмитренко^{1,2},
Є. В. Коломієць¹,
В. В. Похмура¹,
М. П. Хавро¹,
Т. В. Березний¹,

¹Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми, Україна;

²Комунальний заклад Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня»

ЛОКАЛІЗАЦІЯ ТА ГІСТОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ПУХЛИН СПИННОГО МОЗКУ У ХВОРИХ В СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Актуальність. У наш час пухлини спинного мозку, спинномозкових оболонки і кінського хвоста діагностуються не часто, але їх курабельність напряму залежить від глибини знань лікаря щодо особливостей початкових проявів захворювання, їх виявлення із формуванням індивідуального підходу до тактики ведення пацієнта, розробкою планів лікування, враховуючи можливі ускладнення та прогноз перебігу. За даними національної програми реєстру пухлин (NPCR) та програми спостереження, епідеміології та вихідних показників пухлин (SEER) в Америці за 2004-2007 рр. (охоплено 99,2 % популяції) було зареєстровано 2576 злоякісних і 9136 доброякісних первинних пухлин спинного мозку. Загальна захворюваність складає 1,08 на 100 000, з частотою 0,99 на 100 000 у жінок і 1,15 у чоловіків.

Мета та завдання: Порівняти взаємозв'язок між гістологічною структурою, рівнем ураження, провідним клінічним синдромом та локалізацією пухлин спинного мозку у хворих.

Матеріали та методи. Було проведено аналіз медичних карт хворих із пухлинами спинного мозку, які знаходилися на стаціона-

рному лікуванні у неврологічних відділеннях Сумської обласної та 4-ї міської клінічних лікарень у 2015–2018 роках. Було опрацьовано 69 клінічних випадків із метою дослідження поширеності пухлин спинного мозку в Сумській області, особливостей перебігу захворювання у даної групи пацієнтів, провідними симптомами, методів діагностики та лікування.

Обробка статистичних даних, отриманих після опрацювання матеріалів дослідження, проводилася за допомогою ліцензійної версії програма IBM SPSS Statistics 17.

Нашим дослідженням вірогідно встановлено, що за гістологічною структурою у 46 хворих (28 жінок і 18 чоловіків) переважали менингіоми, що у 31 пацієнта розташовувалися на рівні Th6-Th12. Переважно у 42 хворих (33 жінки та 9 чоловіків, $p < 0,05$) новоутворення спинного мозку локалізувалися на рівні Th6-Th12, із екстрамедулярно-інтрадуральним розташуванням пухлини – 57 пацієнтів (38 жінок і 19 чоловіків). У 42 пацієнтів (35 – із екстрамедулярно-інтрадуральним розміщенням пухлини), за даними нашого дослідження, вірогідно переважав больовий синдром.

Вивчення гістологічної структури новоутворень залежно від їх локалізації є невід'ємною частиною як діагностики та лікування, так і важливим компонентом прогнозування якості життя хворого.

Ключові слова: спінальні пухлини, клінічні синдроми, магнітно-резонансна томографія.

Автор, відповідальний за листування: Tsyndrenko@ukr.net

Introduction

Spinal cord tumors include tumors developing from its parenchyma, vessels, roots and membranes [1].

The main theory of the formation of spinal cord tumors is the polyetiological dysontogenetic theory. According to this theory, hereditary factors, dysembriogenesis, trauma, carcinogenic effects, viral infection, intoxication, radiation, etc. play an important role in the development of tumors [2].

Although scientists keep finding out more about genetic and environmental factors influencing the development of many types of tumors, spinal tumors are still a relatively unknown subject. Spinal tumors partially contain pathological genes, but in many cases, researchers don't know what causes these genetic changes [3, 4].

Tumors of the central nervous system (CNS) make up 12% of all tumors, tumors of the spinal cord – 3% of nervous system disorders, in the structure of malignant lesions of the CNS – 1,4-5%, occur mainly at the age of 20-60 years. In children, as well as in elderly and senile persons, these tumors are rare. Most often, they develop not

from the brain matter, but from the surrounding tissue, and when they increase in size, they compress the spinal cord [5, 6].

Spinal tumors are usually divided into primary and secondary. The group of primary tumors include tumors, originating from the brain matter (intramedullar tumors), and those that grow from the membranes of the brain, roots, vessels (extramedullar tumors). Extramedullar tumors are much more common (in 80% of all spinal tumors) than intramedullar tumors [7].

Extramedullar tumors can be both subdural and epidural. The majority of extramedullar tumors are subdural. Occasionally there are tumors, some of which are located inside the dural sac, and some – outside the dura mater, they are subdural-epidural tumors, as well as epidural-extravertebral tumors [7].

Among extramedullar tumors the most commonly diagnosed are meningiomas and neurinomas, among intramedullar the most common are ependymomas, less common are astrocytomas and oligodendroglioma. Glioblastomas of the spinal cord is extremely rare; the most common metastases from the posterior fossa are medulloblastomas [8].

Intracerebral tumors of the spinal cord are characterized by greater biological benignity, than

similar brain tumors. Extracerebral spinal cord tumors have no such differences in their biological properties [8].

In general, spinal cord tumors are more common in elderly patients. In addition, there are age distribution features within different groups of tumors: neurinomas and meningiomas predominate in adults, and ependymomas and dysgenetic tumors (teratoma, epidermoid cysts) – in children [9].

Peculiarities of etiopathogenetic aspects, clinical course, influence on socio-economic factors encourage further improvement of diagnosis and more detailed study of this type of tumors.

Materials and methods. The analysis of medical records of patients with spinal cord tumors, who were hospitalized in neurological departments of the Sumy Regional and 4th City Clinical Hospitals in 2015-2018 was carried out. 69 clinical cases were processed in order to investigate the prevalence of spinal cord tumors in the Sumy region, the characteristics of the disease in this group of patients, the leading symptoms, methods of diagnosis and treatment.

The analysis of statistical data, obtained after processing of the research materials, was carried out using the licensed version of the IBM SPSS Statistics 17 software.

Study results. A total of 69 patients' medical histories were analyzed, whose age ranged from 35 to 60 years, 34 women and 35 men. The average age of the patients was 50.5 ± 15.5 years. Significantly ($p < 0.05$) according to the results of histological examination, meningioma was diagnosed in 46 (66.6%) patients (28 (60.8%) women and 18 (39.1%) men), ependymoma in 8 (11.59%) patients (4 women and 4 men), schwannoma in 4 men (5.7%) and chondroma in 4 (5.7%) women. In 7 (10.1%) patients, the histological structure of the tumor was not verified. In order to determine the localization and level of the lesion magnetic resonance imaging (MRI) with intravenous contrast enhancement was used, that was performed using devices with magnetic field induction at least 1.5 T in dynamics. It was significantly ($p < 0.05$) found that in 42 (60.8%) patients the lesion was located in the thoracic region at the level of Th6-Th12 vertebrae (33 (78.5%) women and 9 (21.4%) men), in 15 (21.7%) patients in the thoracic region at the level of Th1-Th6 vertebrae (9 (60%) women and 6 (40%) men), in 12 (17.3%) patients in the lumbar region at the level L1-L3 vertebrae (8 (66.6%) women and 4

(33.3%) men). Depending on the level of lesion and the results of histological examination, meningioma of the thoracic region was significantly ($p < 0.05$) most often diagnosed at the level of Th6-Th12 vertebrae (in 31 (44.9%) patients), also schwannoma was confirmed in 4 (5.79%) patients at this level. In 7 (10.1%) patients, the histological structure of the tumor was not verified. At the level Th1-Th6 meningioma was confirmed in 15 (21.7%) patients. At the level of L1-L3 ependymoma was verified in 8 (11.5%) patients and chondroma in 4 (5.79%) patients. Depending on the localization of the tumor it was located – intramedularly-intradurally (8 (11.59%) patients), extramedularly-intradurally (57 (82.6%) patients) and extradurally (4 (5.79%) patients). In 4 (5.79%) women, the tumor localization was extradural, in 38 (55.07%) women and 19 (27.5%) men – extramedular-intradural, in 4 (5.79%) women and 4 (5.79%) men – intramedular-intradural. The distribution was significant ($p < 0.05$).

The studied patients were distributed (distribution was significant, $p < 0.05$) according to identification of the main clinical syndrome: pain, radicular and sensitivity disorders. Pain syndrome was observed in 42 (60.8%) patients, radicular – in 4 (5.79%), sensitivity disorders were recorded in 23 (33.3%) patients. Among patients with extramedular-intradural location of the tumor, pain syndrome was observed in 35 (50.7%) patients, radicular – in 4 (5.79%), sensitivity disorders were recorded in 15 (21.7%), in patients with intramedular-intradural location, pain syndrome was observed in 4 (5.79%) patients, sensitivity disorders – in 4 (5.79%), in patients with extradural location, pain syndrome was observed in 4 (5.79%) patients.

Discussion. The results of our study are consistent with the data, contained in literature, which we analyzed when planning the work. That is, the space-occupying lesion tumors of the spinal cord are probably more often localized at the level of Th6-Th12 with extramedular-intradural location of the tumor, with a likely predominance of pain syndrome, as also evidenced by the data of Pronin I. M., Kornienko V. M. described in Diagnostic Neuroradiology, as well as the data of Livshits A.V. described in the textbook "Spinal Cord Surgery". The histo-topographical peculiarities of our study also corresponded with the statistical data, presented in the edition of the cancer registry.

Conclusions

Our study significantly established that, according to the histological structure, in 46 patients (28 women and 18 men) meningiomas were predominant and that in 31 patients they were located at the level of Th6-Th12.

Mainly in 42 patients (33 women and 9 men, $p < 0.05$) spinal cord neoplasms were localized at the level of Th6-Th12, with extramedullary-intradural

tumor location – 57 patients (38 women and 19 men). According to our study, pain syndrome significantly prevailed in 42 patients (35 with extramedullary-intradural tumor localization).

The study of the histological structure of tumors depending on their localization is an integral part of both diagnosis and treatment, and an important component of predicting the quality of life of the patient.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References (список літератури)

1. Slin'ko EI, Al-Qashqish II. Intradural ventral and ventrolateral tumors of the spinal cord: surgical treatment and results. *Journal: Neurosurgical focus*. 2004 Jul 15;17(1):ECP2. doi: 10.3171/foc.2004.17.1.9
2. Vynychuk SM, Dubenko YeH. *Nervovi khvoroby* [Nervous diseases]. Kyiv: Zdorovia, 2001. 696 p.
3. Golanov AV, Konovalov NA, Antipina NA. Stereotactic radiotherapy for spinal meningiomas and neurinomas. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2015;79(1):4-13. doi: 10.17116/neuro20157914-13. PubMed PMID: 25909741
4. Konovalov AN, Maxmudov UB, Gpygopyan AA. [Surgical treatment of craniovertebral meningiomas]. *Vopr. neyroxyrurgyy*. 2002; 1 (1):19.
5. Konno S, Yabuki S, Kinoshita T, Kikuchi S. Combined laminectomy and thoracoscopic resection of dumbbell-type thoracic cord tumor. *Spine* 2001 Mar 15;26(6):E130-4. doi: 10.1097/00007632-200103150-00005. PubMed PMID: 11246395
6. Soffiatti R. Chemotherapy of anaplastic oligodendroglial tumors. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Feb; 5(2): 295-306. doi: 10.1517/14656566.5.2.295. PubMed PMID: 14996626
7. Birbilis TA, Matis GK, Eleftheriadis SG. Spinal metastasis of glioblastoma multiforme: an uncommon suspect. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Apr 1;35(7):E264-9. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181c11748. PubMed PMID: 20195200
8. Zhen L, Yufeng C, Zhenyu S, Lei X. Multiple extracranial metastases from secondary glioblastoma multiforme: a case report and review of the literature. *J Neurooncol*. 2010 May;97(3):451-7. doi: 10.1007/s11060-009-0044-9. PubMed PMID: 19898745
9. Persson O, Fletcher-Sandersjö A, Burström G, Edström E, Elmi-Terander A. Surgical Treatment of Intra- and Juxtamedullary Spinal Cord Tumors: A Population Based Observational Cohort Study. *Front Neurol*. 2019 Jul 26;10:814. doi: 10.3389/fneur.2019.00814. PubMed PMID: 31404308; PubMed PMCID: PMC6676789

(received 29.11.2019, published online 29.12.2019)

(одержано 29.11.2019, опубліковано 29.12.2019)

Abstract

¹Kovalev V.,
²Diachenko Y.,
¹Malyshev V.,
³Rjabceva S.,
⁴Kolomiets O.,
⁴Lyndin M.,
⁴Moskalenko R.,
²Dovbysh A.,
⁴Romaniuk A.,

¹*Biomedical Image Analysis Department of United Institute of Informatics Problem Belarus National Academy of Sciences, Minsk, Belarus;*

²*Laboratory "Center of electron and light microscopy" Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus;*

³*Department of Computer Sciences of Sumy State University, Sumy, Ukraine;*

⁴*Department of Pathology of Sumy State University, Sumy, Ukraine*

COMPARATIVE FEATURES OF OPEN SOURCE SOFTWARE PRODUCTS FOR THE DEVELOPMENT OF AN AUTOMATED BREAST CANCER DIAGNOSTIC PROGRAM

Breast cancer is one of the most common cancer diseases in the world among women. The reliability of histological verification of breast cancer depends on pathologist's experience, knowledge, his willingness to self-improve and study specialized literature. Digital pathology is also widely used for educational purposes, in telepathology, teleconsultation and research projects. Recently developed Whole Slide Image (WSI) system opens great opportunities in the histopathological diagnosis quality improvement. Digital whole-slide images provide the effective use of morphometry and various imaging techniques to assist pathologists in quantitative and qualitative evaluation of histopathological preparations. The development of software for morphological diagnosis is important for improving the quality of histological verification of diagnosis in oncopathology. The purpose of this work is to find and benchmark existing open-source software for the whole-slide histological images processing. Choosing an open source program is an important step in developing an automated breast cancer diagnosis program.

The result is a detailed study of open-source software: ASAP, Orbit, Cytomine and QuPath. Their features and methods of image processing were analyzed. QuPath software has the best characteristics for extending it with an automated module for the cancer diagnosis. QuPath combines a user-friendly, easy-to-use interface, customizable functionality, and moderate computing power requirements. Besides, QuPath works with whole-slide images with immunohistochemical markers; features implemented in this software allow making a morphometric analysis.

QuPath saves time for a graphical user interface development and provides a scalable system to add new key features. QuPath supports third-party MATLAB and Python extensions.

Keywords: breast cancer, digital pathology, whole-slide image, histopathological diagnosis, automated diagnostic program.

Corresponding author: pathomorph@gmail.com

Резюме¹Ковальов В. О.,²Дяченко Є. В.,¹Малишев В. Д.,³Рябцева С. М.,⁴Коломієць О. О.,⁴Линдін М. С.,⁴Москаленко Р. А.,²Довбиш А. С.,⁴Романюк А. М.,¹Відділення біомедичних зображень, Об'єднаний інститут проблем інформатики НАН Білорусі, м. Мінськ, Білорусь;²Лабораторія "Центр електронної і світлової мікроскопії", Інститут Фізіології НАН Білорусі, м. Мінськ, Білорусь;³Кафедра комп'ютерних наук Сумського державного університету, м. Суми, Україна;⁴Кафедра патологічної анатомії Сумського державного університету, м. Суми, Україна**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОЖЛИВОСТЕЙ ПРОГРАМНИХ ПРОДУКТІВ З ВІДКРИТИМ КОДОМ ДОСТУПУ ДЛЯ РОЗРОБКИ АВТОМАТИЗОВАНОЇ ПРОГРАМИ ДІАГНОСТИКИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

Рак молочної залози (РМЗ) – одне з найчастіших онкологічних захворювань у світі серед жінок з високою захворюваністю та смертністю. Надійність гістологічної верифікації раку молочної залози залежить від досвіду, знань патолога, його готовності до самовдосконалення та вивчення спеціалізованої літератури. Цифрова патологія також широко використовується в навчальних цілях, в телепатології, телеконсультаціях та науково-дослідних проектах. Нещодавно розроблена система Whole Slide Image (WSI) відкриває великі можливості в покращенні якості гістопатологічної діагностики. Розробка різноманітного програмного забезпечення для морфологічної діагностики - важливий напрямок для підвищення якості гістологічної верифікації діагнозу в онкопатології. Метою роботи є пошук та порівняльний аналіз існуючих програмних засобів з відкритим вихідним кодом для обробки повно-слайдових гістологічних зображень.

У результаті здійснено детальне дослідження програмних продуктів з відкритим вихідним кодом ASAP, Orbit, Cytomine та QuPath. Проаналізовано їх особливості та методи обробки зображень, на основі яких було визначено, що програмне забезпечення QuPath має найкращі характеристики для використання у розробці автоматизованої програми діагностики онкологічної патології. QuPath поєднує в собі зручний простий інтерфейс, розширюваність функціоналу користувацькими модулями та відсутність високих вимог до обчислювальної потужності. Крім цього, QuPath направлений на роботу з повно-слайдовими зображеннями з імуногістохімічними маркерами; функції, реалізовані в даному програмному забезпеченні, дозволяють проводити морфометричний аналіз.

Використання QuPath допоможе зберегти час на розробку графічного інтерфейсу користувача і надасть систему, яку можна розширювати - додавати нові ключові функції, визначені метою. QuPath підтримує розширення, розроблені за допомогою різних мов програмування, включаючи MATLAB та Python.

Ключові слова: рак молочної залози, цифрова патологія, повно-слайдове зображення, гістопатологічна діагностика.

Автор, відповідальний за листування: pathomorph@gmail.com

Introduction

Breast cancer is one of the most common cancer diseases in the world among women [1]. It amounts 23–27% of malignant neoplasms found among women and develops twice as often as cancer of some other localization [1]. The reliability of histological verification of breast cancer depends on morphologist's experience, knowledge, his willingness to self-improve and study specialized literature. Due to the facts above, the issue of high-tech (using advanced information technologies) expert system development is relevant not only for

pathologists but also for every woman waiting for reliable morphological verification of the malignant process of the mammary gland with an accurate assessment of receptor status.

Digital pathology is also widely used for educational purposes, in telepathology, teleconsultation, and research projects [2]. Digital pathology allows you to share slides and annotate them much easier. Downloading and uploading the annotated sets of data creates new opportunities for e-learning and knowledge sharing in the sphere of pathological anatomy.

Recently developed Whole Slide Image (WSI) system opens great opportunities in the histopathological diagnosis quality improvement [3]. This innovation is the complete digitization of histological preparation of any pathology in high resolution. Digital whole-slide images provide the effective use of morphometry and various imaging techniques to assist pathologists in quantitative and qualitative evaluation of histopathological preparations [4].

Development of morphological diagnostics software is important for improving the quality of histological verification of the diagnosis in oncopathology [5].

The purpose of this work is to find and benchmark existing open-source software for the whole-slide histological image processing.

Results. Among existing open-source software for the whole-slide histological image processing, we are to find the most suitable one with extensible program interface to supplement it with a custom automated module using Deep Learning with the methods of information-extreme intellectual technology of comparative pattern recognition. The analysis of existing packages and programs before the algorithm development phase allows reducing the time for the program and graphical interfaces implementation and focusing on the set goal. The analysis was performed on software with extensible program interface which is designed to work with whole-slide images.

We have studied ASAP, Orbit, Cytomine and QuPath open-source software products in details.

ASAP Software (Automated Slide Analysis Platform) is an open-source platform for visualization, annotation and analysis of multi-resolution histopathology whole-slide images. The developers of the platform note that “ASAP consists of several key-components (slide input/output, image processing, viewer) which can be used separately. It is built on open-source packages like OpenSlide, Qt and OpenCV but also tries to extend them in several meaningful ways” [7].

The feature of this software is its support for the third-party vendors’ whole-slide image formats via OpenSlide. ASAP can read not only scanned images from Olympus, Aperio, Hamamatsu, Ventana machines, but also fluorescence images in Leica Image File format (LIF). In the ASAP program environment, one can write “generic multi-resolution tiled TIFF files for ARGB, RGB, Indexed and monochrome images (including support for different data types)” [7]. ASAP supports Patches - image primitives, that can be used as a part of image processing filters. OpenCV connection and the viewer based on Qt allow visualizing whole-slide images responsively and fast. The platform provides various annotation tools (fig. 1) with spline, polygonal and point markers. ASAP stores the annotation info in XML-format to make it easier to use for some other purposes.

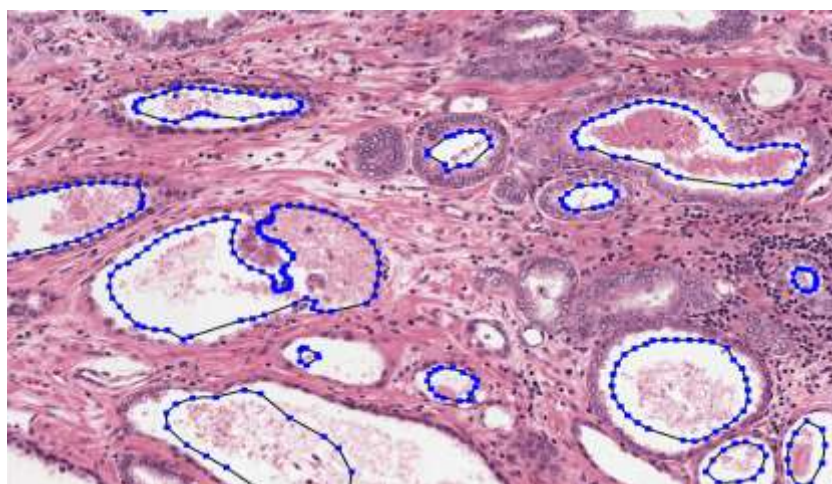


Figure 1 – Flexible annotation tools for whole-slide images in ASAP

One of the benefits of this program is on-slide visualization of image analysis and machine learning results such as segmentation masks with customizable lookup-tables. Libraries for reading and viewing the whole-slide images can be

extended with custom plugins in order to add new functionality to ASAP. One should use ‘file-formats’, ‘tools’, ‘extensions’ and ‘filters’ interfaces for that. Another feature, as specified in the official ASAP documentation “is the integration

of on-the-fly image processing while viewing (current examples include colour deconvolution and nuclei detection)” [7].

Currently one can install ASAP using only Linux or Windows x64 Operating Systems. ASAP uses non-specific for other platforms libraries, so the installation and compilation should not cause any problems. Configuring ASAP one should take into account that it depends upon the following open-source third-party libraries:

- Boost (<http://www.boost.org/>)
- DCMTK (<http://dicom.offis.de/dcmtdk.php/en/>)
- JasPer (<http://www.ece.uvic.ca/~frodo/jasper/>)
- libjpeg (<http://libjpeg.sourceforge.net/>)
- libtiff (<http://www.libtiff.org/>)
- OpenCV (<http://www.opencv.org/>)
- OpenSlide (<http://openslide.org/>)
- PugiXML (<http://pugixml.org/>)
- Qt (<http://www.qt.io/>)
- SWIG (<http://www.swig.org/>) (only for Python wrapping of the IO library)
- unittest++ (<https://github.com/unittest-cpp/unittest-cpp>)
- zlib (<http://www.zlib.net/>)

ASAP components can be also built separately, so you can configure the system for specific purposes using custom libraries. The ‘Package-on-install’ option allows building a binary setup-package.

The open-source software for the whole-slide analysis **Orbit Image Analysis** was developed at Actelion Pharmaceuticals Ltd, now Idorsia Pharmaceuticals Ltd by Manuel Stritt in Java. Orbit

Image Analysis software has sophisticated image analysis algorithms: “tissue quantification using machine learning techniques, object/cell segmentation, and object classification are the basic ones. Region of interest (ROI) can be defined by manual annotations or via a trainable exclusion map” [8]. Orbit’s algorithms are aimed at processing the whole-slide scanned images that can be of gigapixel size. Integration with other software like Omero and Spark is available with support for using image servers. One can also run Orbit offline using NDPI-, SVS- and SVS-formatted whole-slide images. To reduce the load on the computing power of the machine, one can use Spark software as a scale-out infrastructure. The advantage of Orbit for developers is that it provides an extensible API to add custom modules.

On the Orbit software official web-page is noted: “machine learning-based tissue quantification allows the domain expert to train the system-specific (e.g. stained) tissue classes and to quantify them (compute the ratio of different tissue classes, e.g. percentage of collagen in a tissue)” [8].

Orbit Image Analysis function allows to segment object (e.g. such objects like nerve cells etc). This feature is “based on trainable foreground/background classes” [8]. Image Analysis output such as intensity, shape etc can be used later for object classification.

Based on machine learning, object classification (fig. 2) helps to divide the output data after object segmentation into classes. One can specify these classes also by using examples. As well as ASAP, Orbit provides the ROI annotation feature: regions of interest can be highlighted manually or automatically through the trainable exclusion map.

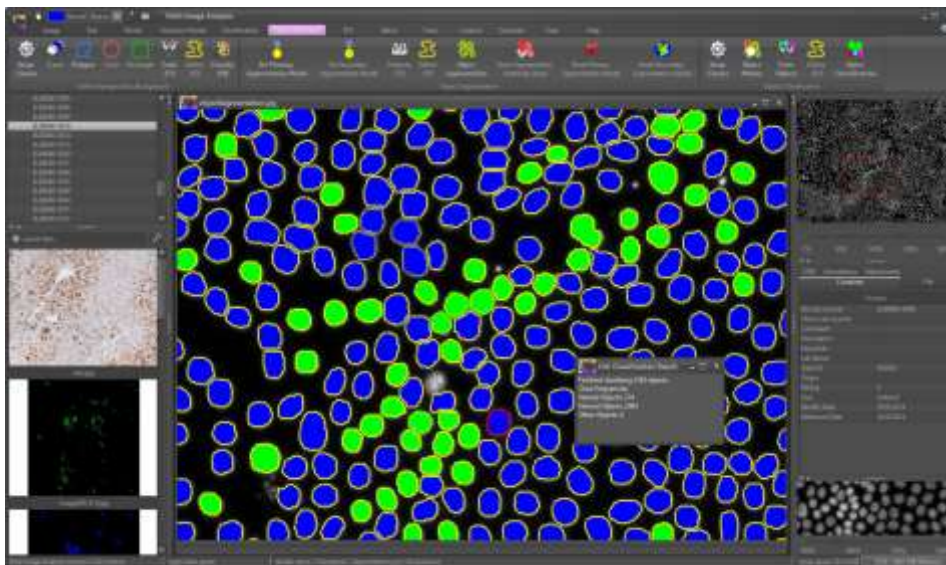


Figure 2 – ROI Object Classification in Orbit

“Orbit’s context-based structure classification is based on the so-called structure-size, a surrounding area for each pixel, which is used to compute several features on multiple image resolutions. These features describe the structure of the underlying tissue or other biological sample and are used as an input for a Support Vector Machine (SVM) to discriminate regions within the image” [9]. With this approach, one can create a model in a short amount of time specifying just a few training regions.

Cytomine is open-source software written in Java for the whole-slide image analysis using machine learning algorithms. The software was developed by The Cytomine Company. Cytomine allows to upload and work with 3DHistech MRXS-, Aperio SVS-, generic-tiled TIFF-, Hamamatsu VMS-, Leica SCN-, NDPI-, Philips TIFF- and OME-TIFF-formatted whole-slide images. Cloud-Based image storage and sharing services are provided (but paid).

Cytomine supports image annotations as well as ASAP and Orbit. ROI or regions of interest can be highlighted with polygon, rectangle, ellipse or custom annotation instruments. Unlike previous products, Cytomine allows describing ROI structure elements manually or using structured vocabularies (ontologies). Consolidation of image atlases is also possible: used for analysis custom images can be used as input to the machine learning algorithm.

Image analysis in the Cytomine software environment is performed using “machine learning algorithms (fig. 3) implemented on modern, multi-core architectures and computing clusters. Algorithms for the recognition of tissue substructures, cell types, and landmarks can be trained by experts to speed-up and refine the detection and quantification of the most relevant biological objects in your images.” [10] Extensible API allows changing or complementing algorithms in order to make final results more accurate.

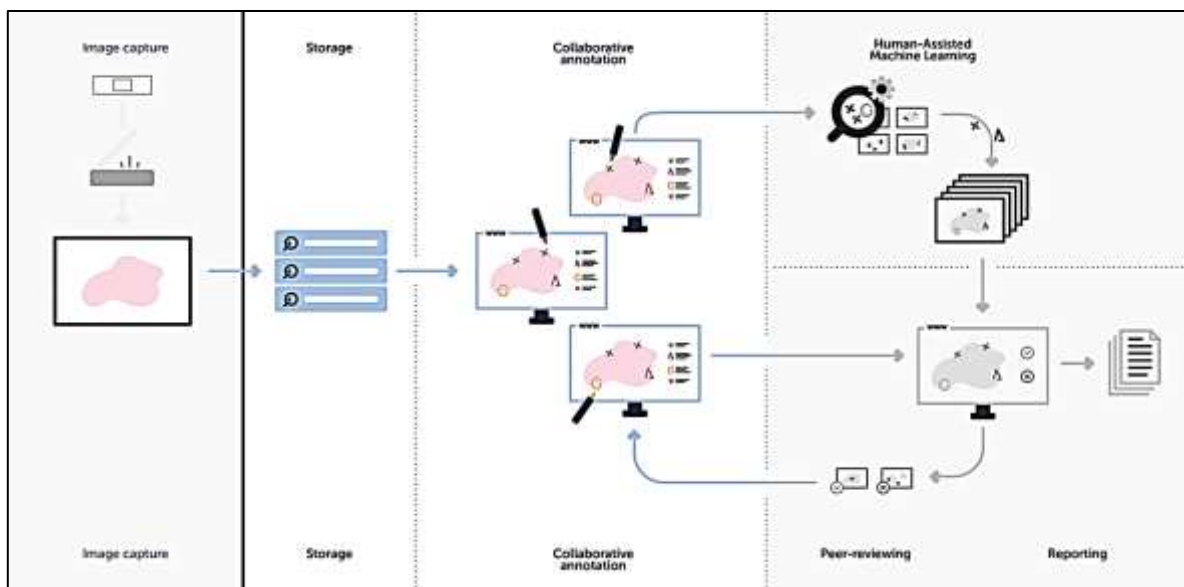


Figure 3 – Cytomine Whole-slide Image Processing Algorithm

The benefits of Cytomine include its extensibility: its functions can be extended with custom algorithms, plug-ins and web applications. It is possible to interact with Cytomine from third-party software owing to RESTful API. Cytomine Python and Java clients are already available, but other programming languages can be used as well.

Another feature of the software is the existence of web-application; unlike the previous counterparts (ASAP and Orbit), Cytomine lets you work with the web application directly in the web

browser. The Cytomine software UI and UX is constantly updated.

Cytomine official web-page [10] gives full access to the Open Image Collection with the whole-slide images of the tissue morphology. One can use them for the program algorithm testing or some other purposes. Cytomine Official Documentation [11] provides detailed instructions for installing and operating this software.

QuPath is a cross-platform open-source software written in Java for digital pathology whole-slide image analysis. The software was

created at the Centre for Cancer Research & Cell Biology at Queen’s University Belfast, as part of research projects funded by Invest Northern Ireland and Cancer Research UK. Now the University of Edinburgh maintains the QuPath software [12].

QuPath software has extensible annotation and visualization tools, novel algorithms for common tasks, e.g. cell segmentation and tissue microarray dearraying. It also has interactive machine learning on the board, e.g. for cell and texture classification, an object-based hierarchical data model, with scripting support, extensibility with new features and different image sources support. QuPath provides integration with other tools, e.g. MATLAB and ImageJ.

Overall, QuPath aims to provide researchers with a new set of tools to help with bio-image analysis in a way that is both user- and developer-friendly.

QuPath software provides a flexible and fast whole-slide image (usually more than 40 GB) viewer. Such functionality as “biomarker quantification (nuclear, cytoplasmic & membranous biomarkers) can all be quantified quickly using automated segmentation algorithms combined with trainable cell classification” [12]. QuPath’s software benefits include support for tissue micro-arrays: automated dearraying of Tissue Microarrays and

the ability to view related cores side-by-side (fig. 4). Expert tumour detection is also available: tumour identification algorithms can be applied directly to regions of interest without the need to highlight separate tumour areas. QuPath provides swift whole-slide image analysis: huge areas are split into smaller ones and are analyzed with effective algorithms which do not require high computing power requirements. Another advantage is the flexible object classification: object classification can be done using default classifiers, such as Random Forest, or one can create customized algorithms changing classification parameters. QuPath features include interactive tools: “extensive tools for slide navigation, annotating areas, exporting image regions or counting cells - either manually, or using automated cell detection” [12]. The last but not the least is that one can perform a detailed analysis of the script using powerful debugging tools that allow one to log and compare performance results. Important benefits of the QuPath software platform are the ability to use custom scripts and share data using ImageJ or other open-source tools, image imports from cloud storages etc. QuPath data structures allow complementing original scripts to perform specific customized analysis.

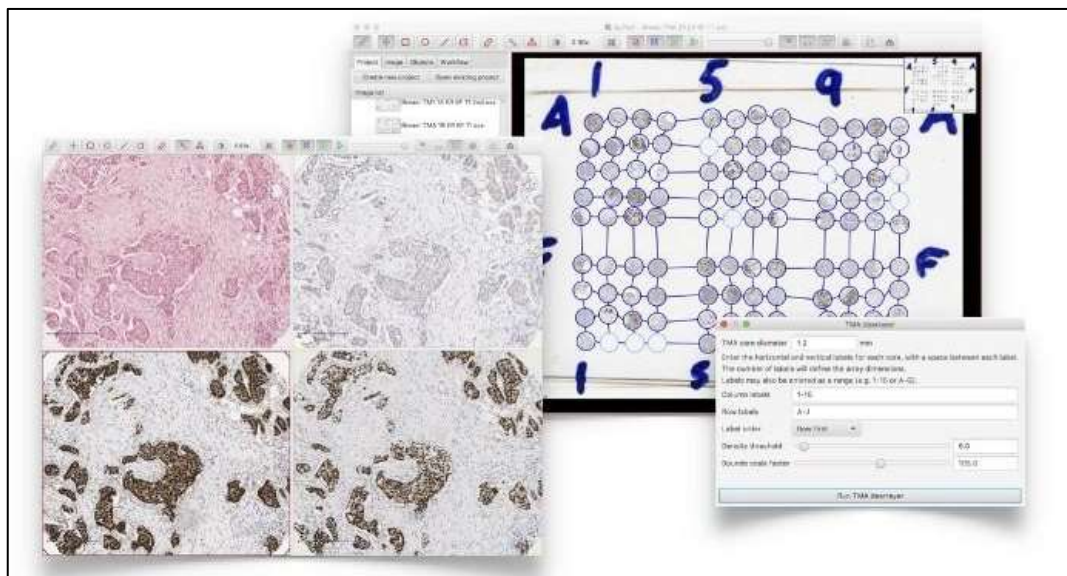


Figure 4 – QuPath Tissue Microarray Support

Other features of QuPath software are analytics and data export (fig. 5). They allow creating “interactive results tables, histograms, scatterplots

& survival curves directly within QuPath, or exporting results in standard formats to import into other software if required” [12].

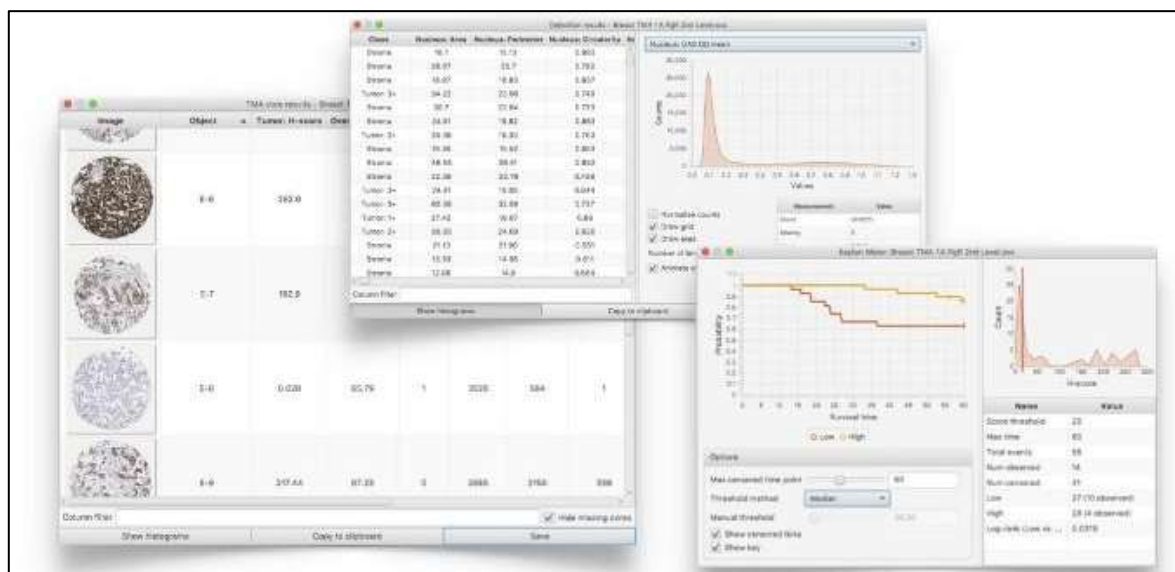


Figure 5 – QuPath Analytics and Export Tools

QuPath visualization codes the objects with specific colours corresponding to their features.

One of the main advantages of QuPath is the ability to work with a wide variety of OpenSlide whole-slide image formats: Aperio (.svs, .tif),

Hamamatsu (.vms, .vmu, .ndpi), Leica (.scn), MIRAX (.mrxs), Philips (.tiff), Sakura (.svslide), Trestle (.tif), Ventana (.bif, .tif), Generic tiled TIFF (.tif), ImageJ TIFF, JPEG, PNG.

Table 1 – Features of open-source software for the whole-slide histological images processing

Features	Software			
	ASAP	Orbit	Cytomine	QuPath
Reading scanned whole-slide images from different vendors	+	+	+	+
Output data in different formats	+	+	+	+
Annotation tools	+	+	+	+
Analysis result visualization	+	-	+	+
Extensibility	+	+	+	+
Cross-platform	-	-	+	+
Computing power dependence	+	+	+	-
Third-party services integration	-	+	+	+
Consolidation of image atlases	-	-	+	+
Web-app	-	-	+	-
Paid services	-	-	+	-
Data exchange	-	-	-	+

Conclusions

In the course of the study, the open-source software for the analysis of whole-slide images of tissue histology was analyzed; they are ASAP, Orbit, Cytomine and QuPath. The features and methods of image processing software were identified. QuPath software has the best characteristics for extending it with an automated module for the cancer diagnosis. QuPath combines

a user-friendly, easy-to-use interface, customizable functionality, and moderate computing requirements. QuPath works with the whole slide images with immunohistochemical markers; this software features implemented allow doing morphometric analysis.

QuPath saves GUI development time and provides the extensible API. QuPath maintains custom MATLAB and Python extensions.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

This research has been performed with the financial support of joint UKRAINE-BELARUS R&D project «Development of an automated

program for differential diagnosis of breast tumours with a morphometric evaluation of the receptor status of cancer cells» in 2019–2020.

Відомості про авторів/Information about the authors

Ковальов Василь Олексійович – к.т.н, завідувач відділення біомедичних зображень, Об'єднаний інститут проблем інформатики НАН Білорусі, Мінськ, Білорусь, vassili.kovalev@gmail.com;

Дяченко Єгор Вадимович – магістрант кафедри комп'ютерних наук Сумського державного університету, Суми, Україна, diachenko.yehor@gmail.com;

Малишев Валерій Дмитрович – інженер-програміст відділення біомедичних зображень, Об'єднаний інститут проблем інформатики НАН Білорусі, Мінськ, Білорусь, malyshevalery@gmail.com;

Рябцева Світлана Миколаївна – к.мед.н, завідувачка лабораторії “Центр електронної і світлової мікроскопії”, Інститут Фізіології НАН Білорусі, Мінськ, Білорусь, sveta.rjabceva@tut.by;

Коломієць Олена Олегівна – аспірантка кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, Суми, Україна, o.kolomiets@med.sumdu.edu.ua;

Линдін Микола Сергійович – к.мед.н, доцент кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, Суми, Україна, n.lyndin@med.sumdu.edu.ua;

Москаленко Роман Андрійович – д.мед.н, доцент кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, Суми, Україна, r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua;

Довбиш Анатолій Степанович – д.т.н, професор, завідувач кафедри комп'ютерних наук Сумського державного університету, Суми, Україна, a.dovbysh@cs.sumdu.edu.ua;

Романюк Анатолій Миколайович – д.мед.н, професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, Суми, Україна, pathomorph@gmail.com

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359- E386. doi: 10.1002/ijc.29210
2. Hamilton PW, Wang Y, McCullough SJ. Virtual microscopy and digital pathology in training and education. *APMIS* 2012. 120:305–15. doi: 10.1111/j.1600-0463.2011.02869.x
3. Gurcan MN, Boucheron L, Can A, Madabhushi A, Rajpoot N, Yener B. Histopathological image analysis: a review. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2009;2:147-171. doi:10.1109/RBME.2009.2034865
4. Litjens G, Sánchez CI, Timofeeva N, Hermsen M, Nagtegaal I, Kovacs I, Hulsbergen-van de Kaa C, Bult P, van Ginneken B, van der Laak J. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis. *Sci. rep.* 2016;6:26286. doi: 10.1038/srep26286
5. Mukhopadhyay S, Feldman MD, Abels E, Ashfaq R, Beltaifa S, Cacciabeve NG, Cathro HP, Cheng L, Cooper K, Dickey GE, Gill RM, Heaton RP Jr, Kerstens R, Lindberg GM, Malhotra RK, Mandell JW, Manlucu ED, Mills AM, Mills SE, Moskaluk CA, Nelis M, Patil DT, Przybycin CG, Reynolds JP, Rubin BP, Saboorian MH, Salicru M, Samols MA, Sturgis CD, Turner KO, Wick MR, Yoon JY, Zhao P, Taylor CR. Whole Slide Imaging Versus Microscopy for Primary Diagnosis in Surgical Pathology A Multicenter Blinded Randomized Noninferiority Study of 1992 Cases (Pivotal Study). *Am J Surg Pathol*. 2018;42:39–52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000948
6. Computation Pathology Group. ASAP - Automated Slide Analysis Platform. *Geert Litjens*. Retrieved from:

- <https://computationalpathologygroup.github.io/ASAP/>
7. Computation Pathology Group. ASAP - Automated Slide Analysis Platform GitHub repository. *Geert Litjens.* Retrieved from: <https://github.com/computationalpathologygroup/ASAP>
 8. Actelion Pharmaceuticals Ltd. Orbit Image Analysis. *Manuel Stritt.* Retrieved from: <https://www.orbit.bio/>
 9. Stritt M, Anna K. Stalder, Vezzali E. *Orbit Image Analysis: an open-source whole slide image analysis tool.* Retrieved from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/731000v1>
 10. Vincke G, Hoyoux R. *Cytomine. The Cytomine Company.* Retrieved from: <https://cytomine.coop/>
 11. Rollus L, Marée R. *Cytomine Technical Documentation. The Cytomine Company.* Retrieved from: <https://doc.cytomine.be/>
 12. Bankhead P. Documentation Q. *Centre For Cancer Research & Cell Biology.* Retrieved from: <https://qupath.github.io/>
 13. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA. *Open source software for digital pathology image analysis.* Retrieved from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-17204-5>

(received 17.11.2019, published online 29.12.2019)

(одержано 17.11.2019, опубліковано 29.12.2019)

Abstract

P. F. Myronov,
V. I. Bugaiov,
O. O. Tymakova,
M. V. Pogorielov,
A. S. Opanasyuk,
Sumy State University
2, Rymaskogo-Korsakova st., Sumy,
Ukraine, 40007

CYTOLOGICAL EXAMINATION OF EXPERIMENTAL PURULENT WOUNDS IN THE TREATMENT OF SILVER NANOPARTICLES IN ULTRASOUND CAVITATION

The treatment of purulent wounds is an important problem of modern surgery. Antibiotic resistance of bacteria dramatically reduces the effectiveness of traditional methods of treatment. Previous studies have indicated that silver nanoparticles have good antibacterial activity and do not cause bacterial resistance. Low-frequency ultrasound improves the bactericidal properties of nanoparticles, as well as plays an important role in cleaning wounds from purulent-necrotic tissue and delivering nanoparticles to the site of infection. The combination of the properties of silver nanoparticles and low-frequency ultrasound requires careful investigation in the treatment of purulent wounds.

The purpose of the study was to substantiate the effectiveness of the treatment of purulent wounds with silver nanoparticles and low-frequency ultrasound by cytological examination.

Materials and Methods. This study was carried out on 60 laboratory rats, which were equally divided into 3 groups. In the first group, treatment was carried out by low-frequency ultrasound; in the second group, a solution of silver nanoparticles was used together with low-frequency ultrasound; in the third, control group, a 0.05% Chlorhexidine solution was used. Silver nanoparticles with a size of 10-60 nm were synthesized by the polyol method.

Results. The study showed that there were no statistically significant differences between the ultrasound, silver nanoparticles/ultrasound and Chlorhexidine groups on the first day. On the third day, a statistically significant increase in phagocytic neutrophilic leukocytes and fibroblasts was observed in the silver nanoparticles/ultrasound group compared with the first day. In comparison with the Chlorhexidine group, the number of monocytes (2.2 and 4.2 times) and macrophages (1.4 and 1.9 times) increased in the ultrasound and silver nanoparticles/ultrasound groups respectively, and the necrotic type of cytograms was not determined. On the seventh day, granulation tissue began to appear in the silver nanoparticles/ultrasound group, the percentage of leukocyte destruction decreased (by 4.5 times), microorganisms were almost not detected, regenerative types of cytograms appeared for the first time. The number of neutrophils in the control group exceeded the analogous parameter of the ultrasound group by 2.4 times and the silver

nanoparticles/ultrasound group by 3.8 times. The number of fibroblasts became significantly larger in the ultrasound (2.2 times) and the silver nanoparticles/ultrasound (2.3 times) groups, compared with the group where Chlorhexidine was used. On the tenth day, the number of fibroblasts and cells of the monocytic-macrophage series increased in the control group, which indicates later regenerative processes. On the tenth day, there was a complete epithelization of wounds in the silver nanoparticles/ultrasound group, while healing occurred on day 12 in the ultrasound group, and on day 21 in the control group.

Conclusions. The combined use of silver nanoparticles and low-frequency ultrasound significantly improves the cytological parameters of wound healing of purulent wounds and has clear advantages over the ultrasound monotherapy and the use of Chlorhexidine. The presented method reduces the treatment time and can be prospectively introduced into surgical practice.

Key words: silver nanoparticles, cytology, ultrasound, purulent wounds.

Corresponding author: p.myronov@med.sumdu.edu.ua

Резюме

**П. Ф. Миронов,
В. І. Бугайов,
О. О. Тимакова,
М. В. Погорєлов,
А. С. Опанасюк,**
*Сумський державний
університет,
вул. Римського-Корсакова, 2,
м. Суми, Україна, 40007*

ЦИТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ГНІЙНИХ РАН ПРИ ЛІКУВАННІ НАНОЧАСТИНКАМИ СРІБЛА В УМОВАХ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ КАВІТАЦІЇ

Робота присвячена цитологічному дослідженню експериментальних гнійних ран при лікуванні низькочастотним ультразвуком та наночастинками срібла в умовах низькочастотного ультразвуку. Експеримент виконаний на 60 білих нелінійних лабораторних щурах, які були порівну поділені на 3 групи. В першій групі лікування здійснювалось хірургічним низькочастотним ультразвуковим апаратом УРСК 7Н–22. В другій групі обробку ран здійснювали апаратом УРСК 7Н–22 з 0,01 % розчином наночастинок срібла з наступним накладанням марлевої пов'язки, змоченої 0,02 % розчином наночастинок срібла. В третій, контрольній групі, лікування здійснювали 0,05 % розчином хлоргексидину.

Цитологічне дослідження виконувалось за методикою М. П. Покровської та М. С. Макарова у модифікації Д. М. Штейнберга. Оцінювалося відсоткове співвідношення клітин, ступінь деструкції нейтрофілів, наявність та розташування мікроорганізмів, типи цитограм, зміни клітинного складу в динаміці, терміни епітелізації.

Встановлено, що представлений спосіб поєднаного застосування наноструктурованого срібла та ультразвукової кавітації сприяє кращій елімінації мікробного обсіменіння, призводить до достовірного зменшення числа нейтрофільних лейкоцитів та лейкоцитів в стадії деструкції, збільшення відсотка фагоцитуючих лейкоцитів, фіброцитів, фібробластів, ендотеліоцитів та епітеліальних клітин, що свідчить про кращий антибактеріальний і протизапальний ефект та вказує на значно швидші процеси очищення та регенерації гнійних ран.

Комбіноване застосування наночастинок срібла та низькочастотного ультразвуку з урахуванням стадій ранового

процесу має значні переваги порівняно з монотерапією ультразвуком та традиційним лікуванням хлоргексидином і є перспективним для застосування в практиці гнійної хірургії.

Keywords: наночастинки срібла, цитологія, ультразвук, гнійні рани.

Автор, відповідальний за листування: p.myronov@med.sumdu.edu.ua

Introduction

Today the problem of purulent wound treatment remains one of the most urgent in surgery. Pyoinflammatory skin and soft tissues diseases occupy one of the leading places in the structure of nosocomial infections and complications [1]. The urgency of the problem increases due to the development of resistance of many strains of microorganisms to antibiotics and antiseptic agents [2]. Antibiotic resistance dramatically reduces the effectiveness of traditional methods of treatment, requires constant updating of the arsenal of drugs and the use of complex and expensive treatment methods [3]. As a consequence, surgeons often note purulent complications in the postoperative period (15-22%) and cases of generalized forms of infection (3-6%) [4, 5]. Unsatisfactory treatment results are gaining socio-economic importance.

To the present day, many of the issues of local treatment of purulent surgical infection remain open. At the same time, the requirements for primary surgical treatment of a purulent wound have increased, the effectiveness of which can be significantly increased due to modern methods of active influence on the nidus. The search of effective combinations of physical treatment methods and antiseptics that can release active substances into the wound for a long time, which will reduce the frequency of dressings and accelerate the healing processes, is being carried out [6]. One such antiseptics is silver nanoparticles (SNP), which are able to release ions and maintain an antibacterial effect for a long time [7].

Silver, as an antibacterial agent, has been used since ancient times [8]. However, over the past few decades, great interest has been drawn to the nanosilver, the structure of which reveals significantly new physical and chemical properties and functionality due to its nanosize. SNP exhibit a strong antibacterial activity against a wide range of microorganisms, fungi and viruses [9].

Resistance of bacteria to silver does not occur at all or occurs in very rare cases [10].

According to previous studies [11], the antibacterial properties of SNP are enhanced under the influence of low-frequency ultrasound (US) due to reduction of their agglomeration. In addition, US is also able to independently carry out a destructive effect on microorganisms and has a very important effect of phonophoresis, due to which the delivery of active substances into the thickness of the body tissues occurs [12]. This is especially important in the treatment of abscesses, phlegmon, postoperative complications, when it is necessary to ensure the availability of the drug in hard-to-reach places. The cavitation destructive effect of US helps to cleanse wounds from purulent necrotic tissues and, due to its low traumatization, does not cause damage to viable tissues [13].

Considering the above mentioned, the combination of the properties of SNP and low-frequency US is pathogenetically justified and requires careful study in the treatment of purulent soft tissue diseases. An important condition for improving the treatment effectiveness is to understand the cellular composition of wound exudate, which reflects the successive stages of healing.

According to K. Yao, L. Bae and W. Yew [14], when choosing a treatment method, it is necessary to take into account the phases of the wound process (inflammation, regeneration, scarring and epithelialization) in order to purposefully influence certain means. The proposed new method of treatment of purulent wounds allows to accelerate the healing process due to the targeted mechanical and antibacterial effects of US with SNP in the first phase and antiseptic wound treatment with SNP in the first, second and third phases of the wound process.

Purpose: to conduct a comparative cytological study of imprint smears of experimental purulent wounds in the treatment of low-frequency ultrasound, silver nanoparticles under ultrasonic cavitation in comparison with chlorhexidine.

Materials and study methods.

The study of the peculiarities of the cytological pattern of skin regeneration was carried out on 60 white nonlinear laboratory rats in compliance with the "European Convention on the protection of vertebrates, used in experiments and other scientific purposes" (Strasbourg, 2005) and the "General ethical principles of animal experiments" approved by the Fifth National Congress on Bioethics (Kyiv, 2013). A model of a purulent wound was created by abscess formation: the wound defect was applied in the interscapular area with subsequent filing of a gauze swab moistened with a mixture of microorganisms *S. aureus*, *E. coli* and *P. aeruginosa* for three days. The experimental animals were equally divided into 3 groups: two main and one control.

In the first (20 rats) main group ("US"), the treatment of wounds was carried out by low-frequency ultrasound in saline solution with the help of a surgical ultrasound apparatus for the rehabilitation of biological objects URSK 7N-22 with a resonant frequency of 26.5 kHz, followed by the imposition of a sterile gauze bandage.

In the second (20 rats) main group ("SNP+US") treatment of wounds was carried out by low-frequency US (URSK 7N-22) with 0.01% SNP solution followed by the imposition (until complete healing) of gauze bandage moistened with 0.02% SNP solution, size 25-60 nm, synthesized by the polar method in an ethylene glycol solution (p.a. > 99.9%) using polyvinylpyrrolidone (K25) [11].

Treatment with low-frequency US in the main groups was carried out only in the first phase of the wound process. The duration of US treatment depended on the area of the wound defect and averaged 1 min/1 cm².

In the third (20 rats), control ("Chlorhexidine") group after evacuation of purulent necrotic masses, wound treatment was carried out with 0.05 % chlorhexidine solution (registration certificate No. UA/5492/01/01, the validity period is unlimited from 19.05.2017) followed by the imposition of a sterile bandage.

Cytological examination was carried out by the M.P. Pokrovskaya and M.S. Makarov method in D.M. Steinberg's modification. Imprint smears from each experimental animal were made on the 1st, 3rd, 7th, 10th, 14th day of the experiment, dried, fixed for 5 minutes in methyl alcohol and

painted according to Romanovsky-Gimza. The cytograms were examined under a Nikon E 100 microscope. The cellular composition of imprint smears was represented by the following types of cells: neutrophils, lymphocytes, monocytes, polyblasts, fibroblasts, endotheliocytes, etc. The percentage of cells, the degree of destruction of neutrophils, the location of microorganisms (intra- and extracellularly), the types of cytograms, changes in cell composition in the dynamics, the timing of epithelization were evaluated. The cells were counted in 12-15 fields of vision with determination of an arithmetic average.

The results were processed on a personal computer using the programs "Microsoft Excel" and "Statistica 6.0". Statistical processing of the results was carried out by the method of variational statistics using the Student's criterion. The difference in values was considered significant at $p \leq 0.05$.

Study results and discussion.

On the 1st day of observation, no statistically significant differences in the cellular composition of imprint smears were found. Necrotic and degenerative inflammatory types of cytograms were observed in all groups (Diagr. 1). Detritus, erythrocytes (many in the state of hemolysis), single eosinophils and a large number of neutrophils with gram-positive and gram-negative microflora, which was located extracellularly, were prevalent on the smears. Macrophages, fibroblastic cells and epithelium were absent. Only a small number of neutrophils were intact, the greater part is represented by various signs of dystrophic changes in the nucleus (pycnosis, lysis, rexis) and in the cytoplasm (vacuolation, fragmentation, intracellular oedema).

On the 3rd day (Table 1) neutrophilic leukocytes, as before, were predominant in the cellular composition of all groups, but the number of unchanged neutrophils and lymphocytes slightly increased. Starting from the third day in all groups the transformation of monocytes into macrophages mainly with incomplete phagocytosis can be observed. There was a statistically significant ($p \leq 0.05$) increase in phagocytic neutrophil leukocytes and fibroblasts in the group of SNP+US compared to the first day. No similar changes were observed in the control group.

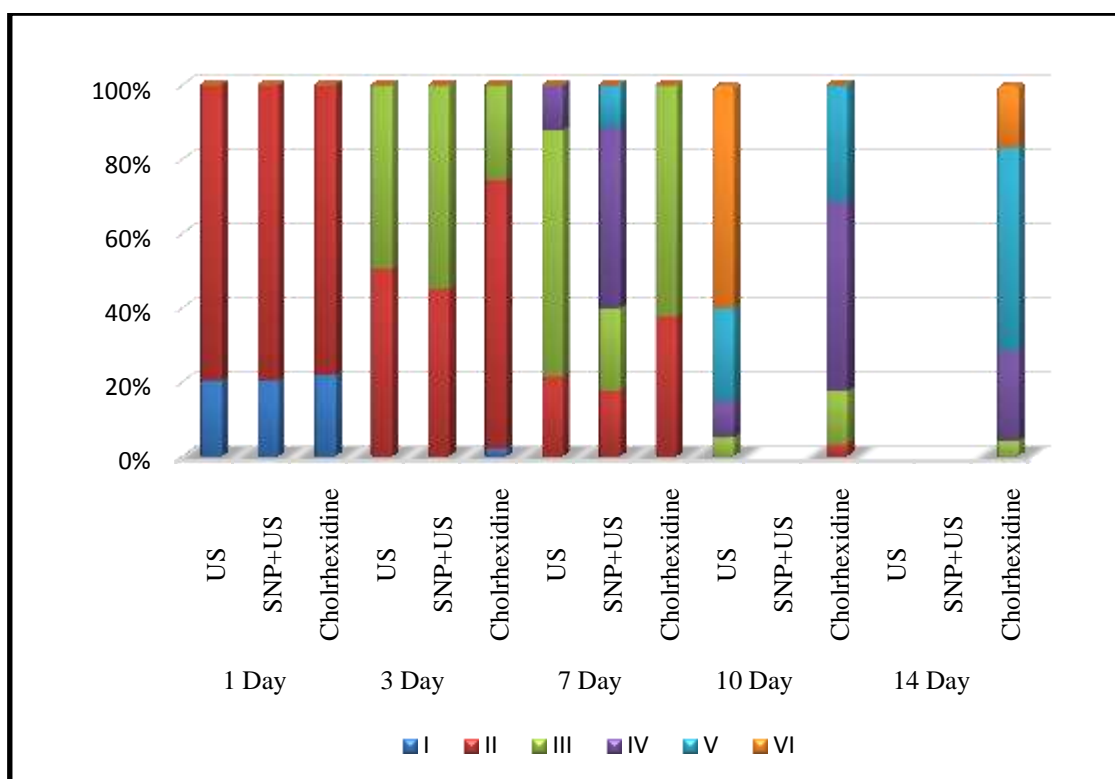


Diagram 1 – Types of cytograms of the studied groups

Note: Type I - necrotic, II - degenerative-inflammatory, III - inflammatory, IV - inflammatory-regenerative, V - regenerative-inflammatory, VI - regenerative.

Table 1 – Indicators of the cellular composition of the experimental and control groups on the 3rd day of observation, M ± m (n = 20)

Cytogram elements	Groups		
	US	SNP+US	Chlorhexidine
Number of leucocytes per field of vision	80.2±0.7*#	74.7±1.3*#	88.5±0.21
Destruction of leukocytes, %	72.6±0.32*#	67.4±0.75*#x	82.5±0.48*
Neutrophils, %	80.4±0.03*#	72.5±0.6*#x	86.7±0.1*
Lymphocytes, %	3.7±0.02#	4.5±0.2*#	2.5±0.3
Monocytes, %	1.3±0.07#	2.5±0.05*#	0.6±0.4
Macrophages, %	4.2±0.4*#	5.8±0.3*#	3.1±0.06*
Polyblasts, %	8.3±0.6*#	10.1±0.4*#	6.8±0.2*
Fibroblasts, %	1.7±0.4*#	2.8±0.2*#	0.3±0.1
Endotheliocytes, %	0.4±0.3*#	1.8±0.5*#x	0
Epithelium	-	single cells	-

Notes:

* – the difference is likely compared to 1 day within one group (p ≤ 0.05);

– the difference is likely compared to the "Chlorhexidine" group on the 3rd day (p ≤ 0.05);

x – the difference is likely compared to the "US" group on the 3rd day (p ≤ 0.05).

The number of monocytes (2.2 times in the US group; 4.2 times in the SNPS + US group) and macrophages (1.4 times in the US group; 1.9 times in the SNPS + US group) significantly (p ≤ 0.05)

increased compared with the control, which indicates a positive dynamics of the wound process. The percentage of neutrophils in the SNP+US group is significantly (p ≤ 0.05) less than in the US

group, and the percentage of endotheliocytes is significantly ($p \leq 0.05$) is higher, indicating a faster process of wound cleaning and better regeneration processes in the SNP + US group. In contrast to the main groups with degenerative-inflammatory and inflammatory type (Diagr. 1), in the control group the necrotic type of cytogram was still preserved (2.15%). The number of bacteria in the main groups decreased significantly.

On the 7th day (Table 2) incomplete phagocytosis, single myelocytes, macrophages, polyblasts and unchanged erythrocytes prevailed in the control group of observation, a large number of polymorphonuclear leukocytes in the 3rd group indicated the activity of the protective reaction of the organism in the fight against infection. In the main groups, cellular detritus was not observed, isolated microorganisms were observed in some places, in the "US" group the granulation tissue formation signs began to appear: fibroblasts and histiocytes. In the main groups compared to the 3rd day the percentage of destruction of leukocytes (3.6-4.5 times) and neutrophilic leukocytes (3.4-4.7 times) significantly ($p \leq 0.05$) decreased. The number of fibroblasts significantly ($p \leq 0.05$) increased in all groups, indicating an active the process of connective tissue synthesis.

Macrophages were represented by large cells ranging in size from 16 to 24 microns with purple nuclei with compactly located chromatin; cytoplasm is weakly basophilic, with pronounced vacuolation. Fibroblasts are represented by oval, polygonal shape cells 20-28 microns in size. The nucleus usually had the shape of a cell with one or two well-defined nucleoli and a pulverized chromatin. Lymphocytes are round cells, 7-8 microns in size, with purple nuclei.

When comparing groups among themselves (Table 2), the number of neutrophils in the control group significantly ($p \leq 0.05$) exceeded the values of the "US" group by 2.5 times, "SNP + US" group by 3.8 times. The number of fibroblasts in the main groups exceeded (2.2–2.3 times) the same value in the control group ($p \leq 0.05$), which indicates the weakening of the acute inflammatory reaction and its transition to the regeneration phase with the formation of granulation tissue. Black SNP conglomerates are clearly visible on the cytograms, where SNP was used. The number of lymphocytes in the control group is less (1.2 times compared to the US group; 1.5 times compared to the SNP + US group), which indicates the oppression of specific immunity during reparative processes in wounds.

Table 2 – Indicators of the cellular composition of the experimental and control groups on the 7rd day of observation, $M \pm m$ (n = 20)

Cytogram elements	Groups		
	US	SNP+US	Chlorhexidine
Number of leucocytes per field of vision	23.2±0.6* [#]	21.2±1.5* [#]	45.5±0.08*
Destruction of leukocytes, %	20±0.41* [#]	15±0.21* ^{#x}	42±0.32*
Neutrophils, %	23.8±0.15* [#]	15.5±0.05* ^{#x}	59.3±0.12*
Lymphocytes, %	3.6±0.03 [#]	4.3±0.18* [#]	2.9±0.21
Monocytes, %	1.4±0.22	2.4±0.11* [#]	0.8±0.09
Macrophages, %	24.3±0.14* [#]	26.7±0.21* [#]	11.1±0.08*
Polyblasts, %	21.7±0.17* [#]	22.2±0.4* [#]	14.7±0.16*
Fibroblasts, %	22.8±0.08* [#]	24.7±0.22* [#]	10.6±0.24*
Endotheliocytes, %	2.4±0.25* [#]	4.2±0.32* ^{#x}	0.6±0.16
Epithelium	cell groups	cell layers	single cells

Notes:

* – the difference is likely compared to 3 day within one group ($p \leq 0.05$);

[#] – the difference is likely compared to the "Chlorhexidine" group on the 7th day ($p \leq 0.05$);

^x – the difference is likely compared to the "US" group on the 7th day ($p \leq 0.05$).

Regenerative types of cytograms were already observed in the main groups (Diagr. 1). In the second study group layers of epithelial cells with basophilic cytoplasm (in contrast to the US and

control groups) appeared, indicating a rapid transition of the healing process to the epithelization phase and reorganization of the scar. A significant number of degenerative-altered forms

of neutrophils were still present in imprint smears of the control group, which indicated a later degenerative-inflammatory stage of the process (type II cytogram) compared with the results, obtained in the main groups.

On the 10th day (Table 3) in the group "SNP+US" a complete epithelization of the wound

was observed. There was an increase in the number of fibroblasts in cytosmears with the use of the standard therapy, which indicates a later onset of regenerative processes in wounds compared to the US group. In the control group, a small number of lymphocytes remained almost unchanged, indicating weak specific immunological reactions.

Table 3 – Indicators of the cellular composition of the experimental and control groups on the 10th day of observation, $M \pm m$ (n = 20)

Cytogram elements	Groups	
	US	Chlorhexidine
Number of leucocytes per field of vision	15.3±0.5* [#]	36.9±0.42*
Destruction of leukocytes, %	6.1±0.11* [#]	30.1±0.5*
Neutrophils, %	16.8±0.22* [#]	41.5±0.6*
Lymphocytes, %	3.2±0.02	2.7±0.11
Monocytes, %	1.6±0.22	2.5±0.21*
Macrophages, %	19.5±0.14* [#]	17.7±0.51*
Polyblasts, %	23.7±0.17* [#]	17.6±0.31*
Fibroblasts, %	29.9±0.08* [#]	16.4±0.42*
Endotheliocytes, %	5.3±0.25* [#]	1.6±0.16
Epithelium	cell layers	single cells

Notes:

* – the difference is likely compared to 7 day within one group ($p \leq 0.05$);

[#] – the difference is likely compared to the "Chlorhexidine" group on the 10th day ($p \leq 0.05$)

In the "US" group were observed significant changes in the structure of the cellular composition of cytograms, namely: a significant ($p \leq 0.05$) decrease in the total number of leukocytes, destroyed leukocytes, neutrophils and macrophages on the background of a significant ($p \leq 0.05$) increase in the number of polyblasts, fibroblasts and endotheliocytes, which significantly differed from the values of the "Chlorhexidine" group. In the control group, a late increase in the proportion of monocyte-macrophage cells indicated adequate wound cleansing and was conditioned by complete rejection of necrotic tissues, in contrast to the "US" group, where a decrease in the number of macrophages indicates the completion of the infectious and inflammatory process.

In the "US" group, a small amount of microflora was located intracellularly, while phagocytosis proceeded in a complete manner, at the same time the process of marginal epithelization with basal epithelial cell layers was recorded. On most of the cytograms of the

"US" group, the regenerative type was observed, while in the chlorhexidine group the degenerative-inflammatory type (Diagr. 1) with single epithelial cells was still detected.

On the 12th day in the "US" group a complete epithelization of the wound was observed. On the 14th day in the control group (Table 3) a non-significant decrease in the total number of leukocytes was observed, while a large number of neutrophils was still in the stage of degeneration and destruction, there were signs of progressive phagocytic activity. A significant ($p \leq 0.05$) increase in the percentage of fibroblasts and endotheliocytes indicated the presence of regenerative processes. Microflora was visualized in a state of incomplete and complete phagocytosis, in some cases microorganisms were isolated among the fragments of neutrophils. Regenerative-inflammatory and inflammatory types of cytograms were prevalent (Diagr. 1). Further cytological observation (14-21 days) indicated a positive dynamics of reparative processes.

Table 4 – Indicators of the cellular composition of the experimental and control groups on the 14th day of observation, M ± m (n = 20)

Cytogram elements	Group
	Chlorhexidine
Number of leucocytes per field of vision	30.2±0.35*
Destruction of leukocytes, %	18.4±0.28*
Neutrophils, %	29.6±0.22*
Lymphocytes, %	3.1±0.18
Monocytes, %	1.3±0.1*
Macrophages, %	20.4±0.12*
Polyblasts, %	19.7±0.11*
Fibroblasts, %	19.1±0.21*
Endotheliocytes, %	6.8±0.18*
Epithelium	Cell groups

Notes:

* – the difference is likely compared to the 10th day ($p \leq 0.05$)

The obtained results of cytological research indicate faster wound healing processes when using low-frequency US, and, especially, with the combined US and SNP use. Faster transitions from one type of cytogram to another were observed in the "US" and "SNP+US" groups. Compared with the control group, the use of US allowed to reduce the duration of treatment by 1.75 times, and US together with SNP by 2.1 times.

It is known that one of the factors that complicates the course of the wound process is the presence of pathogenic microflora. In the main groups there was a significant decrease in microbial contamination of wounds starting from the third day. Hayashi D. [15] thinks that pronounced bactericidal effect of US is associated with the destruction of the bacterial cell membrane by the cavitation wave and the formation of chemical compounds that cause a destructive action on microorganisms. As a confirmation of this, on the 7th day of observation in the "US" group microorganisms were determined only in the state of phagocytosis, and in the "SNP+US" group were absent at all, while in the control group a significant number of them was still observed. The absence of bacteria in the "SNP+US" group can also be explained by additional SNP action. According to the study, conducted by Tashi T. et al. [7], this can be explained by the fact that SNP release ions for a long period of time and maintain a sustainable anti-microbial effect. Park H. J. et al. [16] believe that the bactericidal effect is created due to the interaction of SNP with the cell wall of

peptidoglycans, bacterial (cytoplasmic) DNA, as well as with enzymes involved in vital cellular processes, for example, the electron transport chain.

Reduction of inflammation indicator cells in the main groups is associated with silver-induced neutrophil apoptosis and decreased matrix metalloproteinase activity [17]. Prabhu S. et al. [18] establish the ability of SNP to reduce the activity of proinflammatory mediators, namely, the reduction of γ -interferon and TNF- α levels involved in the inflammatory process.

The cavitation effect of US also plays a great role in cleaning wounds from purulent necrotic tissues, stimulates the release of chemotactic factors and lysosomal enzymes, increases the proteolytic activity of exudate [14]. For example, on the 7th day in the control group there were still remains of purulent necrotic tissues, degenerative-altered leukocytes and degenerative-inflammatory types of cytograms, while in the groups, where US was used, granulation tissue without cell detritus prevailed in the cavities of wounds.

Tian J. et al. [19] proved that SNP play a positive role in the formation of fibrous tissue and post-traumatic scarring, and therefore in rapid healing, which is also confirmed by our studies with the only difference that the healing occurred by secondary tension. V.R. Driver believes [20] that US also stimulates connective tissue synthesis: activates the biosynthetic function of fibroblasts, optimizes the processes of fibrogenesis, promotes faster maturation of granulation tissue and its fibrous transformation. Starting from the third day,

the number of fibroblasts in the groups, where US was used, significantly exceeded the same value in the control group. However, the processes of wound cleaning, granulation formation and epithelization proceeded faster in the "SNP+US" group, which is probably due to the complementary action of SNP and US.

Conclusions

1. In contrast to the control group, the cytological picture of imprint smears in the "US" group confirms the probability of neutralization of bacterial pathogens, the early transition of the inflammatory phase to the proliferative one, the faster course of the wound process and shorter treatment times.

2. Compared to chlorhexidine and US monotherapy, combined SNP and US use taking into account the phases of wound healing leads to a significant decrease in the number of neutrophils and white blood cells in the stage of decomposition,

It should be noted that SNP have low systemic toxicity [21]: During the whole study period there was not a single lethal case or manifestations of the so-called argyria among the animals in the main groups.

the percent of phagocytotic leukocytes, fibrocytes, fibroblasts and epithelial cells, suggesting a more rapid transition to the phase of regenerative changes. The cytological composition of the imprint smears indicated a decrease in inflammation, acceleration of the appearance of granulation tissue and faster epithelization of the wound defect.

3. Better cytological indicators of wound surfaces in the application of SNP in the conditions of low-frequency US allow us to refer this method of treatment to promising areas of purulent surgery.

Acknowledgements

The work is carried out as a part of the dissertation research of P. F. Mironov "Treatment of purulent surgical infection by silver nanoparticles in the conditions of ultrasonic cavitation".

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Миронов Петро Федорович, аспірант кафедри хірургії та онкології МІ СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, Україна, 40007;

Бугайов Володимир Іванович, к.м.н., доц. кафедри хірургії та онкології МІ СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, Україна, 40007;

Тимакова Олена Олександрівна, викладач кафедри морфології МІ СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, Україна, 40007;

Погорелов Максим Володимирович, д.м.н., проф. кафедри громадського здоров'я, заступник директора з наукової роботи МІ СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, Україна, 40007;

Опанасюк Анатолій Сергійович, д.ф.-м.н., проф., завідувач кафедри електроніки і комп'ютерної техніки, СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, Україна, 40007

References

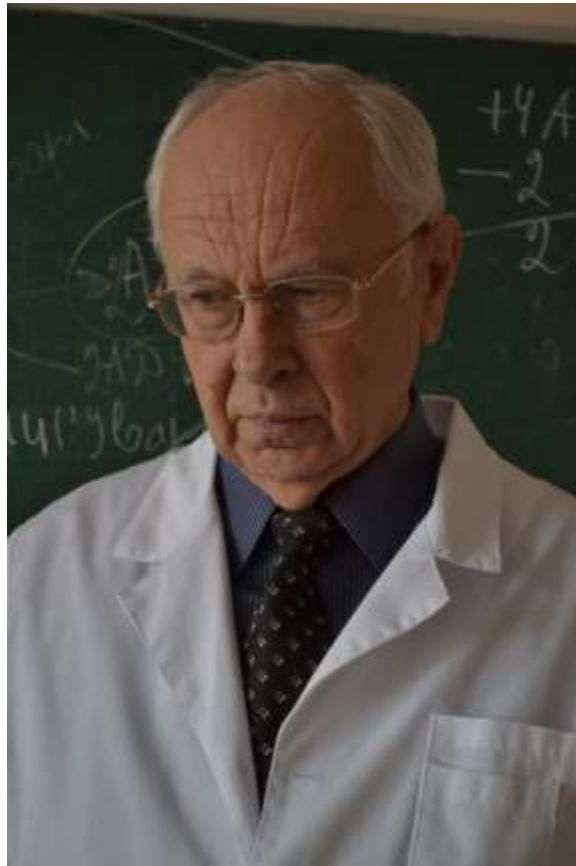
1. Bystrov SA, Bezborodov AI, Katorkin SE. Treatment of purulent wounds with wound dressing on a foamy basis with Hydrofiber technology. *Khirurgiia (Mosk)*. 2017;(7):49-53.
2. Pulcini C. Antibiotic stewardship: a European perspective. *FEMS microbiology letters*. 2017;364(23). doi:10.1093/femsle/fnx230
3. Avendano L. Antimicrobial resistance. Some aspects of a big problem. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2017;4:380-391.
4. Gurusamy KS, Koti R, Wilson P, Davidson BR. Antibiotic prophylaxis for the prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) related complications in surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;19(8):CD010268. doi: 10.1002/14651858.CD010268.pub2
5. Hyun IK, Park PJ, Park D, Choi SB, Han HJ, Song TJ, Jung CW, Kim WB. Methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* screening is important for surgeons. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2019;23(3):265-273. doi: 10.14701/ahbps.2019.23.3.265
6. Cheng YS, Williamson PR, Zheng W. Improving therapy of severe infections through drug repurposing of synergistic combinations. *Current Opinion in Pharmacology.* 2019;48:92-98.
 7. Tashi T, Vishal GN, Mbuya VB. Silver nanoparticles: Synthesis, mechanism of antimicrobial action, characterization, medical applications, and toxicity effects. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* 2016;8(2):526-537.
 8. Whitehouse MW. Silver pharmacology: Past, present and questions for the future. *Progress in Drug Research.* 2015;70:237-273.
 9. Franci G, Falanga A, Galdiero S, Palomba L, Rai M, Morelli G, Galdiero M. Silver nanoparticles as potential antibacterial agents. *Molecules.* 2015;20(5):8856-8874.
 10. RubenMorones-Ramirez J, Winkler JA, Spina CS, Collins JJ. Silver enhances antibiotic activity against gram-negative bacteria. *Science Translational Medicine.* 2013;5(19):190ra81.
 11. Holubnycha V, Myronov P, Bugaiov V, Opanasyuk A, Dobrozhan O, Yanovska A, Pogorielov M, Kalinkevich O. Effect of ultrasound treatment on chitosan-silver nanoparticles antimicrobial activity. *Proceedings of the 2018 IEEE 8th International Conference on Nanomaterials: Applications and Properties, NAP 2018, Zatoka, 2018*, pp. 04NNLS09-1-04NNLS09-4.
 12. Cardoso LCP, Pinto NB, Nobre MEP, Silva MR, Pires GM, Lopes MJP, Viana GSB, Rodrigues LMR. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of phonophoresis in animal models: a randomized experimental study. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(2):e7773. doi: 10.1590/1414-431X20187773
 13. Chekmareva IA, Blatun LA, Paskhalova YS, Mitish VA, Paklina OV, Terekhova RP, Sepeda P, Magomedova SD, Ushakov AA, Sokov SL Morphological justification of the effectiveness of ultrasonic cavitation with 0.2 % Lavasept solution. *Khirurgiia (Mosk).* 2019;(7):63-70. doi: 10.17116/hirurgia201907163
 14. Yao K, Bae L, Yew WP. Post-operative wound management. *Aust Fam Physician.* 2013;42(12):867-70.
 15. Hayashi D, Kawakami K, Ito K, Ishii K, Tanno H, Imai Y, Kanno E, Maruyama R, Shimokawa H, Tachi M. Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase. *Wound Repair Regen.* 2012;20(6):887-95.
 16. Park HJ, Kim JY, Kim J. Silver-ion-mediated reactive oxygen species generation affecting bactericidal activity. *Water Res.* 2009;43(4):1027-1032.
 17. Thirumurugan G, Veni VS, Ramachandran S, Rao JV, Dhanaraju MD. Superior wound healing effect of topically delivered silver nanoparticle formulation using eco-friendly potato plant pathogenic fungus: synthesis and characterization. *J Biomed Nanotechnol.* 2011; 7(5): 659-66. PMID: 22195483
 18. Prabhu S, Poulouse E. Silver nanoparticles: mechanism of antimicrobial action, synthesis, medical applications, and toxicity effects. *International Nano Letters.* 2012; 2(32): 32-41.
 19. Tian J, Wong KK, Ho CM, Lok CN, Yu WY, Che CM, et al. Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *Chem Med Chem.* 2007;2(1):129-36. PMID: 17075952. DOI:10.1002/cmdc.200600171
 20. Driver VR, Yao M, Miller CJ. Noncontact low frequency ultrasound therapy in the treatment of chronic wounds: a meta-analysis. *Wound Repair. Regen.* 2011;19(4):475-480.
 21. Chang BM, Pan L, Lin HH, Chang HC. Nanodiamond-supported silver nanoparticles as potent and safe antibacterial agents. *Sci Rep.* 2019;9(1):13164. doi: 10.1038/s41598-019-49675-z

(received 13.08.2019, published online 29.12.2019)

(одержано 13.08.2019, опубліковано 29.12.2019)

ВІТАЄМО З ЮБІЛЕЄМ!



ВИСОЦЬКОМУ ІГОРЮ ЮРІЙОВИЧУ – 70 РОКІВ

Вельмишановний Ігоре Юрійовичу!

Щиро вітаємо Вас з визначною датою. Бажаємо міцного здоров'я, щастя, невичерпної енергії, творчого натхнення, талановитих учнів, успіхів у науковій і педагогічній діяльності та звершення усіх задумів і сподівань.

Колектив Медичного інституту СумДУ

2 січня 2020 року виповнюється 70 років від дня народження, 40 років науково-педагогічної, громадської та 53 роки загальної трудової діяльності завідувача курсом біологічної хімії та фармакології кафедри біофізики, біохімії, фармакології та біомолекулярної інженерії Медичного інституту Сумського державного університету доктора медичних наук, професора Висоцького Ігоря Юрійовича.

Ігор Юрійович Висоцький народився на Тернопільщині в сім'ї вчителя. Після закінчення в 1966 році середньої школи № 6 в м. Тернополі вступив до Тернопільського державного медичного інституту. Закінчивши вуз, працював лікарем-інтерном районної лікарні, начальником медичного пункту військової частини, лікарем-терапевтом промислового підприємства. З 1979 р. І. Ю. Висоцький – старший лаборант, аспірант, асистент кафедри фармакології Тернопільського державного медичного інституту. У 1986 році під керівництвом заслуженого працівника вищої школи УРСР, професора М. П. Скакуна захистив кандидатську дисертацію на тему: «Ефективність токоферолу ацетату і селеніту натрію при ураженні печінки тетрацикліном і чотирихлористим вуглецем в різні сезони року». Впродовж 1988-1994 рр. І. Ю. Висоцький працює асистентом, доцентом, старшим науковим співробітником кафедри фармакології Луганського державного медичного інституту. У цей час його увагу привертає проблема механізмів дії та хронотоксикології епоксидних сполук і розроблення фармакотерапії гострих отруень цими речовинами. Наукові дослідження у

цьому напрямі знайшли своє відображення в багатьох публікаціях і в докторській дисертації (науковий консультант – заслужений діяч науки і техніки України, професор В. Д. Лук'янчук) та отримали високу оцінку відомих фармакологів і токсикологів.

У 1994–995 рр. І. Ю. Висоцький завідує курсом фармакології, з 1995 по 2011 рр. очолює кафедру біологічної хімії та фармакології, а з 2011 р. – курс біологічної хімії та фармакології кафедри біофізики, біохімії, фармакології та біомолекулярної інженерії Медичного інституту СумДУ. У 2003–2005 рр. – заступник директора з навчально-методичної роботи Медичного інституту СумДУ.

Обіймаючи посаду завідувача кафедри біологічної хімії та фармакології, завідувача курсом біологічної хімії та фармакології, професор І. Ю. Висоцький плідно поєднує наукову та педагогічну діяльність. Він автор і співавтор понад 400 наукових праць, 4 підручників, 46 навчальних посібників, 2 монографій, 62 методичних рекомендацій, 7 інформаційних листів, 17 раціоналізаторських пропозицій, 10 авторських свідоцтв та 5 патентів України. Підготував 29 переможців і призерів Всеукраїнських олімпіад з фармакології.

І. Ю. Висоцький – дійсний член Товариства токсикологів України, Голова Сумського осередку Товариства токсикологів України, дійсний член Всеукраїнської громадської організації «Асоціація фармакологів України» та Міжнародного союзу фундаментальної та клінічної фармакології «IUPHAR», експерт центру тестування при МОЗ

України (2002-2006), член вченої ради Медичного інституту і вченої ради СумДУ (1995-2011), голова методичної комісії Медичного інституту і член методичної ради СумДУ (2003–2005), член редакційної колегії журналу «Вісник Сумського державного університету», Серія «Медицина» (2001-2011). З 2000 року І. Ю. Висоцький є членом федерації Європейських токсикологів та Європейських товариств токсикологів «Eurotox», а з 2008 року – членом Міжнародного союзу токсикологів «IUTOX».

Професор І. Ю. Висоцький відомий як висококваліфікований спеціаліст в галузі фармакології та токсикології. Він взірець надзвичайної відданості улюбленій справі, педагогічного професіоналізму та сумлінного виконання своїх обов'язків. Його наукові досягнення та висока педагогічна майстерність відзначені почесними грамотами МОН України (2001, 2007), знаком «Відмінник освіти України» (2004).

Наукове видання

Eastern Ukrainian Medical Journal

Науковий журнал

e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua
<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Стиль та орфографія авторів збережені

Технічний редактор – Коваль М. В.

Комп'ютерне складання та верстання – Красько Н. А.

Художник-оформлювач – Коваль М. В.

Підписано до друку 29.12.2019. Формат 60x84/8
Папір офс. Друк офс.
Ум. друк. арк. 9,64. Обл.-вид. арк.
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.