



#6(58), 2020 część 3

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe
(Ukraina, Kijów)

Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce. W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

#6(58), 2020 part 3

East European Scientific Journal
(Ukraine, Kiev)

The journal is registered and published in Poland. The journal is registered and published in Poland. Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in **English, German, Polish and Russian.**

Articles are accepted till the 30th day of each month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

**Dawid Kowalik (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Peter Clarkwood(University College
London)**

**Igor Dziedzic (Polska Akademia
Nauk)**

**Alexander Klimek (Polska Akademia
Nauk)**

**Alexander Rogowski (Uniwersytet
Jagielloński)**

Kehan Schreiner(Hebrew University)

**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Anthony Maverick(Bar-Ilan
University)**

**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet
Warszawski)**

**Mateusz Marszałek (Uniwersytet
Jagielloński)**

**Szymon Matysiak (Polska Akademia
Nauk)**

**Michał Niewiadomski (Instytut
Stosunków Międzynarodowych)**

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

1000 kopii.

**Wydrukowano w Ukraina, Kijów,
Pobedy Avenu, 56/1, Biuro 115**

**Sp. z o.o."Grupa Konsultingowa
"Образование и наука"**

**Ukraina, Kijów, Pobedy Avenu, 56/1,
Biuro 115**

E-mail: info@eesa-journal.com,

<http://eesa-journal.com/>

**Reprezentacja czasopisma naukowego
w krajach afrykańskich.**

Republika Angoli.

ADAMSMAT_SU_LDA,

**Sede: Rio Longa_ prédio Z11 Quarteirão Z,
N*23, Município: BELAS, província: LUANDA**

E_mail: Adamsmat@mail.ru

Contribuinte n* 5417331007

Tel:+244-929527658

**Dawid Kowalik (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Peter Clarkwood(University College
London)**

**Igor Dziedzic (Polska Akademia
Nauk)**

**Alexander Klimek (Polska Akademia
Nauk)**

**Alexander Rogowski (Uniwersytet
Jagielloński)**

Kehan Schreiner(Hebrew University)

**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Anthony Maverick(Bar-Ilan
University)**

**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet
Warszawski)**

**Mateusz Marszałek (Uniwersytet
Jagielloński)**

**Szymon Matysiak (Polska Akademia
Nauk)**

**Michał Niewiadomski (Instytut
Stosunków Międzynarodowych)**

Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

**Printed in the Ukraine, Kiev, Pobedy
Avenue, 56/1, office 115**

**LLC "Consulting group
"Образование и наука"**

**Ukraine, Kiev, Pobedy Avenue, 56/1,
office 115**

E-mail: info@eesa-journal.com,

<http://eesa-journal.com/>

**Representation of a scientific journal in
African countries:**

Republic of Angola

ADAMSMAT_SU_LDA,

**Sede: Rio Longa_ prédio Z11 Quarteirão Z,
N*23, Município: BELAS, província: LUANDA**

E_mail: Adamsmat@mail.ru

Contribuinte n* 5417331007

Tel:+244-929527658

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Shibayeva A.K., Seitkamal K.N., Zhappar N.K., Shaikhutdinov V.M., Sagyndykov U.Z. ISOLATION AND CHARACTERIZATION <i>ACIDITHIOBACILLUS FERROOXIDANS</i> AND <i>ACIDITHIOBACILLUS FERRIVORANS</i> FROM THE ARSENOPYRITE FLOTATION CONCENTRATE IN KAZAKHSTAN	4
---	---

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Хареба Г.Г. ВПЛИВ СТАНУ ПЕРАНЕФРАЛЬНОЇ КЛІТКОВИНИ НА ХІРУРГІЧНЕ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧЕ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН НИРОК.....	11
Панасовский Н.Л. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЭЯКУЛЯТА	15
Демченко В.Н., Шукин Д.В., Гарагатый А.И., Страховецкий В.С., Лийченко В.А. ПОВТОРНЫЙ УРЕТЕРОКАЛИКОАНАСТОМОЗ У ПАЦИЕНТКИ С ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКОЙ	18
Караченцев Ю.И., Кравчун Н.А., Чернявская И.В., Дунаева И.П., Дорош Е.Г., Дубовик В.Н., Ефименко Т.И. ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, ОЖИРЕНИЕ И НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ. ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	24
Чесных Е.В., Куров В.С., Пельцер А.А., Беляков Д.Н. АСПЕКТЫ МОРФОЛОГИИ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ.	35
Слюсарев М.І., Сусак Я.М., Маркулан Л.Ю. QUALITY OF LIFE OF THE WOMEN WITH BREAST ASYMMETRY, INFLUENCE OF PERSONIFIED AUGMENTATION MAMOPLASTICS	41

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

Маматкулова Н.М., Бобакулов Х.М., Нурмахмадова П.А., Хидирова Н.К. КОМПОНЕНТЫ НЕОМЫЛЯЕМОЙ ФРАКЦИИ ЛИСТЬЕВ ТЮЛЬПАНОВОГО ДЕРЕВА <i>LIRIODENDRON TULIPIFERA L.</i>	50
Рахматова М.Ж., Каримова И.И., Хидырова Н.К. ПОЛИПРЕНОЛЫ ЛИСТЬЕВ РАСТЕНИЯ <i>ALCEA NUDIFLORA L.</i> И ЕГО АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ	53
Битурсын С.С., Изтлеуов Г.М., Тулешова Г., Аширбаева С. ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЦИНКОВОГО ЭЛЕКТРОДА В РАСТВОРЕ СУЛЬФАТА НАТРИЯ ПРИ ПОЛЯРИЗАЦИИ ПРОМЫШЛЕННЫМ ПЕРЕМЕННЫМ ТОКОМ	57

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

UDC 573.6.086.83:550.7

A.K. Shibayeva¹, K.N. Seitkamal^{1, 2}, N.K. Zhappar¹, V.M. Shaikhutdinov¹, U.Z. Sagyndykov²

¹LLP "Scientific-analytical center "Biomedpreparat", Stepnogorsk, 3 microdistrict-9, Stepnogorsk, Akmola region, 021500, Kazakhstan;

²Eurasian National University, Satpayev str. 2, Astana, 010008, Kazakhstan;

ISOLATION AND CHARACTERIZATION *ACIDITHIOBACILLUS FERROOXIDANS* AND *ACIDITHIOBACILLUS FERRIVORANS* FROM THE ARSENOPYRITE FLOTATION CONCENTRATE IN KAZAKHSTAN

Abstract. Seven arsenic resistant ferrous oxidizers were isolated from Aksu and Bestobe mine samples. The isolates are a rod-shaped, motile Gram-negative bacterium. Characterization of these isolates was done using standart microbiological, biochemical and phylogenetic comparative methods. The morphological, biochemical, physiological analysis based on 16S rRNA gene sequence showed that the strains 385A, 377B, 536B, 538J, 537C are most closely related to *Acidithiobacillus ferrivorans*, the strains 383A and 393B identified as *Acidithiobacillus ferrooxidans* and *Acidithiobacillus ferriphilus*, respectively. The results showed, in the flask experiments all the seven isolates at 8mM of arsenic were able to oxidize ferrous iron to ferric iron. Isolate 383A showed high resistance to As concentration of 64mM. This is very promising results since, the native isolated strains especially strain 383A can be used in bioleaching and bioremoval of As processes.

Аннотация. Из шахтной воды и руды рудных месторождений Аксу и Бестобе было выделено семь устойчивых к мышьяку железных окислителей. Изоляты представляют собой палочковидную, подвижную грамтрицательную бактерию. Характеристика этих изолятов проводилась с использованием стандартных микробиологических, биохимических и филогенетических сравнительных методов. Морфологический, биохимический, физиологический анализ, основанный на последовательности гена 16S рРНК, показал, что штаммы 385А, 377В, 536В, 538J, 537С принадлежат к виду *Acidithiobacillus ferrivorans*, штаммы 383А и 393В, идентифицированные как *Acidithiobacillus ferrooxidans* и *Acidithiobacillus ferriphilus*, соответственно. Результаты показали, что в экспериментах с колбами все семь изолятов при 8 мМ мышьяка были способны окислять двухвалентное железо в трехвалентное железо. Изолят 383А показал высокую устойчивость к концентрации As 64 мМ. Это очень многообещающие результаты, поскольку природно выделенные штаммы, в особенности штамм 383А, могут быть использованы в процессах биологического выщелачивания и биовосстановления As.

Keywords: *Bioleaching, Acidithiobacillus ferrooxidans, Acidithiobacillus ferrivorans, biooxidation of ferrous iron.*

Ключевые слова: биовыщелачивание, *Acidithiobacillus ferrooxidans, Acidithiobacillus ferrivorans, биоокисление двухвалентного железа.*

1. Introduction

Arsenic is a toxic metalloid which widely distributed in many environments and highly toxic to all life forms. It occurs primarily in inorganic form, as arsenate (AsV) and arsenite (AsIII)(1). It is found in the environment in a wide range of more than 200 mineral forms in soils in several forms of inorganic compounds, of which about 60% are arsenates, 20% sulfides and sulfosalts, the remaining 20% are arsenites, arsenides, silicates, oxides and elemental arsenic. Most of them are ore minerals or their alteration products. The greatest concentrations of these minerals can be found in mineralised areas which in close associated with the Cd, Pb, Ag, Au, Sb, P, W and Mo. The most abundant arsenic-containing ore minerals are arsenopyrite or mispickel (FeAsS), which contains 46% arsenic by mass, realgar (AsS), and orpiment (As₂S₃) (2) which are As(III) compounds that were formed under reducing, subsurface conditions. Arsenic has been presented in the Earth's crust in an average amount of about 2–5 mg/kg(3). The optimization of industrial heap bioleaching, mainly aimed recovery of copper and

uranium, and stirred reactor processes for the recovery of precious metals such as gold and silver requires knowledge of the main types of microorganisms involved in bioleaching processes and associated with them. Furthermore, physiological and taxonomic characterization of microbial species involved in oxidative dissolution of sulfide mineral is also exceedingly important for comprehension disturbances in natural environments resulting from acid mine drainage(4,5). Since arsenic has been associated with gold ores, gold mining may contribute to arsenic pollution. Practically, gold mining activities are played as the key source of arsenic contamination in many regions(6).

Bioleaching is extraction of valuable metals from their ores using bacteria or their metabolites. The most familiar representatives of acidophilic bacteria used for bioleaching are mainly ferrous iron and/or sulfur oxidizing chemoautotrophs, such as *Acidithiobacillus*, *Leptospirillum*, *Acidimicrobium*, *Sulfobacillus* and *Sulfolobus* spp.(7), that derive energy by oxidation of ferrous iron and/or sulfur-containing minerals for

growth(8). The genus *Acidithiobacillus* is a Gram-negative, chemoautotrophic microorganism that derive energy from the oxidation of reduced sulfur compounds. The mesophilic bioleaching bacteria *A. ferrooxidans* is considered the most widely studied and the most important microorganisms in the bioleaching of sulfide ores(9,10), nevertheless other sulfur or ferrous iron oxidizing bacteria might have significant roles in these processes(11). Although it is found in many types of low pH natural environments in various geoclimatic zones, it is more commonly referred to in anthropogenic environments. The main reason of using *A. ferrooxidans* is its ability to utilize both ferrous iron (Fe^{2+}) and sulfur moieties in sulfide ores for growth. There are two mechanisms of solubilization metal ions from sulfide minerals: metal ions solubilized directly by *A. ferrooxidans* cells (the direct) and metal sulfides are chemically attacked by ferric iron produced by *A. ferrooxidans* cells (the indirect)(12,13). On the other hand, *A. ferrivorans* is the psychrotolerant bacteria that has the ability to oxidize ferrous iron with more efficiency than *A. ferrooxidans* at low temperature(14–16). These a polyphyletic group of Gram-negative, rod-shaped bacteria have been isolated from sulfur-containing mineral deposits(17)(18). Although these microorganisms have many common physiological features, *A. ferrooxidans* and *A. ferrivorans* vary in growth in low pH and temperatures, which suggests that the two microorganisms would tend to dominate a diverse environment. In addition to the function of metal oxidation and the production of sulfuric acid in the process of bioleaching, this microorganism also makes an important contribution to the biogeochemical cycle of metals and sulfur in the environment(19). The oxidation of arsenopyrite (FeAsS), depending on the oxidation conditions, leads to a number of products with different final sulfur and arsenic oxidation rates. Biological oxidation of arsenopyrite also results in the dissolution of the arsenic in the form of As(III) and generate As(V) in the medium(20).

In the present study, we described the isolation and characterization of the mesophilic and acidophilic iron oxidizing microorganisms of novel strains of *A. ferrooxidans*, *A. ferriphilus* and *A. ferrivorans* which were isolated from mine tailings from gold ores in Kazakhstan and studied its ability for oxidizing ferrous iron at high concentration of arsenic.

2. Materials and methods

2.1 Sample

The liquid sample was collected from a gold deposits Bestobe (52°36'18" N, 73°13'48" E.) and Aksu (52° 25' 08" N, 72° 00' 00" E) in Northern Kazakhstan. The ore minerals in this deposits are mainly pyrite, galena, chalcopyrite, etc. which are known to contain a high As content. The arsenopyrite containing ores and concentrate was provided by mining and metallurgical complex Kazakhaltyn JSC.

2.2 Culture media

9K-Fe modified solid medium and liquid medium(21) were used for enrichment and isolation of the sulfur-oxidizing microorganisms at a temperature of 28°C. The medium used for the isolation of iron-

oxidizing bacteria of the genus *Acidithiobacillus* consisted of the following basal salts (in grams per liter): KH_2PO_4 (3,0), $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,5), $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (3,0), KCl (0,1), $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ (0,01), adjusted to pH 2.0 at room temperature using 10 N H_2SO_4 and autoclaved at 121 °C for 20 min; the medium also supplemented with filter-sterilized $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (44,2) were used for flasks enrichment and liquid culture.

2.3 Isolation and phenotypic characteristics

The cultures were isolated and purified on agar solid 9K medium. The agar plates were incubated at 28 °C for 12-14 days until microbial growth. Then single milky colonies were carefully selected and streak cultures on solid medium were repeated at least five times until a pure culture was obtained. The purity of the selected cultures was confirmed by a phase-contrast microscope. Isolated samples in an amount of 5 g were introduced into flasks with 100 ml of 9K medium to obtain accumulative cultures of mesophilic iron-oxidizing microorganisms. Growth experiments was carried out on a shaker-incubator at a temperature of 28 °C at 200 rpm. Samples were removed for pH measurements and iron analysis. The presence and growth of microorganisms was recorded by indirect signs — by the transition of ferrous iron (Fe^{2+}) to its oxidized ferric iron form (Fe^{3+}) and a decrease in the pH of the solution. Morphological properties of the isolates were investigated by under a phase-contrast microscopy (Standard 25 Carl Zeiss, Germany). The physiological and biochemical characterizations, tinctorial properties of the isolated pure cultures (the shape and size of cells, size, color, edge of the colonies, pH, temperature, growth characteristics on solid and liquid media) were studied in accordance with described in Bergey's Manual of Determinative Bacteria.

2.4 Screening and selection of microorganism strains and arsenic resistance

Arsenic resistance of the isolated bacteria was conducted using modified 9K-Fe where different concentration of As (III) (8-64 mM) was added. Cultivation was carried out in 750 mL Erlenmeyer flasks containing 180 mL of 9K at 28 °C on rotary shaker at 200 rpm. Control experiments were also carried out with the arsenic-free media. Growth of the microorganisms were measured in terms of ferrous oxidation. Growth of the isolates was measured in terms of ferrous iron oxidation.

2.5 Chemical analysis

The pH and redox potential were measured using saturated calomel electrode (Mettler Toledo Seven Multi S47-K) while redox potential (Eh) was measured in terms of mV by combined platinum ring indicator and S7 screw head. The concentration of Fe^{3+} and Fe^{2+} ions in the liquid phase was determined spectrophotometrically using a Biomate 3 spectrophotometer (Thermo Fischer Scientific). The elemental composition of the ore and concentrate was determined by atomic emission spectrometry on an iCAP 7200 ICP-OES Analyzer spectrometer from ThermoScientific.

2.6 Phylogenetic analysis of 16S rRNA genes

Genomic DNA of all the four iron oxidizers was isolated using pQIAamp DNA Mini Kit according to the manufacturer's protocol. The concentration of extracted DNA was measured on a NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, USA). The 16S rRNA gene of the isolated strains were amplified by PCR using bacterial primers 8F (5' AGAGTTTGATCCTGGCTCAG 3') and 806 R (5' GGACTACCAGGGTATCTAAT 3') DNA Engine Tetrad 2 Cyler (Bio-Rad). The composition of the reaction mixture: 10 × dNTPs (2 mmol / l each) 2.5 µl, 10 × PCR buffer 2.5 µl, target DNA (0.04 µg / µl) 5 µl, Taq DNA polymerase 1U, 10 pmol primers 0, 5 µl. The total volume of the mixture was adjusted to 25 µl with nuclease-free water. Thermo Cycling procedure was as follow: pre-denaturation at 95 ° C for 5 min, followed denaturation at 95 ° C for 30 sec, annealing at 55 ° C for 40 sec and elongation at 72 ° C for 50 sec. Total PCR consisted of 30 cycles. The last elongation was carried out at 72 ° C for 7 min. The PCR products were analyzed by 2% agarose gel electrophoresis at 120V in 1×TAE (0.04 M tris acetate and 0.001 M EDTA and 57.1 mL of glacial acetic acid, pH 8.0) buffer and the bands were visualized by ethidium bromide stained gel. The resulting PCR product was purified then screened and sequenced using BigDye terminator v3.1 sequencing kit (Applied Biosystems) on a 3730 DNA analyzer (Applied Biosystems, USA) according to the manufacturers'

protocols. Sequences were analyzed and aligned using the Vector NTI Advance 10 software. Gene fragments were separated using an ABI 3730xl automatic sequencer (Applied Biosystems, USA).

The obtained 16S rRNA nucleotide sequences of the strains were compared with sequences of other microorganisms through the GenBank NCBI database and the phylogenetic trees were constructed by MEGA X software.

3. Results and discussion

3.1 Isolation of the strains

The arsenopyrite ores and wastes of a gold deposits Bestobe and Aksu showed extreme environmental conditions in terms of pH and temperature. Four mine water samples and 13 ore samples were taken from ore deposits to isolate acidophilic thionic bacteria (Table 1). Isolates of samples of natural materials (ore, mine water) that were not processed to the technological process were used to isolate microorganisms and the pH of the samples was in the range of 4.0-6.5. The temperature of the samples was from 8 to 21 ° C. The presence of high content of sulfur and iron in the samples (Bestobe 1.09-1.48%, Aksu 0.42-0.93%) conducive to the development of chemolithotrophic microflora. The high arsenic content (Bestobe 0.16-0.32%; Aksu 0.10-0.23%) conducive the presence of microflora resistant to arsenic (Table 2-3).

Table 1

Physico-chemical characters of water samples and ore samples from ore deposits

Gold deposits	(No.) samples	No. of samples	pH	Temperatures °C
Aksu	(1)Mine water	383	4.5	13.5
	(2)Mine drains No. 39 (1)	759	4.5	13.5
	(3)Mine drains No. 39 (2)	385	6.5	14.0
	(4)Ores: Mine rock dumps No.39	373	5.0	16.0
	(5)Mine	537	4.4	10.0
	(6)Mine	539	4.0	13.5
	(7)quarry	777	4.6	18.0
Bestobe	(1)Mine drains(1)	393	4,5	15,5
	(2)Mine drains(2)	439	6,0	20,0
	Ores:			
	(3)mine "Zapadnaya"	374	5,0	16,0
	(4)quarry	536	4,2	18,0
	(5)mine No.2	377	5,5	18,5
	(6)flotation concentrate	381	5,7	17,0
	(7)mine	437	5,5	21,0
	(8)mine tailings	538	4,5	20,0
	(9)heap	435	5,6	21,0
(10)quarry No.38	44	6,8	8,0	

In total, seven pure cultures were isolated from different samples of the 9K medium by sowing on silica gel plates saturated with 9K culture medium and numerous serial dilutions in the nutrient medium. Beige-colored colonies of accumulative crops 383,

385,537 (Aksu), 377, 393, 536, 538 (Bestobe), developed on the 9K-Fe-agarose plate after 5 days' incubation at 28 °C. These microorganisms were considered as efficient iron-oxidizing bacteria named as 385A, 383A, 377B, 393B, 536B, 538J, 537C1.

Table 2.

Results of a general chemical analysis of Bestobe deposits

Elem ents	Contents, mg/L									
	Sample No.1	Sample No.2	Sample No.3	Sample No.4	Sample No.5	Sample No.6	Sample No.7	Sample No.8	Sample No.9	Sample No.10
Fe	25687	23941	27455	26462	27346	27930	28514	29098	29682	30266
As	2858	3045	3232	2419	1606	2793	2980	2167	2354	2541
Pb	94	150	210	116	174	187	199	212	224	237
Sb	15	12	9	16	23	14	8	17	96	11
Cu	324	304	71	27	115	75	84	197	213	151
S	12301	12487	14878	13451	14623	13230	12791	11352	10913	13474

Table 3.

Results of a general chemical analysis of Aksu deposits

Element s	Contents, mg/L						
	Sample No.1	Sample No.2	Sample No.3	Sample No.4	Sample No.5	Sample No.6	Sample No.7
Fe	14968	16862	16588	12896	17954	21320	18630
As	1713	1914	2271	1614	1652	1885	1991
Pb	109	162	219	132	197	201	207
Sb	61	58	55	62	69	60	54
Cu	219	196	40	77	18	31	28
S	6214	6601	9349	7265	7475	7316	6982

3.2 Phenotypic characteristics

The isolated strains were described by the same morphological and physiological characteristics (Table 4). Colonies of the isolates on solid 9K-Fe-agarose medium appeared flat, pasty, reddish-brown after 5

days' incubation (Fig.1. a). Microscopic observations of the isolated microorganisms showed that all the isolates are small, rod shaped, single or double cells and motile (Fig. 1. b).

Table 4.

Primary identification of isolates

Isolate	393B	383A	385A	377B	537C1	538J	536B
Cell shape and size (µm)	Rod 0,4-0,6 0,7-1,0	Rod 0,8-1,0 1,1-1,5	Rod 0,5-0,8 0,9-1,1	Rod 0,2-0,5 0,8-0,9	Rod 0,2-0,5 0,8-0,9	Rod 1,0-1,3 1,4-1,6	Rod 1,1-1,2 0,9-1,4
Gram stain	-	-	-	-	-	-	-
Growth with S ₂ O ₃ ²⁻	-	+	-	+	-	+	-
Growth with Fe ²⁺	+	+	+	+	+	+	+
Optimum pH	1,7-3,0	1,8-4,0	1,9-2,9	1,7-2,8	1,6-3,2	1,9-2,8	1,9-2,8
Growth temperature, °C	28-30	28-30	8-18	28-30	8-18	12-28	8-18

3.3 Genotypic characteristics

The isolated strains were further identified by the partial nucleotide sequence of 16S rRNA. The determined partial nucleotides sequences of 16S rRNA were used to find the most similarity with the bacterial strains in the GenBank database. The results of molecular genetic analysis using sequencing analysis of 16S rRNA genes confirm the data obtained by studying the phenotypic characteristics of isolates and according to the nucleotide sequences of 16S rRNA strains 383A, 393B, 377B and 538J were most closely related to *A.*

ferrooxidans ATCC 23270 (NR_074193) with 99.36%, *A. ferriphilus* strain M20 (NR_147744) with 100%, *A. ferrivorans* NO-37 (NR_114620) with 99% and *A. ferrivorans* NO-37 (NR_114620) with 100% similarity, respectively. The strains 385A, 536B and 537C1 closest relatives were *A. ferrivorans* strain NO-37 (NR_114620) with 99.31%, *A. ferrivorans* strain NO-37 (NR_114620) with 99.83% and *A. ferrivorans* strain NO-37 (NR_114620) with 98.57% sequence similarity, respectively. Phylogenetic relationships based on 16S rRNA gene sequences are shown in Fig.2.

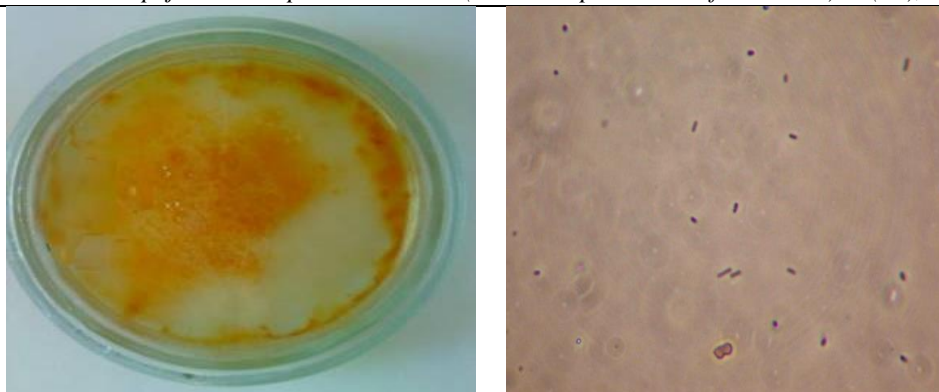


Figure 1. Colony morphology of the strains. a: colonies on 9K-Fe solid medium; b: phase-contrast microscopy

Table 5.

The effect of different arsenic concentration on the oxidizing ability of the isolated strains

Isolates	Control	Concentration of As ³⁺ ,mM				
		8	16	32	48	64
Acidithiobacillus ferrivorans 385A	+++	+++	++	+	+	---
Acidithiobacillus ferrooxidans 383A	+++	+++	+++	++	++	+
Acidithiobacillus ferrivorans 377B	+++	+++	---	---	---	---
Acidithiobacillus ferriphilus 393B	+++	+++	---	----	---	---
Acidithiobacillus ferrivorans 536B	+++	+++	+++	++	---	---
Acidithiobacillus ferrivorans 538J	+++	+++	+	++	+	---
Acidithiobacillus ferrivorans 537C	+++	+++	+++	++	---	

(+++) - abundant growth; (++) - average growth; (+) - growth is very weak; (----) - no growth.

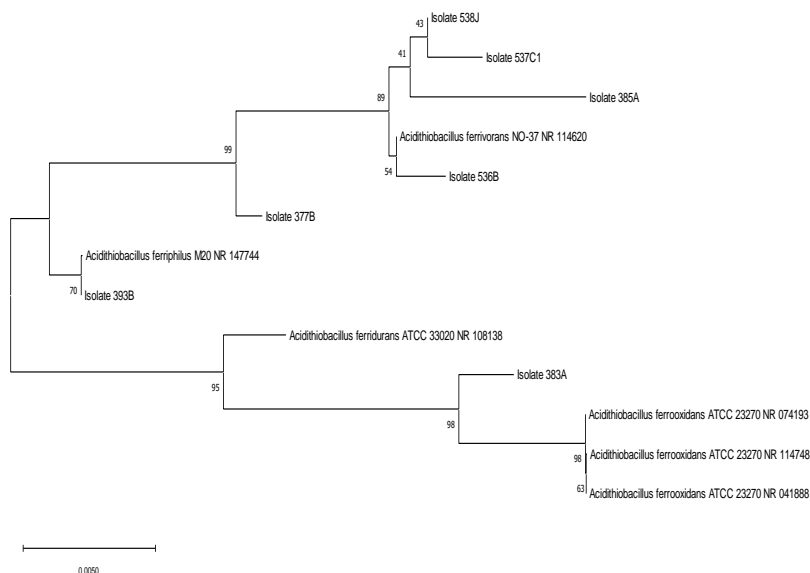


Fig. 2. Neighbour-joining phylogenetic tree of isolated strains based on 16S rRNA.

3.4 Arsenic resistance experiments

Iron oxidation ability of the selected seven isolates in the presence of different concentration and absence of arsenite [As(III)] is shown in Table 5. According to the data, it can be seen that at all the isolates were able to oxidize ferrous iron (Fe^{2+}) to ferric iron (Fe^{3+}) in the presence of 8 mM of arsenic. At arsenic concentration above 16 mM, the strains of 377B and 393B growth was completely inhibited as no oxidation of iron has happened. Meanwhile, in the medium with other strains, no adverse effects on oxidation were observed. The ferrous iron oxidation at a concentration of 48mM of As, the isolated strains named as *A. ferrivorans* 385A, *A. ferrooxidans* 383A and *A. ferrivorans* 538J showed a slow oxidation rate. Isolate 383A was found to be the most efficient oxidizing iron at high concentration of As (64mM). Although isolate 385A and 537C were isolated from almost same ecosystems (Aksu deposit), these isolates showed in terms of their resistance to 64 mM of arsenite. These results suggest a physiological diversity among these isolates.

Conclusions

Due to some limitations and ecological harm of physical and chemical methods in removal processes for the treatment arsenic-contaminated water resources; the application of acidophilic ferrous iron-oxidizing bacterium will be the best choice. In the bioremoval experiments, native microorganisms that isolated from their region might be considered as the best object due to their reconcilability with the environment and resistance to the toxic minerals. In this work we have isolated and characterized an native acidophilic iron oxidizing microorganisms from Bestobe and Aksu deposits in Kazakhstan. According to the cell morphology, physiological and phylogenetic analyses, the isolates have identified as a new strains of *A. ferrooxidans*, *A. ferriphilus* and *A. ferrivorans*. All the seven isolates were able to oxidize iron at concentration of arsenic (8mM). Whereas, the isolated strain *A. ferrooxidans* 383A was able to oxidized ferrous iron at 64mM of As.

Funding: This work was supported by the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan in the framework of program funding for research (AP05136008).

References

1. Young TM. Natural Attenuation of Contaminants in Soils. Vol. 5, Vadose Zone Journal. 2006. 913 p.
2. Garelick H, Jones H, Dybowska A, Valsami-jones E. Reviews of Environmental Contamination Volume 197 [Internet]. Vol. 197, Natural History. 2008. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-0-387-79284-2>
3. D. A. Belluck, S. L. Benjamin, P. Baveye, J. Sampson and BJR. Re: "Widespread arsenic contamination of soils in residential areas and public spaces: an emerging regulatory or medical crisis." Int J Toxicol. 2003;22(6):473.
4. Rawlings DE. The molecular genetics of

mesophilic, acidophilic, chemolithotrophic, iron-or sulfur-oxidizing microorganisms. Process Metall. 1999;9(C):3–20.

5. Rawlings DE, Coram NJ, Gardner MN, Deane SM. Thiobacillus caldus and Leptospirillum ferrooxidans are widely distributed in continuous flow biooxidation tanks used to treat a variety of metal containing ores and concentrates. Process Metall. 1999;9(C):777–86.

6. Hinwood A, Bannister R, Shugg A SM. Environmental arsenic in rural Victoria: an update. Water. 1998;25(4):34–36.

7. Zhappar NK, Shaikhutdinov VM, Kanafin YN, Ten OA, Balpanov DS, Korolkov I V., et al. Bacterial and chemical leaching of copper-containing ores with the possibility of subsequent recovery of trace silver. Chem Pap [Internet]. 2019;73(6):1357–67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11696-019-00688-y>

8. Johnson DB, Hallberg KB. The microbiology of acidic mine waters. Res Microbiol. 2003;154(7):466–73.

9. TEMPLE KL, DELCHAMPS EW. Autotrophic bacteria and the formation of acid in bituminous coal mines. Appl Microbiol. 1953;1(5):255–8.

10. TEMPLE KL, COLMER AR. The autotrophic oxidation of iron by a new bacterium, thiobacillus ferrooxidans. J Bacteriol. 1951;62(5):605–11.

11. Pizarro J, Jedlicki E, Orellana O, Romero J, Espejo RT. Bacterial populations in samples of bioleached copper ore as revealed by analysis of DNA obtained before and after cultivation. Appl Environ Microbiol. 1996;62(4):1323–8.

12. Silverman MP. Mechanism of bacterial pyrite oxidation. J Bacteriol. 1967;94(4):1046–51.

13. Sugio T, Wakabayashi M, Kanao T, Takeuchi F. Isolation and characterization of Acidithiobacillus ferrooxidans strain D3-2 active in copper bioleaching from a copper mine in Chile. Biosci Biotechnol Biochem. 2008;72(4):998–1004.

14. Escobar B, Buccicardi S, Morales G, Wiertz J. Biooxidation of ferrous iron and sulphide at low temperatures: Implications on acid mine drainage and bioleaching of sulphide minerals. Hydrometallurgy [Internet]. 2010;104(3–4):454–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hydromet.2010.03.027>

15. Hallberg KB, González-Toril E, Johnson DB. Acidithiobacillus ferrivorans, sp. nov.; facultatively anaerobic, psychrotolerant iron-, and sulfur-oxidizing acidophiles isolated from metal mine-impacted environments. Extremophiles. 2010;14(1):9–19.

16. Kupka D, Rzhapishevskaya OI, Dopson M, Bo E, Karnachuk O V, Tuovinen OH. Bacterial Oxidation of Ferrous Iron at Low Temperatures. 2007;97(6):1470–8.

17. Leduc LG, Ferroni GD. The chemolithotrophic bacterium Thiobacillus ferrooxidans. FEMS Microbiol Rev. 1994;14(2):103–19.

18. Douglas E. Microbiol Rev 1994 Rawlings. 2003;58(1):17. Available from:

papers3://publication/uuid/9D5659BB-E449-43D5-82EC-6F6B8AD42DA8

19. Valdés J, Pedroso I, Quatrini R, Dodson RJ, Tettelin H, Blake R, et al. Acidithiobacillus ferrooxidans metabolism: From genome sequence to industrial applications. *BMC Genomics*. 2008;9:1–24.

20. Kamde K, Pandey RA, Thul ST, Dahake R, Shinde VM, Banswal A. Microbially assisted arsenic removal using *Acidothiobacillus ferrooxidans*

mediated by iron oxidation. *Environ Technol Innov* [Internet]. 2018;10:78–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eti.2018.01.010>

21. SILVERMAN MP, LUNDGREN DG. Studies on the chemoautotrophic iron bacterium *Ferrobacillus ferrooxidans*. I. An improved medium and a harvesting procedure for securing high cell yields. *J Bacteriol*. 1959;77(5):642–7.

МЕДИЦИНСКІЕ НАУКИ

Khareba Gennadii

*candidate of medical science,
associate professor of the department of urology,
nephrology and andrology n. A. prof. AG Podrez,
Kharkiv National Medical University*

INFLUENCE OF THE PARANEPHRAL CELLULOSE CONDITION ON NEPHRON-SPARING SURGERY TREATMENT FOR KIDNEY TUMORS

Хареба Геннадій Геннадійович

*кандидат медичних наук, доцент кафедри урології,
нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза,
Харківський національний медичний університет*

ВПЛИВ СТАНУ ПЕРАНЕФРАЛЬНОЇ КЛІТКОВИНИ НА ХІРУРГІЧНЕ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧЕ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН НИРОК

Annotation. The possibility of nephron-sparing surgery for kidney tumors, the technical difficulties involved in its performing, and its potential complications depend on many factors. However, we should agree that none of the current nephrometric systems can be considered ideal and there are several other important anatomical factors that can significantly affect the complexity of the nephron-sparing surgery for kidney tumors. The importance of the influence of adhesive paranephral fat on the course of nephron-sparing surgery for kidney tumors is universally recognized. That is why there is a need for further studies of its influence on nephron-sparing surgery for difficult kidney tumors and for improvement of methods of its preoperative diagnosis.

Анотація. Можливість проведення органозберігаючої хірургії (ОЗХ) пухлини нирки, технічні труднощі під час її виконання, а також потенційні ускладнення залежать від великої кількості факторів. Проте слід погодитися, що жодна з існуючих зараз нефрометричних систем не може бути визнана ідеальною і існує ще декілька важливих анатомічних факторів, що можуть суттєво впливати на складність виконання ОЗХ пухлин нирок. Важливість впливу адгезивного паранефрального жиру на перебіг ОЗХ пухлин нирок є загально визнаним, і існує необхідність у подальших дослідженнях щодо вивчення його впливу на проведення ОЗХ при складних пухлинах нирок та удосконаленні методів його передопераційної діагностики.

Keywords: *nephron-sparing surgery, kidney tumors, complications.*

Ключові слова: *органозберігаюча хірургія, пухлини нирок, ускладнення.*

Можливість проведення органозберігаючої хірургії (ОЗХ) пухлини нирки, технічні труднощі під час її виконання, а також потенційні ускладнення залежать від великої кількості факторів. Безумовно, загальні характеристики пацієнта є дуже важливими, але рішення про виконання ОЗХ в основному покладається на характеристики самого новоутворення та важливих анатомічних структур, що його оточують [1, 2]. Складність майбутньої ОЗХ та ймовірність ускладнень добре відображають шкали нефрометрії, що засновані на анатомо-топографічних характеристиках паренхімальних пухлин нирок та базуються на методах візуалізації до операції. Найбільш популярними системами нефрометрії є RENAL, PADUA, C-index та «площа контактної поверхні» [3, 4, 5, 6]. Більшість досліджень свідчать про те, що нефрометричні системи є аналогічно ефективними [7, 8, 9]. Було доведено, що системи нефрометрії добре корелюють з крововтратою, тривалістю операції, часом ішемії нирки, кількістю ускладнень та

частотою конверсії ОЗХ у нефректомію під час операції [10].

Проте слід погодитися, що жодна з існуючих зараз нефрометричних систем не може бути визнана ідеальною і існує ще декілька важливих анатомічних факторів, що можуть суттєво впливати на складність виконання ОЗХ пухлин нирок. Одним з таких значущих і специфічних для пацієнта факторів є загальне ожиріння, внаслідок чого збільшується кількість внутрішньочеревинного жиру, що пов'язано з більшою кількістю ускладнень усіх видів за класифікацією Клав'єна-Діндо [11, 12].

Особливо важливо слід відзначити склероз перінефральної жирової клітковини з явною її адгезією до власної капсули нирки, так званий «адгезивний паранефральний жир» (АПЖ), який може суттєво впливати на складність ОЗХ. Дослідження показали, що АПЖ може бути пов'язаний з хронічними запальними змінами вздовж жирової тканини, що вистилає фасцію Герота [13]. Також існує визначення АПЖ, як необхідність проведення субкапсулярної ниркової

дисекції при виділенні пухлини нирки для ОЗХ [14].

Вік та стать пацієнта також можуть впливати на розподіл внутрішньочеревного жиру. Аналізи загального розподілу жиру в організмі показали, що у жінок більше підшкірного жиру, ніж у чоловіків, тоді як у чоловіків більше перинефричного жиру [15]. В результаті, незалежно від індексу маси тіла, чоловіки повинні мати більшу частоту АПЖ. Також відомо, що жирова тканина з віком перерозподіляється з підшкірних до внутрішньочеревних відкладень. Це призводить до більшої поширеності АПЖ у літніх людей [16].

Достатня кількість публікацій говорить про те, АПЖ перешкоджає виділенню пухлини під час ОЗХ і може суттєво збільшувати ризик її руйнування, збільшувати тривалість та складність операції, значно подовжувати час операції, а також збільшувати частоту конверсії на РН [13, 17, 18, 19]. Таким чином, точне прогнозування наявності АПЖ може покращити передопераційну оцінку ризику ОЗХ пухлин нирок. Проте на сьогоднішній день існує мало даних щодо впливу АПЖ на результати ОЗХ пухлин нирок. На даний час патогенез АПЖ не вивчений, хоча дослідження припускають, що фактором розвитку можуть бути запалення та наявність серцево-судинних захворювань [17]. Деякі невеликі дослідження показали, що існують діагностичні фактори які корелюють із наявністю АПЖ. Ці фактори основані на методах візуалізації та пов'язані із запаленням, а саме: периферичне розрідження жиру, його товщина та щільність [13].

Існують також дослідження, що присвячені розробці систем оцінювання та прогнозування АПЖ. Одним з таких є робота Davidiuk та співавт., які намагалися на основі радіологічних даних розробити систему нефрометрії, що мала передбачити наявність АПЖ, з яким можна зіткнутися під час операції, що ускладнить ОЗХ пухлини нирки. Для цього автори проспективно проаналізували 100 послідовних робот-асистований резекцій нирки, що були виконані одним хірургом. В результаті досліджень було виявлено, що 30% пацієнтів мали АПЖ. Підвищена вірогідність наявності АПЖ була у пацієнтів чоловічої статі ($p < 0,001$), також при більш високому показнику індекса маси тіла ($p = 0,003$), більшій товщині жиру на задній поверхні нирки ($p < 0,001$), при більшій товщині бокового перинефричного жиру ($p < 0,001$), а також у тих пацієнтів, у яких в периферичному жирі є ділянки розрідження ($p < 0,001$). При аналізі виявилось, що два з цих факторів ризику, а саме товщина жиру на задній поверхні нирки та наявність ділянок розрідження, виявилися найбільш важливими у прогнозуванні АПЖ. Автори запропонували систему оцінки яку назвали «Вірогідність Адезії Мейо» (Mayo Adhesive Probability). Для прогнозування наявності АПЖ, шкала передбачає кількість балів від 0 до 5. Автори зазначили, що АПЖ спостерігався у 6% пацієнтів із оцінкою 0 балів, 16% - з оцінкою 1, 31% - з оцінкою 2, 73% - з

оцінкою 3–4, та у 100% пацієнтів з оцінкою 5 балів [14].

Інші дослідники також використовували систему оцінки «Mayo Adhesive Probability» для визначення впливу АПЖ на результати ОЗХ. Kocher NJ та співавт., включили в дослідження 245 пацієнтів: 123 чоловіків та 122 жінки з середнім розміром пухлини 2,7 см. Середня товщина жиру позаду нирки становила 1,79 см та оцінка за «Mayo Adhesive Probability» -2,63 бали. Усього 26 пацієнтів (10,6%) мали дані про АПЖ під час операції. Автори зробили висновок, що наявність АПЖ пов'язана з гіршими результатами операції: більш тривалим часом роботи, більшою крововтратою, більшим ризиком конверсії в РН, а також з більшою злоякісністю пухлини. Хоча не зовсім зрозуміло зв'язок між АПЖ та ступенем злоякісності новоутворення. Можливо, певні злоякісні новоутворення можуть викликати запальні зміни вздовж паранефрального жиру, але це не може бути остаточним висновком, оскільки біля 72% пухлин нирки не мали даних за АПЖ. При цьому необхідні подальші дослідження для з'ясування точного механізму впливу АПЖ на результати ОЗХ [20].

Darlane C., та співавт., також оцінили вплив прогностичного фактору АПЖ на ускладнення ОЗХ пухлин нирок та співвідносили його з результатами гістологічного дослідження новоутворень. В дослідження було включено 125 пацієнтів, що підлягали ОЗХ. Оцінка ймовірності АПЖ також оцінювали за допомогою шкали «Mayo Adhesive Probability». Жирову тканину підлягали гістологічному дослідженню на предмет наявності фіброзу та запального інфільтрату CD68+макрофагів. В результаті АПЖ був присутній у 51 (40,8%) пацієнта і також був пов'язаний з незначним збільшенням тривалості операції та збільшенням крововтрати, але без збільшення кількості післяопераційних ускладнень та без впливу на онкологічні результати. Час теплової ішемії, частота хірургічного краю, частота гемотрансфузій та частота ускладнень за шкалою Клав'єна-Діндо не відрізнялися. При аналізі виявилось, що значущими прогностичними факторами АПЖ були лише чоловіча стать, вік, окружність талії, щільність жиру при комп'ютерній томографії та оцінка за шкалою «Mayo Adhesive Probability». Автори зазначили, що комбінована (клінічна+радіологічна) оцінка більш ефективна для прогнозу АПЖ, ніж оцінка тільки за шкалою «Mayo Adhesive Probability». При гістологічному дослідженні, в АПЖ не було виявлено запальної інфільтрації, а були знайдені тільки великі адипоцити без істотних відмінностей у фіброзі та накопиченні колагену [21].

Дослідження, яке при гістологічному дослідженні показало відсутність запальної інфільтрації макрофагами без істотного фіброзу в АПЖ, на наш погляд є дуже цікавим і суперечливим, оскільки більшість досліджень пов'язують АПЖ із запаленням, ожирінням,

сахарним діабетом та іншими факторами ризику. Одним з важливих факторів є ожиріння, яке тісно пов'язано з діабетом та запаленням. Ожиріння є проблемою охорони здоров'я у всьому світі оскільки сприяє розвитку діабету, гіпертонії, ішемічної хвороби серця та певним онкологічним захворюванням [22, 23]. На тлі хронічного надлишку калорій в жировій клітковині відбувається гіперплазія адипоцитів, а згодом їх гіпертрофія [24]. Гіпертрофічні адипоцити є сприйнятливими до загибелі, що призводить до системного, хронічного запалення яке називають метазапаленням (метаболічно викликане запалення). В той же самий час, гіпертрофія адипоцитів індукуює гіпоксію жирової тканини, яка прискорює фіброз жирової тканини та індукуює ангиогенез [25]. Також повідомляється про діабет як про фактор, що підвищує кількість балів за шкалою «Mayo Adhesive Probability» [26]. Ожиріння викликає як інсулінорезистентність, так і запалення жирової тканини. У той же час резистентність до інсуліну та запалення жирової тканини тісно пов'язані, а напрямок причинно-наслідкового зв'язку залишається спірним [24]. При ожирінні гомеостаз жирової тканини є порушеним, а адипоцити секретують потужні протизапальні адипокіни для макрофагів. Хронічне запалення та інфільтрація імунних клітин у жировій тканині викликає резистентність до інсуліну та подальший діабет [27]. Ali та співавт., припускають, що резистентність до інсуліну перерозподіляє жирову тканину, а вісцеральний жир ще більше її збільшує [28]. Однак точний вплив резистентності до інсуліну на запалення жирової тканини залишається незрозумілим. Цей специфічний механізм все ще потребує подальших досліджень. В літературі є єдина, за даними самих авторів, оцінка зв'язку вживання алкоголю з оцінкою за шкалою «Mayo Adhesive Probability». Незважаючи про наявність даних про позитивний зв'язок між споживанням алкоголю та вісцеральною жировою тканиною, Yuanxin Yao та співавт., не знайшли зв'язку між АПЖ та зловживанням алкоголю [29]. Автори припустили, що алкоголь зазвичай супроводжує нездоровий режим харчування і врешті-решт призводить до порушення обміну речовин. Хоча необхідні подальші дослідження в цій галузі [30].

Хоча більшість досліджень відзначають прямий зв'язок між наявністю АПЖ та складністю ОЗХ, деякі автори не знаходять впливу АПЖ на кількість ускладнень. Shumate AM та співавт., проспективно оцінили зв'язок наявності АПЖ з періопераційними результатами роботизованої ОЗХ. Проаналізовано результати 305 операцій, що були проведені одним досвідченим хірургом. Наявність АПЖ визначали як необхідність субкапсулярної дисекції нирок для мобілізації пухлини з навколишнього перинефричного жиру. Проводилася оцінка часу операції, часу теплової ішемії, післяопераційні ускладнення, тривалість перебування в стаціонарі, ускладнення та

крововтрата. В результаті автори зробили висновок, що наявність АПЖ пов'язана тільки зі збільшенням часу операції, але не впливає на інші періопераційні результати [31].

Взагалі, системних оглядів цієї проблеми в сучасній літературі дуже мало. В одному з них Su-Min Lee та співавт., представили системний огляд літератури з 1990 по 2017 рік, що присвячений АПЖ, його зв'язку з факторами ризику та результатами ОЗХ. Всього авторами було знайдено вісім досліджень, що вивчали АПЖ. Етіологія АПЖ була представлена як багатofакторна, але вважається, що вона пов'язана із системним хронічним запальним станом, що є вторинним метаболічним синдромом. Наявність АПЖ при ОЗХ пов'язана зі збільшенням часу операції та збільшенням крововтрати. Проте автори не зафіксували збільшення часу теплої ішемії або періопераційних ускладнень у пацієнтів з АПЖ. У підсумку автори зазначили про необхідність додаткових досліджень для уточнення результатів та факторів ризику АПЖ [32].

Дискусія. Більшість хірургів, які виконують ОЗХ пухлин нирок погоджуються з існуванням АПЖ та його важливим впливом на складність операції. Наявні публікації вказують, що АПЖ може збільшувати тривалість та складність операції, значно подовжувати її час, збільшувати крововтрату, а також частоту конверсії на РН, а також навіть може бути пов'язаним з більшою злоякісністю пухлини. Але останні дослідження свідчать, що АПЖ впливає тільки на збільшення тривалості операції та збільшення крововтрати, але без впливу на кількість післяопераційних ускладнень та онкологічні результати. З цим можна частково погодитись, оскільки найбільшою технічною проблемою, що пов'язана з наявністю АПЖ, є можливість виділити новоутворення без декапсуляції нирки. Дійсно, при невеликій солітарній пухлині нирки при наявності АПЖ, операція займе тільки більш тривалий час з більшою крововтратою та все ж таки буде виконана. Але у випадку найбільш складних пухлин (новоутворення великих розмірів, мультифокальні пухлини, з інвазією в збиральну систему, інвазією в венозне русло, центральне розповсюдження пухлини), коли операція потребує складної реконструкції нирки, зробити це без наявності фіброзної капсули іноді дуже важко, що дійсно може призвести або до конверсії в РН або супроводжуватися більшою кількістю ускладнень.

За даними літератури, патогенез та механізм розвитку АПЖ вважається спірним. Всі перелічені фактори ризику не можуть надійно передбачити наявність АПЖ. На нашу думку, складність ОЗХ залежить не скільки від кількості жиру в позаочеревинному просторі, а зі склеротичними змінами в паранефральній клітковині та вираженості зростання жиру з капсулою нирки. Велика кількість досліджень вивчала зв'язок АПЖ з багатьма чинниками, в тому числі з запаленням. Дуже цікаво, що дослідження пов'язують

етіопатогенез запалення з різноманітними факторами: ожирінням, діабетом, віком, статтю, навіть вживанням алкоголю та іншими шкідливими звичками, але не з тими чинниками, що «лежать на поверхні» – з безпосереднім запаленням в нирці – пієлонефритом та хронічним паранефритом, для яких вище перераховані стани є лише факторами ризику запалення органів сечостатевої системи [33].

Заключення. Важливість впливу АПЖ на перебіг ОЗХ пухлин нирок є загально визнаним, і існує необхідність у подальших дослідженнях щодо вивчення його впливу на проведення ОЗХ при складних пухлинах нирок та удосконаленні методів його передопераційної діагностики.

Література.

- Hou, W., Yan, W., and Ji, Z. Anatomic features involved in technical complexity of partial nephrectomy. *Urology*. 2015; 85: 1–7
- Lieser G, Simmons MN. Developments in kidney tumor nephrometry. *Postgrad Med*. 2011;123:35–42.
- Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182:844–53. 10.1016/j.juro.2009.05.035
- Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol*. 2009;56:786–93.
- Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol*. 2010;183:1708–13.
- Leslie S, Gill IS, de Castro Abreu AL, et al. Renal tumor contact surface area: a novel parameter for predicting complexity and outcomes of partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2014;66:884–93.
- Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, et al. A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy. *Eur Urol* 2015;68:980–92. 10.1016/j.eururo.2015.04.010
- Lavallée LT, Desantis D, Kamal F, et al. The association between renal tumour scoring systems and ischemia time during open partial nephrectomy. *Can Urol Assoc J*. 2013;7:E207–14.
- Png KS, Bahler CD, Milgrom DP, Lucas SM, Sundaram C. The role of R.E.N.A.L. nephrometry score in the era of robot assisted partial nephrectomy. *J Endourol*. 2013;27:304–8.
- Canter D, Kutikov A, Manley B, et al. Utility of the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in objectifying treatment decision-making of the enhancing renal mass. *Urology*. 2011;78:1089–94.
- Ioffe E, Hakimi AA, Oh SK et al. Effect of visceral obesity on minimally invasive partial nephrectomy. *Urology* 2013; 82: 612–8
- Zheng Y, Espiritu P, Hakky T, Jutras K, Spiess PE. Predicting ease of perinephric fat dissection at time of open partial nephrectomy using preoperative fat density characteristics. *BJU Int* 2014; 114: 872–80
- Bylund JR, Qiong H, Crispin PL, Venkatesh R, Strup SE. Association of clinical and radiographic features with perinephric “sticky” fat. *J Endourol* 2013; 27: 370–373
- Davidiuk, A.J., Parker, A.S., Thomas, C.S. et al. Mayo adhesive probability score: an accurate image-based scoring system to predict adherent perinephric fat in partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2014; 66: 1165–1171
- Eisner BH, Zargooshi J, Berger AD et al. Gender differences in subcutaneous and perirenal fat distribution. *Surg Radiol Anat* 2010; 32: 879–82.
- Tchkonina T, Morbeck DE, Von Zglinicki T et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell* 2010; 9: 667–84
- Khene, Z.E., Peyronnet, B., Mathieu, R., Fardoun, T., Verhoest, G., and Bensalah, K. Analysis of the impact of adherent perirenal fat on peri-operative outcomes of robotic partial nephrectomy. *World J Urol*. 2015; 33: 1801–1806
- Davidiuk, A.J., Parker, A.S., Thomas, C.S., Heckman, M.G., Custer, K., Thiel, D.D. Prospective evaluation of the association of adherent perinephric fat with perioperative outcomes of robotic-assisted partial nephrectomy. *Urology*. 2015; 85: 836–842
- Kawamura N, Saito K, Inoue M et al: Adherent perinephric fat in Asian patients: Predictors and impact on perioperative outcomes of partial nephrectomy. *Urol Int*, 2018; 101(4): 437–42
- Kocher NJ, Kunchala S, Reynolds C, Lehman E, Nie S, Raman JD. Adherent perinephric fat at minimally invasive partial nephrectomy is associated with adverse peri-operative outcomes and malignant renal histology. *BJU Int*. 2016 Apr;117(4):636–41.
- Darlane, C., Le Guilchet, T., Hurel, S., Audenet, F., Beaugerie, A., Badoual, C., Tordjman, J., Clément, K., Urien, S., Pietak, M., Fontaine, E., Méjean, A., & Timsit, M. Prospective assessment and histological analysis of adherent perinephric fat in partial nephrectomies. *Urologic Oncology*. 2017: Seminars and Original Investigations, 35(2), 37–86..
- Withrow D, Alter DA: The economic burden of obesity worldwide: A systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev*, 2011; 12(2): 131–41
- Sung H, Siegel RL, Torre LA et al: Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. *Cancer J Clin*, 2019; 69(2): 88–112
- Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN et al: Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus. *Compr Physiol*, 2018 ;9(1): 1–5
- Choe SS, Huh JY, Hwang IJ et al: Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016; 7: 30
- Ji C, Tang S, Yang K et al: Analysis of factors influencing mayo adhesive probability score in partial nephrectomy. *Med Sci Monit*, 2017; 23: 6026–32

27. Prattichizzo F, De Nigris V, Spiga R et al: Inflammation and metaflammation: The yin and yang of type 2 diabetes. *Ageing Res Rev*, 2018; 41: 1–1
28. Ali AT, Ferris WF, Naran NH, Crowther NJ: Insulin resistance in the control of body fat distribution: A new hypothesis. *Horm Metab Res*, 2010; 43(02): 77–8
29. Fischer K, Pick JA, Moewes D, Nöthlings U: Qualitative aspects of diet affecting visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue: A systematic review of observational and controlled intervention studies. *Nutr Rev*, 2015; 73(4): 191–21
30. Yao, Yuanxin & Gong, Huijie & Pang, Yuewen & Gu, Liangyou & Niu, Shaoxi & Xu, Yansheng & Li, Pin & Liu, Kan & Tang, Lu & Xuan, Yundong & Gao, Yu & Zhang, Xu. Risk Factors Influencing the Thickness and Stranding of Perinephric Fat of Mayo Adhesive Probability Score in Minimally Invasive Nephrectomy. *Medical Science Monitor*. 2019. 25. 3825-3831. 10.12659/MSM.916359.
31. Shumate AM, Roth G, Ball CT, Thiel DD. Prospective evaluation of the effect of adherent perinephric fat on outcomes of robotic assisted partial nephrectomy following elimination of the learning curve. *Int Braz J Urol*. 2019 Nov-Dec;45(6):1136-1143.
32. Su-Min Lee, Ian Robertson, Thomas Stonier, Nicholas Simson, Tarik Amer & Omar M. Aboumarzouk. Contemporary outcomes and prediction of adherent perinephric fat at partial nephrectomy: a systematic review, *Scandinavian Journal of Urology*, 2017, 51:6, 429-434, DOI: 10.1080/21681805.2017.1357656
33. Пасечников С.П., Возіанов С.О., Лісовий В.М. та ін. Урологія. (Національний підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів). / За ред. С.П. Пасечникова. – Вінниця : Нова Книга, 2013. – 432 с.

Panasovskyi Mykola L.

candidate of medical science, associate professor of the department of urology, nephrology and andrology n. A. prof. AG Podrez, Kharkiv National Medical University

BIOCHEMICAL MARKERS OF EJACULATE FERTILITY

Панасовский Н.Л.

кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии, нефрологии и андрологии имени проф. А.Г.Подреза, Харьковский национальный медицинский университет

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЭЯКУЛЯТА

Annotation. The purpose of the study was to determine obstruction at the level of the epididymis using biochemical markers of ejaculate fertility. The authors conducted a comprehensive examination of 92 patients with azoospermia. The examined patients with azoospermia were divided into 2 groups: patients with secretory and obstructive azoospermia. The control group consisted of 32 patients with signs of obstruction. The obtained data indicated that the concentration of biochemical parameters of seminal plasma is a marker of ejaculate fertility, which correlates with other indicators of fertility and can be used for differential diagnosis of secretory and excretory forms of infertility.

Аннотация. Целью представленной работы было определение обструкции на уровне придатка яичка посредством биохимических маркеров фертильности эякулята. Авторами проведено комплексное обследование 92 пациентов с азооспермией. Исследованные пациенты с азооспермией были разделены на 2 группы: пациенты с секреторной и обструктивной азооспермией. Контрольную группу составили 32 пациента с признаками обструкции. Полученные данные свидетельствуют о том, что концентрация биохимических показателей семенной плазмы является маркерами фертильности эякулята коррелируют с другими показателями фертильности и могут быть использованы для дифференциальной диагностики секреторной и экскреторной форм бесплодия.

Key words: azoospermia, biochemical markers of ejaculate fertility

Ключевые слова: азооспермия, биохимические маркеры фертильности эякулята

Около 25% семейных пар не достигают беременности в течение 1 года, среди них 15% супружеских пар лечатся по поводу бесплодия. Восстановление репродуктивного здоровья в настоящее время приобретает особую актуальность в свете складывающейся критической демографической ситуации. Примерно 40% случаев приходится на мужское бесплодие, 40% — на женское, ещё 20% — на смешанное.[1]

Диагностический алгоритм обследования пациентов включает в себя как традиционное клиническое обследование, так и специфические генетические, биохимические, гормональные, аппаратные методы исследования. Биохимические показатели эякулята, секреторируемые добавочными половыми железами, могут быть использованы в качестве диагностических маркеров нарушений в мужской репродуктивной системе и позволяют

оценить деятельность добавочных желез мужской половой системы и гормонального статуса организма в целом, что важно для оценки патологии сперматогенеза.

Жидкий состав спермы (спермиоплазмы) представлен: секретом придатка яичка, секретами семенных пузырьков, предстательной железы, уретральных и бульбоуретральных желез. Именно эти органы вырабатывают все необходимые органические вещества, являющиеся биохимическими показателями эякулята.

Семенная плазма долгое время считалась пассивной средой, которая доставляет сперматозоиды в женский репродуктивный тракт, однако, со временем, ей стали приписывать большую функциональную роль [2].

Практическое значения для андрологов имеют следующие биохимические маркеры спермиоплазмы: цинк, лимонная кислота, фруктоза, нейтральная альфа-гликозидаза (neutral alpha-glucosidase (NAG)).

Секрет предстательной железы составляет около 30-35% спермиоплазмы, основными функциями которого являются увеличение объема спермы, разжижение эякулята, активация действия ферментов и движения сперматозоидов.

Основными биомаркерами секреторной функции предстательной железы являются: **цинк** (в норме концентрация в эякуляте составляет 200-350 мкг/мл) – ингибитор глутатионпероксидазы сперматозоидов, который инактивирует свободные формы кислорода. Способствует разжижению спермы, угнетает

способность цинка ингибировать митохондриальную аконитазу объясняет его антипролиферативную активность, угнетает агглютинацию спермы [3];

лимонная кислота (нормальная концентрация в сперме составляет 2-3,5 ммоль/л) – активирует гиалуронидазу, необходимой для акросомальной реакции и проникновения сперматозоида в яйцеклетку. Низкие концентрации лимонной кислоты указывают на воспалительные процессы в предстательной железе; **щелочная и кислая фосфатаза** (необходимы для разжижения спермы и активного движения сперматозоидов; **простагландины** (поддерживают сократительную функцию гладкой мускулатуры) [4].

Основной биомаркер секреторной функции семенных пузырьков – **фруктоза**. Нормальная концентрация в сперме составляет 3-5 мг/мл. Фруктоза служит главной энергетической субстанцией для сперматозоидов. При низком уровне фруктозы дальнейшую диагностику следует проводить с помощью ТРУЗИ семенных пузырьков до и после эякуляции. Концентрация фруктозы в эякуляте – маркер не только функциональности семенных пузырьков, но и проходимости эякуляторных протоков. Низкий уровень фруктозы и pH эякулята менее 7,0, а также высокое содержание лимонной кислоты указывают на врожденное отсутствие семенных пузырьков [5].

Нейтральная альфа-гликозидаза – это высокоспецифичный и чувствительный маркер функциональной способности придатков яичка.

Таб.1

Интерпретация результатов исследований нейтральной альфа-гликозидазы

Референсные значения	Обструкция на уровне придатков яичка	Хрон.эпидидимит, гипоандрогении
>15 mU/ml	Менее 7.5 mU/ml	Менее 15 mU/ml

НВА-тест - Определение степени зрелости сперматозоидов в эякуляте. Исследование степени зрелости сперматозоида основано на селекции сперматозоидов по степени связывания с гиалуроновой кислотой (hyaluron binding assay, НВАтест). Метод основан на снижении подвижности зрелого сперматозоида из-за связывания с гиалуронатом. В организме человека гиалуроновая кислота (гиалуронат) является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса, и содержится в больших количествах между кумулюсными клетками и зрелым ооцитом. Только полностью зрелый сперматозоид с интактной ДНК имеет на головке специальные рецепторы и способен эффективно связываться с гиалуронатом [6]. С целью проведения анализа неразведенный образец спермы помещался на предметное стекло, обработанное гиалуроновой кислотой (ГК). Степень зрелости определялась по снижению подвижности зрелого сперматозоида из-за связывания с ГК. В норме содержание незрелых спермиев в эякуляте не должно превышать 20 % [7].

Цель работы - определение обструкции на уровне придатка яичка посредством биохимических маркеров фертильности эякулята.

Материалы и методы: На базе КНП ХОР «Областной медицинский клинический центр урологии и нефрологии им В.И. Шаповала» проведено комплексное обследование 92 пациентов с азооспермией. Исследованные пациенты с азооспермией были разделены на 2 группы: пациенты с секреторной и обструктивной азооспермией. Контрольную группу составили 32 пациента с признаками обструкции.

Всем пациентам 3-хкратно в течении месяца была оценена спермограмма. Образцы спермы были получены путем мастурбации после 3-5 дней воздержания. Были проведены исследование биохимических показателей эякулята (нейтральная альфа-гликозидаза, цинк, лимонная кислота, кислая фосфатаза, фруктоза), иммунологическое исследование эякулята (MAR-тест – mix antiglobulin reaction), генетический анализ (кариотип + Y-хромосома), ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы и

гормональное обследование (ФСГ, ЛС, пролактин, тестостерон, ингибин В).

Результаты. По результатам обследования у 22 пациентов была обнаружена обструкция на уровне придатка яичка, у которых был снижен уровень нейтральной альфа-гликозидазы (менее 7,5 mU/ml), гормональный профиль и ингибин В соответствовали показателям нормы. Всем пациентам с признаками обструкции на уровне придатка был проведен треугольный инвагинационный вазоэпидидимоанастомоз.

Субоперационно микроскопия аспирируемого содержимого придатка яичка выявила наличие сперматозоидов, что подтверждало обструкцию на этом уровне. Выделенные сперматозоиды в последующем были криоконсервированы. Послеоперационная частота наступления беременности после вазоэпидидимоанастомоза составила 65%.

У 10 пациентов была обнаружена обструкция на уровне rete testis. В последующим пациентам была проведена TESE. Сперматозоиды были получены у всех пациентов. Выделенные сперматозоиды были подвергнуты криоконсервации.

Выводы. Полученные нами данные свидетельствует о том, что концентрация биохимических показателей семенной плазмы является маркерами фертильности эякулята коррелируют с другими показателями фертильности.

Данные показатели могут быть использованы для дифференциальной диагностики секреторной и экскреторной форм бесплодия.

Литература

1. Горпинченко І.І., Романюк М.Г. Чоловіче безпліддя: етіологія, патогенез, діагностика та сучасні методи лікування. Здоров'є чоловіка. 2016;1 (56): 8-17.
2. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Hum Reprod Update. 2015;21(4):411–26.
3. Begum N., Anwary S.A., Alfazzaman M., Mahzabin Z. Role of Serum Follicle Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Testosterone and Prolactin Levels in Azoospermic Male Partner of Subfertile Couple. Mymensingh Med J. 2016 ;25(2):303-7.
4. Heráček J., Sobotka V., Kolátorová L., Kočárek J., Hampl R. Serum and intratesticular sex steroids in azoospermic men: how do they correlate? Physiol Res. 2018; 28;67(Suppl 3):S521-S524.
5. Huang I.S., Huang W.J., Lin A.T. Distinguishing non-obstructive azoospermia from obstructive azoospermia in Taiwanese patients by hormone profile and testis size. J Chin Med Assoc. 2018;81(6):531-5.
6. Shiraishi K, Matsuyama H. Effects of medical comorbidity on male infertility and comorbidity treatment on spermatogenesis. Fertil Steril. 2018;110(6):1006-1011.e2.
7. World Health Organization. Infertility is a global public health issue. 2018.<http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en/>. 2018.

Demchenko Vladyslav

candidate of medical science, associate professor of the department of urology, nephrology and andrology n. A. prof. AG Podrez, Kharkiv National Medical University

Shchukin Dmytro,

doctor of medical sciences, professor of the department of urology, nephrology and andrology n. A. prof. AG Podrez, Kharkiv National Medical University

Harahaty Artem

candidate of medical sciences, assistant of the department of urology, nephrology and andrology n. A. prof. AG Podrez, Kharkiv National Medical University

Strakhovetskyi Vitalii

doctor of medical science, professor of the department of endoscopy and surgery, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Lychenko Vitalii

assistant of the department of urology, nephrology and andrology n. A. prof. AG Podrez, Kharkiv National Medical University

REPEATED URETEROCALICOANASTOMOSIS IN A PATIENT WITH A SINGLE KIDNEY

Демченко Владислав Николаевич,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии, нефрологии и андрологии имени проф. А.Г.Подреза, Харьковський національний медичинський університет

Щукин Дмитрий Владимирович,

доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии,
нефрологии и андрологии имени проф. А.Г.Подреза,
Харьковский национальный медицинский университет

Гарагатый Артем Игоревич,

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии,
нефрологии и андрологии имени проф. А.Г.Подреза,
Харьковский национальный медицинский университет

Страховецкий Виталий Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры общей,
детской и онкологической урологии,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Лийченко Виталий Александрович,

ассистент кафедры урологии, нефрологии и
андрологии имени проф. А.Г.Подреза,
Харьковский национальный медицинский университет

ПОВТОРНЫЙ УРЕТЕРОКАЛИКОАНАСТОМОЗ У ПАЦИЕНТКИ С ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКОЙ

Annotation. Ureterocalicoanastomosis is a complex option for surgical reconstruction of the upper urinary tract. Although this technique compares only tissues containing the urothelium and reduces the likelihood of ischemic and scar changes in the anastomotic area, it is still extremely difficult to predict its results. The article presents the experience of performing repeated ureterocalicoanastomosis in a patient with a single kidney. Our observation showed that ischemic changes in the upper third of the ureter after prolonged mobilization may be the cause of unsatisfactory result. Repeated ureterocalicoanastomosis can have good results even in patients with thinned-out parenchyma of the single kidney.

Аннотация. Уретерокаликаноанастомоз представляет сложную опцию хирургической реконструкции верхних мочевых путей. Хотя данная методика сопоставляет только ткани, содержащие уротелий и уменьшает вероятность развития ишемических и рубцовых изменений в зоне анастомоза, прогнозировать ее результаты в настоящее время еще крайне сложно. В статье представлен опыт выполнения повторного уретерокаликаноанастомоза у пациентки с единственной почкой. Наше наблюдение показало, что причиной плохого результата могут явиться ишемические изменения в верхней трети мочеточника после его протяженной мобилизации. Повторный УКА может сопровождаться хорошим результатом даже у больных с истонченной паренхимой единственной почки.

Key words: ureteral reconstruction, ureteropelvic junction reconstruction, ureterocalicoanastomosis

Ключевые слова: реконструкция мочеточника, реконструкция лоханочно-мочеточникового сегмента, уретерокаликаноанастомоз

Введение

Анастомоз между мочеточником и нижней чашкой представляет собой значимую альтернативу пожизненной нефростомии, нефрэктомии и всем методам хирургической реконструкции у пациентов со сложными клиническими ситуациями, обусловленными тяжелыми проблемами в зоне верхней трети мочеточника и ЛМС. Этот метод обладает отчетливыми приоритетами по сравнению с другими вариантами реконструкции, так как использует лишь аутологичные ткани, содержащие уротелий, а также является малотравматичным и более физиологичным. При его применении сопоставляются ткани, имеющие сходную гистологическую структуру, сходную систему кровоснабжения и иннервации. Однако, уретерокаликаноанастомоз относится к операциям высокой сложности из-за необходимости выполнения резекции почки в условиях тепловой ишемии, осуществления тщательного гемостаза без ушивания почечной паренхимы и наложения

герметичного анастомоза только между тканями мочеточника и нижней чашки.

На протяжении прошлых пятидесяти лет данная операция выполнялась достаточно редко из-за своей сложности и высокой вероятности недостаточности анастомоза. Большинство работ этого периода, посвященных УКА, являются отчетами о клинических случаях или включают небольшое количество пациентов с различными причинами недостаточности пиелoureterального сегмента. Анализ наиболее крупных исследований продемонстрировал, что уровень негативных результатов УКА может достигать 20%-30% [1-3]. Тем не менее, в последнее десятилетие имеет место активный рост интереса к выполнению этого вида реконструкции мочевых путей в связи с усовершенствованием техники как открытой, так и лапароскопической хирургии, а также с накоплением опыта выполнения данных операций [4-8]. Мы представляем опыт выполнения повторного уретерокаликаноанастомоза у пациентки с единственной почкой.

Клиническое наблюдение. Пациентка (№ истории болезни 3617, апрель 2018 г.) 58 лет поступила в клинику с жалобами на боли в поясничных областях с обеих сторон, общую слабость, периодическое повышение температуры тела до фебрильных цифр. При обследовании (по данным УЗИ и МСКТ) выявлены множественные камни левой почки (16 мм и 12 мм) и коралловидный камень правой почки (Рис 1).

Полостные системы обеих почек были резко расширены. Паренхима правой почки 2-3 мм, слева толщина паренхимы от 3 до 12 мм. Накопление контраста в проекции правой почки отсутствует. ЧЛС слева заполнена контрастным веществом. Лоханка внутривнепочечного типа. В проекции лоханочно-мочеточникового сегмента слева имеется дефект наполнения.

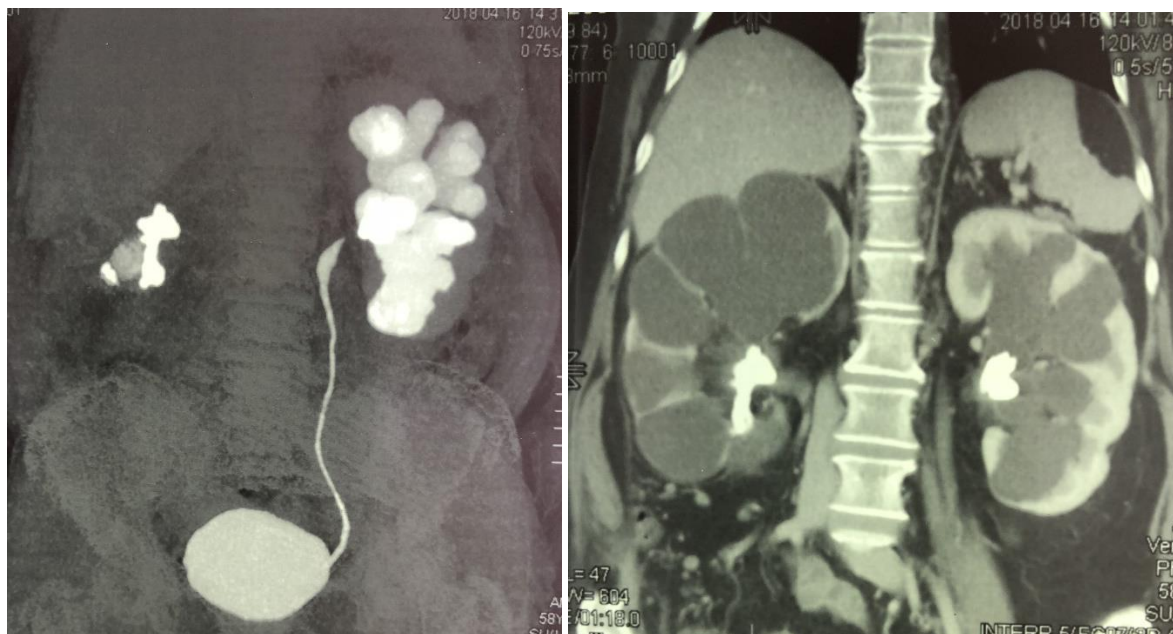


Рис 1. Аксиальные реконструкции МСКТ демонстрируют терминальный гидронефроз справа и выраженную пиелокаликоектазию слева на почве мочекаменной болезни.

Креатинин крови 146 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 46 мл/мин. Отмечена умеренная анемия (Hb 104 г/л) и лейкоцитоз крови (лейк. – $11 \times 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом влево (п-12%). Обращала на себя внимание выраженная болезненность при пальпации правой почки. Учитывая данную клиническую картину установлен диагноз: Коралловидный камень правой почки. Пионефроз справа. Множественные камни левой почки. Гидронефроз слева. Хроническая почечная недостаточность II ст. Пациентке предложено двухэтапное лечение: 1-й этап – нефрэктомия справа; через 1 месяц 2-й этап – пиелолитотомия слева возможно с уретерокаликаноанастомозом.

Как и планировалось, больной сначала была выполнена правосторонняя нефрэктомия при которой был подтвержден пионефроз справа. Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 3 недели пациентка была взята в операционную для проведения хирургического вмешательства на левой почке. Почка выделена из тяжелых рубцовых сращений. При мобилизации верхней трети мочеточника и внутривнепочечной лоханки обнаружены массивные фиброзно-инфильтративные изменения в этой зоне. Лоханка

вскрыта продольным разрезом, через которые удалены конкременты. При ревизии ЛМС обнаружена его стриктура. Стенки лоханки с признаками воспалительной инфильтрации, легко рвутся. Учитывая внутривнепочечный тип почечной лоханки, сужение лоханочно-мочеточникового сегмента и дистрофические изменения тканей почечной лоханки принято решение о выполнении уретерокаликаноанастомоза.

Через среднюю чашку проведена и фиксирована нефростома. В области передней поверхности нижнего полюса выполнена резекция почки в зоне истончения паренхимы. Тепловая ишемия при этом не использовалась. Кровотокающие сосуды раздельно прошиты викриловыми швами. Лоханка с окружающей рубцовой и жировой тканью герметично ушита. Лоханочно-мочеточниковый сегмент резервирован до уровня неизмененного мочеточника. Последний спатулирован. Выполнено наложение анастомоза между мочеточником и нижней чашечкой левой почки на стенке №6 Ch (Рис 2). Послеоперационный период протекал без осложнений. Нефростома удалена через 2 недели после хирургического вмешательства.

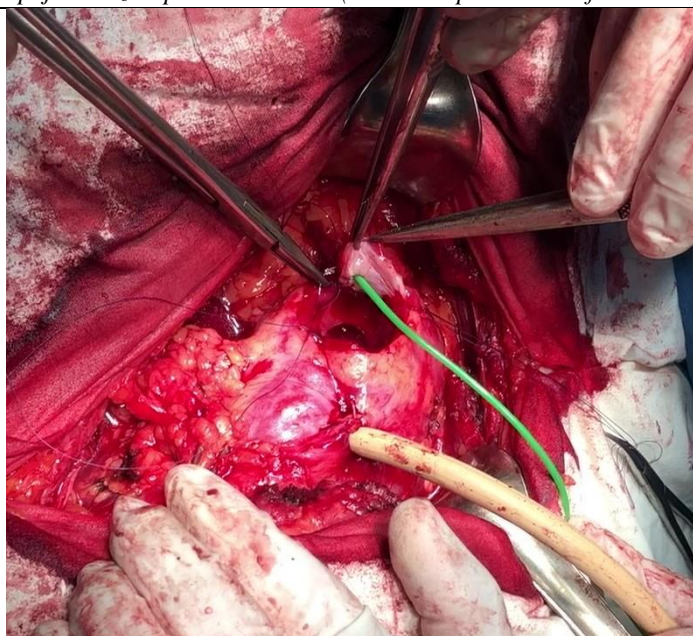


Рис 2. Интраоперационное фото этапа наложения уретерокаликаноанастомоза.

Через 2 месяца у пациентки был удален мочеточниковый стент, после чего начала отмечать боли в области левой почки, уменьшение количества мочи до 400 мл в сутки и повышение температуры тела до 38°C. При УЗИ обнаружена выраженная пиелокаликэктазия. В связи с клиническими данными, свидетельствующими о плохой проходимости чашечно-мочеточникового анастомоза пациентке установлена пункционная нефростома. После купирования явлений острого пиелонефрита выполнена попытка уретероскопии, при которой инструмент не удалось провести через верхнюю треть мочеточника. Ретроградная уретерография продемонстрировала отсутствие проходимости верхней трети мочеточника.

Через месяц пациентка была взята в операционную для проведения повторного уретерокаликаноанастомоза единственной почки. При выделении нижнего полюса почки из рубцовых сращений и ревизии зоны анастомоза

выявлено, что анастомоз проходим, полость нижней чашки без органических изменений, однако, непосредственно ниже анастомоза отмечается стриктура верхней трети мочеточника протяженностью около 2,5-3,0 см (Рис 3). Участок мочеточника с рубцовыми изменениями иссечен, мочеточник спатулирован и еще раз анастомозирован с нижней чашкой на стенке №6 Ch. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пункционная нефростома удалена через две недели после хирургического вмешательства.

Удаление стента произведено через 3 месяца. В дальнейшем пациентка чувствовала себя хорошо, отмечала диурез объемом около 2,0 л, на боли жалоб не предъявляла. При обследовании через 3 месяца уровень креатинина крови 126 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 56 мл/мин. При МСКТ определяется хорошее контрастирование полостной системы почки (Рис 4).

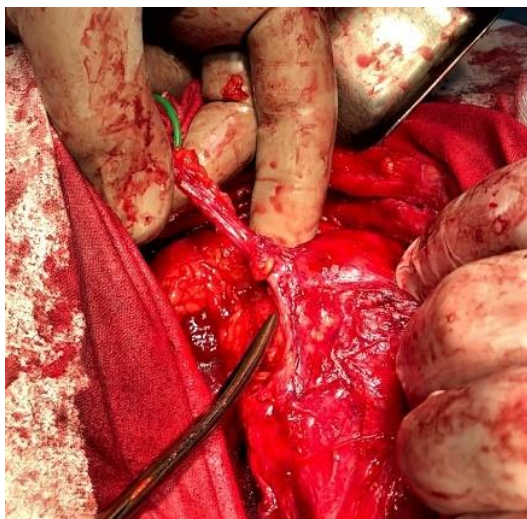


Рис 3. Интраоперационное фото демонстрирует зону стриктуры верхней трети мочеточника.

Последняя незначительно расширена. Имеет место широкий анастомоз между почечной чашкой и мочеточником. Мочеточник полностью

проходим. На протяжении года наблюдения отрицательной динамики не было выявлено.

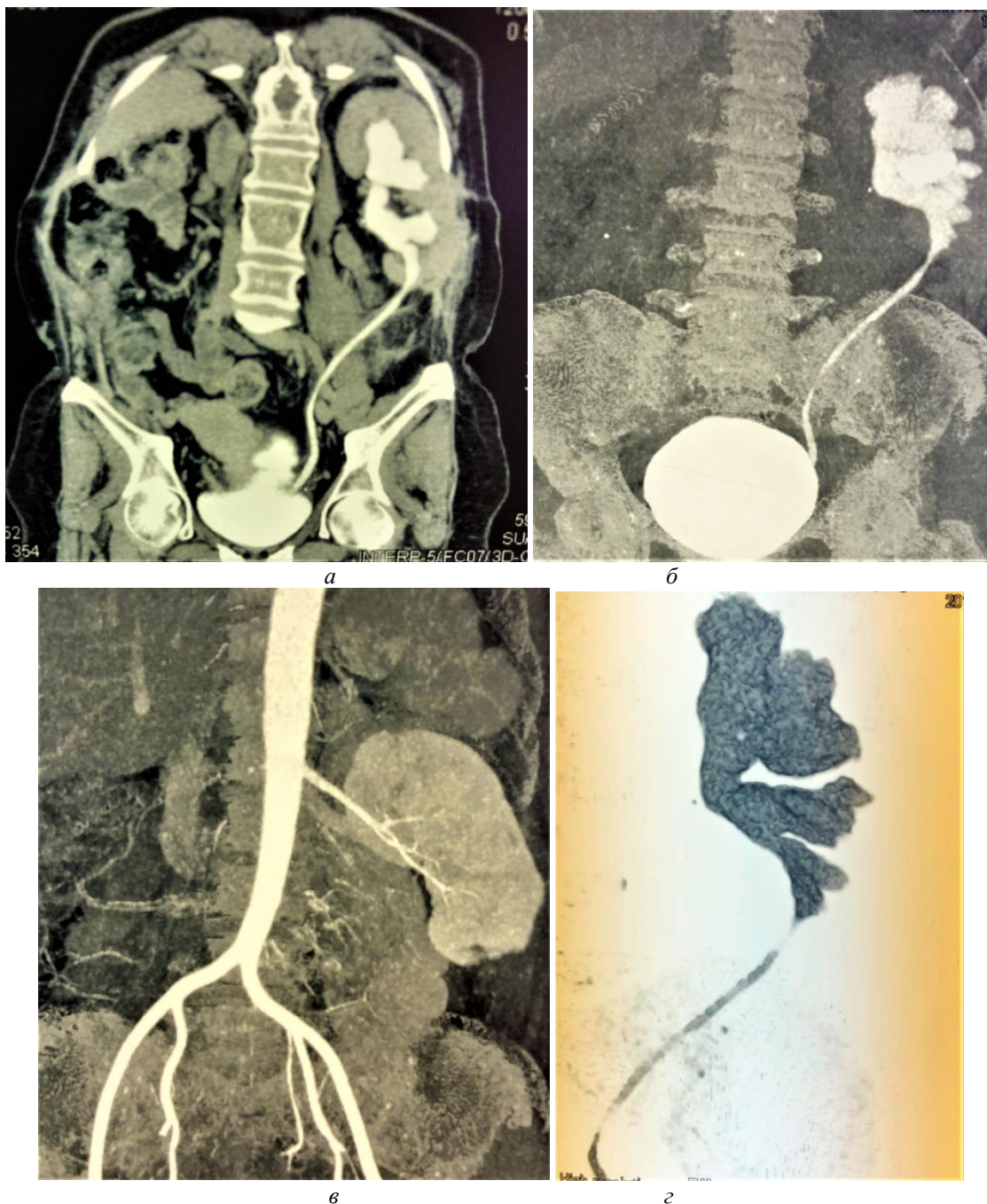


Рис 4. МСКТ пациентки через 3 месяца после повторного уретерокаликаноанастомоза . а,б,г – фронтальные реконструкции демонстрируют хорошую проходимость анастомоза; в – фронтальная реконструкция в артериальную фазу представляет объем оставшейся паренхимы после резекции нижнего полюса единственной почки.

Обсуждение. Уретерокаликаноанастомоз относится к сложным хирургическим вмешательствам, что обусловлено не только необходимостью обширной резекции почки и реконструкции нижней чашки, частым выполнением операции в условиях тепловой ишемии, но и тяжелыми воспалительными и рубцовыми изменениями в забрюшинном пространстве после предшествующих операций.

С нашей точки зрения хирургическая техника УКА существенно отличается у пациентов с сохраненной или с истонченной почечной паренхимой. В случае истончения паренхимы нижнего полюса почки и массивного расширения нижней чашки, как у представленной пациентки, гильотинная резекция с широким вскрытием полостной системы вряд ли является оправданной. Так как это приводит к необходимости

использования тепловой ишемии, значительно увеличивает время реконструкции и может сопровождаться некрозом паренхимы в зоне наложения множественных швов на широко вскрытую нижнюю чашку. У таких пациентов мы рекомендуем удаление части нижнего полюса в зоне максимального истончения паренхимы. Размеры удаленного участка как правило ограничиваются 1,5-2,0 см. Это позволяет в условиях достаточной видимости хорошо сопоставить и анастомозировать ткани нижней чашки и мочеточника. При этом как правило нет необходимости в использовании почечной ишемии, так как уровень кровотока в истонченной паренхиме значительно снижен и поврежденные сосуды легко ушиваются отдельными z-образными швами.

Хотя наложение анастомоза у пациентов с истонченной паренхимой выполняется гораздо легче, чем в случае полностью сохранной почки, отдаленные результаты у этой группы больных значительно хуже. Это связано с высоким уровнем стриктур анастомоза, который по литературным данным составляет от 20% до 30%. Возможно, что это связано с плохим кровоснабжением почечных чашек или с техническими особенностями собственно анастомоза (захватывание в шов ткани почечной паренхимы). В нашем клиническом наблюдении мы столкнулись не со стриктурой анастомоза, а с развитием рубцовых изменений в верхней трети мочеточника, что вероятно объясняется особенностями уретерального кровоснабжения и протяженной мобилизацией мочеточника при первой операции.

Возможность повторного уретерокаликаноанастомоза является очень сложным вопросом. При анализе 13 наиболее крупных исследований результатов уретерокаликаноанастомоза, которые в общей сложности включали 219 пациентов, этот аспект поверхностно освещен только в 5 (38,4%) из них. При этом указывается на выполнение лишь 7 операций (3,2% от 219 хирургических вмешательств). Интересно, что результаты лечения этих больных во всех случаях были хорошими.

Заключение

Уретерокаликаноанастомоз представляет сложную опцию хирургической реконструкции

верхних мочевых путей. Хотя данная методика сопоставляет только ткани, содержащие уротелий и уменьшает вероятность развития ишемических и рубцовых изменений в зоне анастомоза, прогнозировать ее результаты в настоящее время еще крайне сложно. Наше наблюдение показало, что причиной плохого результата могут явиться ишемические изменения в верхней трети мочеточника после его протяженной мобилизации. Повторный УКА может сопровождаться хорошим результатом даже у больных с истонченной паренхимой единственной почки.

Список литературы

- 1) Shah T.P., Vishana K., Joshi R.N., Kadam G., Dhawan M. Ureterocalycostomy: A salvage procedure for complex ureteropelvic junction strictures. *Indian J Urol* 2004;20:144-147.
- 2) Osman T., Eltahawy I., Fawaz Kh. et al. Ureterocalycostomy for treatment of complex cases of ureteropelvic junction obstruction in adults. *Urology*. 2011; 78: 202–207.
- 3) Srivastava D, Sureka SK, Yadav P, Bansal A, Gupta S, Kapoor R, Ansari MS, Srivastava A. Ureterocalycostomy for Reconstruction of Complicated Ureteropelvic Junction Obstruction in Adults: Long-Term Outcome and Factors Predicting Failure in a Contemporary Cohort. *J Urol*. 2017;198(6):1374-1378
- 4) Casale P, Mucksavage P, Resnick M, Kim S. Robotic Ureterocalycostomy in the pediatric population. *J Urol* 2008;180: 2643–2648.
- 5) Arap MAI, Andrade H, Torricelli FC, Denes FT, Mitre AI, Duarte RJ, Srougi M. Laparoscopic ureterocalycostomy for complicated upper urinary tract obstruction: mid-term follow-up. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(5):865-869.
- 6) Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Аль Аттар Т.Х. Лапароскопический уретерокаликаноанастомоз при протяженной рецидивной стриктуре пиелоуретерального сегмента справа. *Вестник урологии Urology Herald* 2017;5(3):87-94.
- 7) Steffens J, Humke U, Haben B, Stark E, Breitling P, Treiyrer A. Open ureterocalycostomy. *Surgical Atlas. BJU International*. 2008;101:397–407.
- 8) Лесовой В.Н., Щукин Д.В., Гарагатый И.А., Антонян И.М., Мозжаков П.В. и соавт. Анализ ранних результатов уретерокаликаноанастомоза. *Урология*. 2013;3: 20-22.

Karachentsev Y. I.

Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine», Department of Clinical Endocrinology, Head of the Department of surgery

Kravchun N. O.

Doctor of Medical Sciences, professor, Deputy Director for scientific work of the State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems of the National Academy of Medical sciences of Ukraine», Department of Clinical Endocrinology, Head of the Department of Pharmacotherapy of Endocrine Diseases

Chernyavskay I. V.

Candidate of medical Sciences, Senior Research associate State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine», Department of Clinical Endocrinology, Department of Pharmacotherapy of Endocrine Diseases

Misiura K. V.

Doctor of Medical Sciences, senior researcher, scientific secretary of the Academic Council of the State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine»

Dunayeva I. P.

Candidate of medical Sciences, associate Professor, associate Professor of the Department of endocrinology and medical endocrinology of the Kharkiv medical Academy of postgraduate education

Dorosh O. G.

Candidate of medical Sciences, chief doctor of the clinic of State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine»

Dubovik V. N.

Candidate of medical Sciences, Leading researcher of State Institution "V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine", Department of Clinical Endocrinology, section of Surgical

Iefimenko T. I.

Research associate State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine», Department of Clinical Endocrinology, Department of Pharmacotherapy of Endocrine Diseases

INSULIN RESISTANCE, OBESITY AND NEOPLASTIC PROCESSES FROM. THEORY TO PRACTICE (LITERATURE REVIEW)

Караченцев Ю. И.

Член-корреспондент Национальной академии медицинских наук Украины, доктор медицинских наук, профессор, директор Государственного учреждения "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины», отдел клинической эндокринологии, заведующий отделением хирургии

Кравчун Н. А.

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Государственного учреждения "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины", отдел клинической эндокринологии, заведующая отделением фармакотерапии эндокринных заболеваний

Чернявская И. В.

Кандидат медицинских наук, научный сотрудник ГУ "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины", отдел клинической эндокринологии, отделение фармакотерапии эндокринных заболеваний

Мисюра Е. В.

Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, ученый секретарь Ученого совета Государственного учреждения "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины»

Дунаева И. П.

Кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эндокринологии и медицинской эндокринологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Дорош Е. Г.

Кандидат медицинских наук, главный врач клиники Государственного учреждения "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины»

*Дубовик В. Н.**Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Государственного учреждения "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины", отдел клинической эндокринологии, отделение хирургии**Ефименко Т. И.**Научный сотрудник Государственного учреждения «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины», отдел клинической эндокринологии, отделение фармакотерапии эндокринных заболеваний*

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, ОЖИРЕНИЕ И НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ. ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Summary. In this literature review, we have tried to briefly highlight a complex, multi-faceted problem: the presence of a pathogenesis relationship between excess body fat and the risk of malignancy. It is assumed that due to the common links of pathogenesis, previous background endocrine-exchange disorders in obesity trigger a cascade of reactions that lead to the development of hyperplastic processes, including in the thyroid and adrenal tissues. However, the pathogenesis mechanisms underlying the development of neoplasms in the adrenal and thyroid glands in this patient population are still largely unexplored, especially in the Ukrainian population.

Аннотация. В данном литературном обзоре мы попытались кратко осветить сложную, многогранную проблему: наличие патогенетической взаимосвязи между избытком в организме жировой ткани и риском злокачественных новообразований. Предполагается, что ввиду общности звеньев патогенеза, предшествующие фоновые эндокринно-обменные нарушения при ожирении запускают каскад реакций, приводящих к развитию гиперпластических процессов в том числе и в ткани щитовидной железы, и в ткани надпочечников. Вместе с тем, патогенетические механизмы, лежащие в основе развития неоплазий в надпочечниках и щитовидной железе, у данного контингента пациентов, все еще остаются в значительной степени неизученными, особенно в украинской популяции.

Key words: *thyroid neoplasms, adrenal neoplasms, hyperinsulinemia, insulin resistance, insulin-like growth factor, pathogenesis.*

Ключевые слова: *новообразования щитовидной железы, новообразования надпочечников, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, инсулиноподобный фактор роста, патогенез.*

Современный образ жизни, характеризующийся высоким потреблением калорий, низкой физической активностью и хроническим стрессом, способствует активации механизмов резистентности к инсулину и лептину у людей с тенденцией к центральному распределению жира. Ожирение определяется как чрезмерное накопление энергии в виде жира, оказывающего негативное влияние на здоровье человека [1]. Каждый адипоцит белой жировой ткани может хранить до 1,2 мкг триглицеридов (ТГ). Обычно концентрация ТГ, находящихся внутри адипоцитов, не превышает 0,6 мкг в одной клетке. Результат накопления избыточной энергии в форме ТГ в жировых отложениях брюшной полости приводит к гипертрофии и дисфункции адипоцитов с развивающимися системным низкоградиентным воспалением и нарушением липидного и углеводного обменов [31].

Хроническая гиперлипидемия, в свою очередь, вызывает дисфункцию панкреатических β -клеток (апоптоз и нарушение их секреции). А накопление липидных метаболитов в клетках печени и мышц вместе с воспалительными факторами и действием гормонов стресса приводит к активации механизмов резистентности как к инсулину так и к лептину на клетках-мишенях, что способствует усугублению метаболических проявлений [3, 15].

В последнее десятилетия среди населения большинства стран мира имеет место значительное

увеличение случаев новообразований щитовидной железы (ЩЖ) и надпочечников (НП).

Ряд исследователей отмечают, что новообразования в ЩЖ и в НП в большинстве случаев развиваются у пациентов с той или иной формой эндокринно-обменных нарушений: гиперинсулинемией (ГИ), инсулинорезистентностью (ИР), лептинорезистентностью (ЛР), нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), дислипидемиями, сахарным диабетом (СД), избыточной массой тела и ожирением. С появлением в клинической практике новых методов топической диагностики частота выявления новообразований в ЩЖ и НП в последние годы настолько возросла, что некоторые ученые начали говорить о новой «эндокринной эпидемии» [84]. С другой стороны, имеет место еще одна мировая эпидемия – эпидемия ожирения, которая сопровождается увеличением частоты гиперпластических процессов, в частности в ЩЖ и НП [89]. Предполагается, что ввиду общности патогенетических звеньев развития, предшествующие фоновые эндокринно-обменные нарушения при ожирении запускают каскад реакций, приводящих к развитию гиперпластических процессов, в том числе и в ткани ЩЖ, и в ткани НП. Вместе с тем, патогенетические механизмы, лежащие в основе развития неоплазий в НП и ЩЖ, у данного контингента пациентов, все еще остаются в

значительной степени неизученными, особенно в украинской популяции [2].

Взаимосвязь между избыточной массой тела и раком уже давно привлекает внимание исследователей, и первые доступные данные относятся к 40-м годам прошлого века. Так, в 1987 году, в течение десятилетия, когда был зарегистрирован первый бум ожирения. Albanes, 1987 рассмотрел серию исследований, касающихся взаимосвязи между избыточным весом и различными типами рака, и установил, что субъекты с высокой относительной массой тела или высоким потреблением калорий были подвержены более высокому риску развития рака молочной железы, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, эндометрия, почки, шейки матки, яичника, ЩЖ и желчного пузыря. По мнению Forte V. и соавт. (2012), эпидемиологические данные показывают, что ожирение, метаболический синдром (МС) и СД 2 типа неразрывно связаны не только между собой, но и с увеличением онкологической заболеваемости [32]. ИР/ГИ, сопряженные с гиперлептинемией, являются ключевым патогенетическим фактором метаболического синдрома, составляют комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, развивающихся на фоне ожирения. Рядом исследователей установлено, что в патогенезе метаболических изменений, развитии неопластических процессов немаловажную роль играют инсулиноподобные факторы роста (ИФР), в частности ИФР-1.

Гормон роста (ГР) и ИФР-1 вызывают множество плейотропных эффектов [44]. Известно, что ГР и целый ряд других белков (прямо или косвенно необходимых для его функционирования) обеспечивают разнообразные молекулярные и клеточные эффекты, приводящие, в конечном счёте, к развитию и росту организма [3, 8, 44]. Эти белки составляют своеобразную ось («axis») или систему, которая запускает и контролирует совокупность метаболических процессов, ведущих к росту и клеточной дифференцировке [7, 12]. Система ГР/ИФР оказывает своё действие, как на стволовые клетки [7, 44], так и на клетки с самыми разными типами дифференцировки [2], в частности, на клетки тканей ЩЖ, НП простаты, молочной железы, кишечника [2, 44, 45]. Нарушения работы системы ГР/ИФР нередко вовлекаются в патогенез многих заболеваний, включая онкологические [2, 7, 45]. Функционирование системы ГР/ИФР представляется в виде целого ряда последовательных молекулярных процессов, в которых принимают участие десятки других белков/пептидов. Компоненты этой системы участвуют в запуске секреции ГР, его транспорте в кровотоке, в передаче гормонального сигнала в клетки-мишени (внутриклеточный сигналинг) и, наконец, в целенаправленных изменениях генной экспрессии в клетках-мишенях [12, 19, 40, 44, 45, 56, 92]. Гормон-рецепторный комплекс ГР/ГР-Р,

обладающий тирозинкиназной активностью, в клетках печени активирует путь JAK/STAT, стимулирующий экспрессию ИФР-1. Циркулирующий в крови фактор роста ИФР-1 взаимодействует с рецептором ИФР1R на поверхности клеток периферических тканей. Рецепторы трансдуцируют сигнал к белкам IRS, передающим далее сигнал на киназы PI3K, AKT/PKB, mTOR и S6K. Активируется киназа S6K, которая способствует интенсификации метаболизма и роста клеток [75].

Не исключается, что биологическая целесообразность возрастного снижения уровня ГР заключается в защите организма от прогрессирующих диабетогенных метаболических нарушений, а возрастное снижение экспрессии ИФР-1 – от неопластических процессов. Уменьшение уровней ГР и ИФР-1 пропорционально возрастному уменьшению способностей к элиминации балластных продуктов и эффективной регенерации клеточных структур, что возможно, является физиологическим сигналом к уменьшению потребления пищи. В настоящее время доказано, что уменьшение калорийности питания не только является профилактикой болезней накопления, но и снижает риск онкозаболеваний не менее эффективно, чем применение препаратов-антиоксидантов [36, 45].

В настоящее время сформулировано понятие о системе инсулиноподобных факторов роста (ИФР-система), в которую входят структурно похожие на инсулин ИФР-1, ИФР-2, рецептор инсулиноподобных факторов роста 1 типа (ИФР1R), 6 белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (ИФРСБ) и расщепляющие их протеиназы [3, 7, 8, 26, 36]. В отличие от инсулина ИФР циркулируют в крови в связанном с белками-носителями состоянии и только 1% циркулирующего ИФР находится в свободной форме. ИФРСБ вырабатываются в различных тканях, основным источником ИФРСБ-1-4 является печень. ИФРСБ присутствуют в кровотоке и в межклеточной жидкости. В тканях ИФРСБ-1 способен связываться со специфическим рецептором, после чего его сродство к ИФР-1 снижается. При уменьшении сродства ИФРСБ-1 к ИФР он высвобождает ИФР, создавая депо в крови или тканевой жидкости с последующей реакцией со специфическим рецептором, тем самым косвенно усиливая его активность [8, 36, 40, 80]. Сродство ИФРСБ-1 к ИФР-1 регулируется фосфорилированием и дефосфорилированием связывающего белка [8]. ИФРСБ перераспределяют циркуляцию ИФР и могут направлять ИФР из места синтеза в обход местных рецепторов, создавая депо ИФР в крови и тканях, могут регулировать биоактивность ИФР в зависимости от метаболизма. Наиболее изученными являются ИФРСБ-1 и ИФРСБ-3 [3, 8, 12]. ИФРСБ-3 – гликопротеин – связывает 95 % ИФР. Концентрации ИФРСБ-3 зависят от ИФР-1 [8, 22]. Основным источником ИФРСБ-3 является

печень, он присутствует в тканях и экстрацеллюлярных жидкостях. ИФРСБ-3 образует с ИФР-1 стабильный комплекс, время полужизни которого 12-15 ч [8, 80]; он не проникает через эндотелиальный барьер и является депо ИФР-1 в крови. Данный комплекс расщепляется протеазами, после чего ИФР-1 становится доступным для связывания с низкомолекулярными белками и поступления в ткани.

Белки, связанные с инсулиноподобными факторами роста (ИФРСБ), играют ключевую роль в биодоступности лигандов, так как конкурируют с ИФР1Р за ИФР-1. Связываясь с ИФР-1, ИФРСБ ингибируют сигналы пролиферации. По принципу обратной связи количество ИФРСБ увеличивается, если происходит чрезмерная активация ИФР1Р. Следовательно, что ИФРСБ, а также рецепторы к ИФР (ИФР1Р; ИФР2Р) являются молекулярными ключами к изменению сигналов самого ИФР. ИФРСБ играют важную роль в физиологических процессах, связанных с клеточной пролиферацией и участвуют в патогенезе многих заболеваний, включая онкологические [7, 15]. Дальнейшее изучение полиморфизма белков, транспортирующих ИФР-1, позволит, очевидно, получить более детальные представления о регуляции многих анаболических процессов в организме человека.

Необходимо отметить, что синтез ИФРСБ-1 печенью и тканями изменяется обратно пропорционально уровню инсулина. У здоровых людей уровень ИФРСБ-1 высок натощак и снижается после приема пищи, у пациентов с СД 2 типа состояние ИР сопровождается компенсаторной ГИ, а повышение уровня ИФР-1 в плазме может быть следствием стимулирующего влияния инсулина на синтез ИФР 1 в печени. Имеются исследования, где показана регуляторная роль ИФР в функции адипоцитов. Установлено, что именно ИФР, а не инсулин, является мощным регулятором клональной экспансии в преадипоцитах. [80]. ИФР-1 патогенетически связан с увеличением ИР в качестве фактора, увеличивающего объем жировой ткани, а также ИФР-1 сам по себе является маркером данного состояния, равно как ГИ и гиперлептинемии.

У пациентов с СД 2 типа и ожирением наблюдается резистентность мышечной ткани к ИФР-1: поглощение глюкозы мышечными клетками *in vitro* не усиливается в присутствии ИФР-1 [3, 36, 40]. В исследовании Federici M., Pozzio O. и соавт. показано, что низкая чувствительность к инсулину у пациентов с ожирением имела обратную корреляцию с уровнем ИФР-1 в плазме [8]. Кроме того, по сравнению с пациентами без ожирения у пациентов с ожирением регистрировалась повышенная экспрессия гибридных рецепторов, а также прямая зависимость уровня гибридных рецепторов от индекса массы тела и ГИ. Гибридные рецепторы, связываясь конкурентно с инсулином и одновременно с ИФР-1, препятствуют их связи с

собственными рецепторами и реализации их биологического действия в инсулинозависимых тканях, то есть способствуют прогрессированию инсулинорезистентности.

ИФР1Р – это тирозинкиназный рецептор на поверхности клетки, который связывается как с ИФР-I, так и с ИФР-II. При этом инициируется сигнал о клеточной пролиферации и выживании через внутриклеточную сеть. Frasca F. и соавт. (2007) утверждают, что рецепторы митогенактивируемой-тирозинкиназы играют ключевую роль в развитии и прогрессировании онкологического процесса у человека, так как наличие рецепторов к инсулину и тирозинкиназовых рецепторов к ИФР-1 и ИФР-2 в опухолевой клетке четко документировано [8, 12]. По мнению исследователей, ГИ и нарушения функции тирозинкиназового рецептора, обуславливающие развитие ИР, играют важнейшую роль в биологии рака у человека [32]. Протеинкиназы (ПК) – самое обширное белковое суперсемейство эукариот, насчитывающее, вероятно, до тысячи представителей. Большинство ПК – минорные клеточные белки, которые удается идентифицировать только молекулярнобиологическими методами. Однако экспериментально вызванная дисфункция той или иной ПК нередко ведет к фатальным последствиям для клеток. ПК регулируют клеточный цикл, дифференцировку, метаболические пути, участвуют в цепях передачи внутриклеточного сигнала, и аномальное протекание этих процессов может вызывать развитие программируемой смерти клетки – апоптоза. С апоптозом тесно связана селекция жизнеспособных клеток. Одним из регуляторов апоптоза является сигнальный каскад Shc/Ras. У млекопитающих имеется три изоформы Shc: p52Shc, p46Shc и p66Shc, которые отвечают за подавление апоптоза, рост клеток и регуляцию продолжительности жизни [67, 76]. Известно, что p52/p46Shc передают и усиливают сигнал от рецепторных тирозинкиназ к белкам Ras [67]. Ras представляют собой небольшие ГТФазы, которые участвуют в трансдукции сигналов от рецепторных тирозинкиназ к сигнальным путям клетки, отвечающим за метаболизм, пролиферацию, дифференциацию, апоптоз и выживание клеток. К таким путям относится сигнальный митоген – активируемый каскад ПК (МАРК), регулирующих передачу в клетку внеклеточных сигналов (ЕРК). Гиперактивация и трансформация генов семейства Ras является причиной развития трети злокачественных опухолей, которые сложно поддаются противораковой терапии [58].

В настоящее время активное внимание уделяется изучению протеинкиназ, входящих в митоген-активируемые каскады, через которые происходит передача сигнала от рецепторов ростовых факторов к факторам транскрипции и другим эффекторным клеточным белкам.

Клеточный цикл представляет собой сложную последовательность событий, предшествующих делению (митоз) или гибели клетки (апоптоз). Этот процесс включает в себя четыре следующие одна за другой фазы. Регуляция клеточного цикла и переход в каждую фазу осуществляются путем периодической активности последовательно сменяющих друг друга циклин-зависимых киназ (CDK) [91]. Эти ферменты активируются в присутствии соответствующей субъединицы – белка циклина. Для каждой CDK существует один или несколько циклинов, способных образовывать с ней комплексы. Уровень циклинов меняется в ходе клеточного цикла, в основном за счет контроля транскрипции. Таким образом, в каждой стадии клеточного цикла активен определенный комплекс циклин-CDK. После митоза цикл повторяется вновь.

В клетках эукариот, в ответ на воздействующий на клетку сигнал (факторы роста, гормоны, цитокины, стресс), могут запускаться системы передачи и усиления этого сигнала, работающие по каскадному принципу активации определенных белков в определенной последовательности [27, 91]. Этими белками обычно являются ПК, каскадно фосфорилирующие и активирующие друг друга. Поскольку в ответ на различные клеточные стимулы в клетках должна меняться экспрессия тех или иных генов, основными мишенями МАРК протеинкиназ являются транскрипционные факторы.

ИФР-1 является мощным стимулятором клеточного роста и пролиферации, влияющим на активность вышеуказанных транскрипционных факторов. Чем выше в организме уровень ИФР-1, тем человек активнее растёт и развивается, имеет более качественные показатели здоровья. Однако ИФР-1 блокирует фактор транскрипции генов FOXO (заставляет гены работать иначе). Белки подсемейства FOXO – эволюционно консервативные транскрипционные факторы, определяющие клеточный метаболизм и гомеостаз организма в целом. В благоприятных условиях существования активность FOXO в клетке подавлена сигнальным каскадом, запускаемым гормоном роста и ИФР-1. Однако в стрессовых условиях гены FOXO индуцируются и вызывают экспрессию генов клеточной защиты [40, 46, 85, 91]. Сверхактивация генов FOXO связана с увеличением продолжительности жизни и стрессоустойчивостью модельных животных [44, 46, 61, 85, 91]. Полиморфизмы в генах, кодирующих FOXO1a и FOXO3a у человека, также ассоциированы с долголетием [46]. Таким образом, блокирующее действие ИФР-1 на факторы транскрипции генов FOXO, приводит к дисрегуляции процессов поддержания клеточного гомеостаза, путем изменения передачи внутри- и межклеточных сигналов, накоплению клеток с поврежденными органеллами и эпигенетическими изменениями. Таким образом, опосредованное действие ИФР-1 через гены FOXO, заключается в

качественном и количественном изменении состава митохондрий, усилении интенсивности низкоградиентного воспалительного ответа, блокаде апоптоза (самоуничтожения раковых опухолей) и нарушению селекции жизнеспособных клеток, а также циркадных ритмов. Перераспределение энергетических ресурсов между процессами роста и самоподдержания клеточного деления может запустить либо отключить «программу онкопротекторного потенциала» [46, 78].

Снижение ИФР-1 до 105-120 нг/мл снижает риск смертности от рака в разы по данным исследования учёных из Института Медицины (г. Гетеборг, Швеция). Таким образом, сегодня высокий уровень ИФР-1 – маркер, который в будущем возможно будет принят на вооружение медицинским сообществом для диагностики риска развития возможной онкопатологии и ее предупреждения [62].

Результаты исследований показали, что на каждые 10 нг/мл увеличения ИФР-1, риск смертности от онкопатологии среди пациентов в возрасте 50-65 лет увеличивается на 9 % [43, 62].

Результаты этих исследований роли ИР в онкогенезе позволяют выявить основные моменты уместности борьбы с ожирением с точки зрения профилактики рака.

В целом, очевидно, что активация ПК, участвующих в МАРкиназных каскадах, может происходить самыми различными путями – через фосфорилирование, связывание со структурными белками, связывание с ГТФазами, а также через частичный протеолиз (отщепление структурного домена). Разнообразие участников этих каскадов и связей между ними обуславливает разнообразие клеточных реакций в ответ на различные воздействия, создает положительные и отрицательные обратные связи, а существующие в клетках большие мультиферментные белковые «скеффолды, позволяют сигнальным каскадам не пересекаться и однозначно определяют передачу сигнала в конкретной цепи: внеклеточный сигнал – рецептор – МАРК киназный каскад. Таким образом, даже при полном знании путей активации и эффекторов различных ПК необходимо наличие общей количественной модели их каскадов, чтобы клеточные ответы на те или иные стимулы могли бы быть спрогнозированы. Поэтому проблема изучения факторов риска развития неопластических процессов при ожирении, при метаболических изменениях остается актуальной.

Наиболее важное недавнее открытие в этой области – идентификация мутаций ARMC5 (Armado Repeat-Containing Protein 5), в 55 % случаев присутствующих при первичной двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников [37]. Учёные из Центра биомедицинских систем при Университете Люксембурга сообщили, что мутации в гене ARMC5 способствуют росту доброкачественных

опухолей в надпочечниках и мозге. Впервые ген был назван супрессором опухоли. В 35-65 % случаев односторонних аденом надпочечников секреция кортизола возникает из-за мутаций протеинкиназы A (PRKACA). Эти мутации иногда встречаются в аденомах с низкой секрецией кортизола [37, 43, 62].

Мутации в гене B-RAF (V600E) обнаружены у 30-70 % пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (РЩЖ). Установлено, что опухоли с этой мутацией чаще распространяются за пределы ЩЖ, метастазируют в лимфоузлы, чаще рецидивируют и меньше поглощают радиоид. Также описано, что B-RAF мутация может присутствовать в различных участках опухоли.

Нарушение пути PI3K связано со многими заболеваниями, среди которых наиболее распространенными и заслуживающими внимания являются резистентность к инсулину и различные виды рака. Путь PI3K является одним из наиболее часто deregулируемых сигнальных путей при раке у человека. Поскольку он играет важную роль во многих биологических процессах, таких как выживание, пролиферация, миграция и дифференцировка клеток, его нарушение регуляции может привести к онкогенезу.

Сигнальный каскад фосфоинозитид – 3 – киназы (PI3K) регулирует рост, подвижность и выживаемость клеток. Активирующие мутации гена PI3K в основном присутствуют в клетках фолликулярного и анапластического рака. Тем не менее, амплификация PI3K встречается в 13 % фолликулярных аденом, 16 % папиллярного РЩЖ, 30 % фолликулярного РЩЖ и в 50 % анапластического РЩЖ.

Недавно при дифференцированном РЩЖ обнаружена гиперэкспрессия гена обратной транскриптазы теломеразы (TERT), которая играет значимую роль в иммортальности клеток. Также обнаружены соматические точечные мутации, которые повышают активность теломеразы. TERT мутации обнаружены в 11 % случаев при фолликулярном РЩЖ и в 16-40 % случаев папиллярного РЩЖ (зачастую ассоциированы с B-RAF мутациями). Гиперэкспрессии или мутации гена TERT коррелируют с более агрессивным течением опухолей, чем при наличии мутаций B-RAF. Эти пациенты имеют высокий риск рецидива заболевания.

К настоящему времени установлено, что инсулин и его физиологические посредники (в частности, ИФР) имеют выраженный промитогенный эффект, который позволяет сегодня рассматривать патогенетическую связь между ожирением, ИР и онкологическими заболеваниями, как достоверно доказанную [40, 43, 44, 60]. По мнению ряда исследователей в стадии онкогенеза вовлечены механизмы, связанные с действием инсулина: пролиферация, неоангиогенез, патологическая гиперваскуляризация, что предопределяет доказанную роль ожирения и ИР в индукции

неопластических процессов у человека [15, 80]. Исторически нарушения углеводного обмена (СД 2 типа и ИР) давно привлекали внимание онкологов [20]. Лица, страдающие СД 2 типа, в большей степени, чем без него, подвержены развитию злокачественных опухолей [41, 89]. По статистике, более чем в 60 % случаев злокачественные новообразования выявляются после установления диагноза СД 2 типа [20, 41, 89]. По ряду данных, нарушенная толерантность к глюкозе более опасна, как фактор онкологического риска, чем манифестный СД 2 типа [68, 88]. Частота злокачественных новообразований у больных с СД 2 типа выше, чем при гестационном диабете; а у больных с гестационным диабетом она выше, чем при СД 1 типа [20, 68, 88]. Такая закономерность отражает патогенетическую связь неопластических процессов со степенью ГИ. Как подтвердило 5-летнее проспективное наблюдение, при одной и той же локализации карцином риск рецидивов и смерти повышен у больных с ГИ [15].

В ряде исследований показано, что в регуляции секреции ИФР-1 принимает участие лептин: при назначении лептиновой антисыворотки происходило снижение спонтанной секреции ИФР-1. Работами последних лет доказано, что метаболические нарушения у пациентов с СД 2 типа и абдоминальным ожирением характеризуются лептинорезистентностью, т. е. нечувствительностью рецепторов аркуатных ядер гипоталамуса, продуцирующих нейропептид Y, к анорексигенному действию лептина. Являясь сигналом о пищевом и энергетическом благополучии, лептин подготавливает организм к воспроизводству, воздействуя на гипоталамические центры, обеспечивающие половое развитие, рост и репродуктивную функцию. Утрата лептином способности оказывать биологическое действие сопровождается перепадом, ожирением, ГИ, увеличением уровня ИФР-1 на фоне прогрессирования ожирения. Повышенная секреция инсулина, лептина у пациентов ожирением вызывает увеличение уровня ИФР-1, стимулирующего усиленное деление клеток. Имеются результаты исследований, где показана роль лептина в инициации сигнального каскада, который приводит к активации ядерного фактора κB и индукции VEGF [26, 36]. Известно, что ядерный фактор κB и сосудистый эндотелиальный фактор роста являются двумя установленными маркерами повышенной агрессивности рака ЩЖ [2, 20], подчеркивает потенциальную актуальность этой связи между ожирением и поведением опухоли. Следовательно у лиц с ожирением, метаболическими нарушениями в условиях ГИ, ИР и гиперлептинемии, имеется повышенный риск развития неоплазий.

Важно учитывать также, что в патогенезе СД 2 типа гиперинсулинизм сопровождается гипергликемией, образованием конечных

продуктов гликирования и активных форм кислорода [43]. Активные формы кислорода способны повреждать цитоплазматические и митохондриальные мембраны, влиять на утрату теломера, снижать интенсивность репарации ДНК и в связи с этим – на снижение способности клеток к воспроизводству [28, 43]. Необходимо обратить внимание на нарушение процессов аутофагии при ожирении. Аутофагия – один из основных процессов утилизации клеточных структур, связанный с их доставкой в лизосомы, где происходит их деградация [65]. У мышей при сверхэкспрессии гена Atg5 наблюдается продление жизни, повышаются двигательная активность и чувствительность к инсулину [74]. Аутофагия имеет важное значение для поддержания клеточного гомеостаза, регуляция которого нарушается при многих метаболических расстройствах, включая ожирение и ИР, а также в процессе старения [74, 77].

В настоящее время существенную роль в патогенезе некоторых новообразований как в ткани ЩЖ, так и в ткани НП, отводят ростовым факторам. В отношении РЩЖ подчеркивается роль ИФР. Сам по себе ИФР-1 является мощным митогеном для многих клеток. Он может способствовать пролиферации, дифференцировке и апоптозу клеток, а также трансформации, инфильтрации и метастазированию опухолевых клеток, однако его роль в процессе злообразования в тканях ЩЖ и НП не определена. Вышеприведенные данные указывают на вероятность связи между риском возникновения новообразований и экспрессией генов, ассоциированных с продукцией инсулина и чувствительностью к нему периферических рецепторов (например, генов рецепторов лептина, фактора некроза опухоли, ИЛ-6 и т.д.). Но в случае РЩЖ только после 2000 года стали появляться более масштабные исследования с первыми убедительными доказательствами [72].

Механизмы ИР в онкогенезе РЩЖ только начинают изучаться, но патофизиологические эффекты ИР на процессы онкогенеза в ряде органов уже не вызывают сомнений [2, 16]. В настоящее время в современной литературе представлены единичные данные о наличии двух неопластических процессов в ткани ЩЖ и НП у пациентов с ИР и компенсаторной ГИ что обуславливает актуальность изучения этой проблемы [50]. Основными факторами, стимулирующими рост клеток ЩЖ и НП, являются тропные гормоны: тиреотропный (ТТГ) и АКТГ, которые, как известно, стимулируют как пролиферацию, так и функцию соответствующих клеток-мишеней. Кроме того, система инсулин / ИФР благодаря своим митогенным эффектам, стимулирует рост этих эндокринных клеток. Процесс формирования неоплазии, очевидно, возникает из-за внутренней гетерогенности клеток эндокринных органов в ответ на различные

факторы, стимулирующие их рост, в частности на ИФР [50, 57, 64, 68].

Следует упомянуть о результатах исследования, проведенного Саманик и соавт. (2004). Была обследована большая группа ветеранов-мужчин в США (3 668 486 белых и 832 214 чернокожих) с ожирением и оценен риск развития у них различных видов рака в течение 30 лет. Основная цель авторов состояла в том, чтобы выявить различия в риске возникновения рака между белыми и черными субъектами, авторы сообщили, что и у белых, и у чернокожих мужчин был более высокий риск развития рака ЩЖ (ОР = 1,4; 95 % ДИ = 1,09-1,81 и ОР = 1,92; 95 % ДИ = 1,09-3,4 соответственно) [78]. Существует несколько исследований, связывающих ГИ и риск и/или агрессивность рака прямой кишки, поджелудочной железы, печени, пищевода, молочной железы и эндометрия [42, 52, 75, 94]. Повышение риска злообразования в ткани ЩЖ прямопропорционально связано с наличием ИР [76]. В исследовании, проведенном Rezzonico и коллегами были изучены параметры у 111 женщин с узловой патологией ЩЖ без нарушения функции, разделенных на четыре группы: G1, пациенты с ИР и ожирением; G2, женщины с ожирением без ИР; G3 - субъекты с нормальным весом без ИР; и G4 – женщины с нормальным весом без ИР. Субъекты с ИР (G1 и G3) имели более высокую частоту узловых образований в ткани ЩЖ (50 и 61% соответственно) по сравнению с членами групп G2 и G4 (23,8 и 16,1% соответственно). Кроме того, около 30 % субъектов в G1 и G3 имели больший диаметр очаговых изменений (> 1 см), тогда как только 5 и 7 % субъектов в G2 и G4 имели подобные морфологические изменения [76, 94]. Rezzonico et al предположили, что ИР может быть важным фактором риска для дифференцированного РЩЖ [76]. Не только аргентинская группа сообщила о связи ИР с неопластическими процессами в ткани ЩЖ, но и другие исследования в турецкой и итальянской популяциях также показали, что узловые образования в ткани ЩЖ могут быть связаны с более высоким значением индекса НОМА-ИР и МС [47, 48, 94]. Рецционико и соавт. (2011) Таким образом, эти и еще ряд менее изученных метаболических эффектов инсулина на анатомо-функциональное состояние ткани ЩЖ и НП делают его весьма привлекательным и перспективным объектом исследований не только в эндокринологии, но и в онкологии [76].

Tanaka S. и соавт. (2011) выявили, что ИФР-1 и ИР инициируют фосфорилирование тирозина в рецепторах инсулина: этот механизм может быть компенсаторным при защите клеток от апоптоза, но может присутствовать при любой карциноме, в том числе, и при РЩЖ [83]. В результате этого происходят злокачественные изменения протоонкогенов и генов супрессоров, что ведёт к нарушению их структуры, и как следствие развитию опухоли. Остаются практически неизученными клинические ассоциации

компонентов ИФР-системы при неопластических процессах в ткани ЩЖ и НП (связь с основными клинико-морфологическими параметрами, особенностями обменно-эндокринных нарушений, в том числе и при СД 2 типа), отсутствуют данные о взаимосвязи рецепторного статуса новообразования с уровнем ИФР, ИФРСБ.

В 2010 году в США проведено исследование связи ИМТ и физической активности с РЩЖ в когорте из 484 326 мужчин и женщин в США, с 1995 по 1996 год. Результаты этого исследования подтверждают неблагоприятное влияние ожирения на риск развития РЩЖ. [45].

Belfiore A. и соавт. (2011) показали, что повышенная экспрессия инсулиновых рецепторов в опухолевой ткани может объяснять их повышенную чувствительность к ГИ. Более того, изоформа А инсулиновых рецепторов вместе с аутокринной продукцией лиганда ИФР-2 является важным фактором роста как нормальных, так и опухолевых клеток [48]. Ряд исследований указывают на роль генетических изменений в аденокарциномном онкогенезе, который представляет собой многоэтапный процесс повышения сверхэкспрессии ИФР-2 для роста моноклональных поражений, таких как крупные аденомы и карциномы НП [44, 48]. Хотя эти изменения довольно редки при гиперплазии и небольших аденомах, в некоторых случаях они могут коррелировать с развитием доброкачественных опухолей надпочечников. Моноклональная экспансия является наиболее важной генетической особенностью, которая отличает аденокарциномные аденомы от гиперплазии, являющаяся поликлональным процессом, указывающим на то, что генетические изменения в определенных локусах генома необходимы для онкогенеза надпочечников [9, 17]. Существует также доказательство связи ИР/ГИ с образованием аденокарциномных опухолей НП. Эти данные получены из исследований «случай-контроль» и подтверждаются данными, полученными *in vitro*. Таким образом, все большее число результатов недавних исследований свидетельствует, что ИР, оцениваемая по индексу НОМА IR, и другие метаболические изменения, включая центральное ожирение, дислипидемию, наличие СД 2 типа, артериальную гипертензию ассоциируются с более высокой распространенностью функционально неактивных образований в НП, по сравнению со здоровыми субъектами соответствующего возраста [9, 17, 37, 43, 64, 71, 87]. Кроме того, сообщалось о корреляции между размером неоплазий в ткани НП и проявлениями ИР [41, 64].

Новейшие исследования показали, что управление ИР и канцерогенными эффектами инсулина и его физиологических посредников (в частности, ИФР), является перспективным направлением противораковой терапии и профилактики рака человека в современных неблагоприятных условиях. Несколько

взаимодействующих метаболических и гормональных путей лежат в основе ассоциации между ожирением, ИР и неопластическим процессом, при этом ИР играет центральную роль [40, 88]. Связь между метаболическим перепрограммированием опухолевых клеток и сигнальными каскадами – ключевая точка в понимании процессов, связанных с опухолевой трансформацией. Такие метаболические изменения позволяют опухолевым клеткам преодолевать их зависимость от наличия и действия ростовых факторов посредством повышения захвата нутриентов и изменения специфических метаболических путей, способствующих росту и выживанию клеток. Жировая ткань является активным эндокринным органом, который продуцирует свободные жирные кислоты, ИЛ-6, ингибитор активатора плазминогена-1, адипонектин, лептин и фактор некроза опухоли- α . Каждый из этих факторов может играть этиологическую роль в злокачественной трансформации или прогрессии рака.

Глобальная эпидемия ожирения усугубляет любую предрасположенность к онкопатологии из-за изменений в гормональных сигналах и факторах роста. Ожирение и МС стимулируют воспалительную микросреду, нарушая гомеостаз тканей [66]. Жировая ткань участвует во многих жизненно важных процессах, включая чувствительность к инсулину, ангиогенез, регуляцию энергетического баланса, активацию системы комплемента и генерирование низкоградиентное воспаление [86]. Известно, что воспалительная микросреда способствует реализации канцерогенеза. Хотя эти процессы имеют свои собственные молекулярные пути реализации, они вовлекают те же молекулы, через которые ожирение и жировая ткань могут выполнять свою роль в канцерогенезе, не только влияя на MAPK и PI3K или даже на пути инсулина, но также вызывая местные воспалительные реакции, которые могут привести к развитию неопластических процессов. Таким образом, в настоящее время является актуальным изучение проблемы механизмов развития неопластических процессов в тканях ЩЖ и НП у лиц с метаболическими нарушениями среди украинской популяции.

Список литературы

1. Аметов А. С., Тertychna E. A., Литвиненко В. М. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. Том 1. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с.
2. Мутации в протонкогене *ret*: роль в патогенезе медуллярного рака щитовидной железы и возможности доклинической диагностики заболевания / Ф. А. Амосенко, В. Ж. Бржезовский, Л. Н. Любченко и др. VII Российская онкологическая конференция: материалы VII регион. науч.-практ. конф., г. Москва, 25-27 ноября 2003 г. Москва, 2003. С. 114-115.

3. Асадчикова О. Н. Рак эндометрия у больных с метаболическим синдромом: особенности системы инсулиноподобных факторов роста: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.12. Томск, 2013. 116 с.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Проект. Редакция 2016 г. / Д. Г. Бельцевич, В. Э. Ванушко, Г. А. Мельниченко, А. М. Мудунов, П. О. Румянцев, И. В. Слепцов. Эндокринная хирургия. 2015. Т. 9, № 3. С. 7-17. DOI: 10.14341/serg20153714.
5. Буркутбаева М. М., Роженцева А. В. Эндокринные дизрапторы: возможные причины взаимосвязи субклинического гипотиреоза и гиперлептинемии. Альманах молодой науки. 2013. № 4. С. 3-5.
6. Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Козаренко А. А., Бокслер М. И. Адипокины как корригируемые факторы риска сердечнососудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2010. № 6. С. 88-93.
7. Волеводз Н. Н., Тощевикова А. К. СТГ и ИФР-1 при сахарном диабете: роль в патогенезе микрососудистых осложнений. Сахарный диабет. 2000. № 1. С. 53-59. DOI: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5747>.
8. Геннадиник А. Г. Роль инсулиноподобного фактора роста-1 в метаболизме, регуляции и клеточного обновления в процессах старения. Ожирение и метаболизм. 2010. № 2. С. 10-15.
9. Григорян К. Тактика обследования и ведения больных с инциденталомиями надпочечников: дис... канд. мед. наук: 14.03.10. Санкт-Петербург, 2017. 184 с.
10. Диагностика и лечение (много) узлового зоба у взрослых: клинические рекомендации. Москва, 2016. 9 с.
11. Дубоссарская З. М. Проблема лептинемии в гинекологической эндокринологии. Здоровье женщины. 2015. №9. С. 89-92.
12. Журавлева Л. В., Огнева Е. В. Инсулиноподобный фактор роста-1, цитолиз и холестаз у больных неалкогольной жировой болезнью печени и при ее сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Клиницист. 2013. № 3-4. С. 10-15.
13. Ковалева Ю. В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. Артериальная гипертензия. 2015. № 4. С. 356-370.
14. Кононенко И. Б., Снеговой А. В., Сельчук В. Ю. Ингибиторы циклинзависимых киназ: эффективность и безопасность. Медицинский совет. 2019. № 10: С. 42-55. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-42-55>.
15. Кравчун Н. А. Инсулинорезистентность и канцерогенез. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2010. № 5. С. 55-59.
16. Куликов В. А. Сигнальные каскады, онкогены, гены-онкосупрессоры и метаболизм раковой клетки. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. Т. 13, № 5. С. 6-15.
17. Мазурина Н. В., Ершова Е. В., Трошина Е. А., Сеньюшкина Е. С., Тюльпаков А. Н., Иоутси В. А. Жировая ткань и функция надпочечников: механизмы взаимного влияния. Медицинский совет. 2019. № 4. С. 117-155. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-70-77>.
18. Макишева Р. Т. Пути защиты организма от повреждения клеток при сахарном диабете. Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2016. № 1. С. 144. DOI: 10.12737/18569.
19. Мангилева Т. А. Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста у взрослых пациентов с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2015. № 4 (120). С. 43-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-43-48>.
20. Мисникова И. В. Сахарный диабет и рак. Русский медицинский журнал. 2016. № 20. С. 1346-1350. https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Saharnyy_diabet_i_rak.
21. Москалев А. А., Прошкина Е. Н., Белый А. А., Соловьев И. А. Генетика старения и долголетия. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016. Т. 4, № 20. С. 426-440. DOI: <https://doi.org/10.18699/VJ16.171>.
22. Мотовилин О. Г., Суркова Е. В., Майоров А. Ю., Мельникова О. Г., Кокшарова Е. О., Федорова Е. А., Андреева С. И. Инсулинорезистентность и ожирение: ассоциации с личностными характеристиками и факторами образа жизни. Проблемы эндокринологии. 2015. № 6. С. 23-30.
23. Мурашко Р. А., Шатохина А. С., Стукань А. И., Дулина Е. В. Дифференцированный рак щитовидной железы: гистологические особенности, молекулярные аспекты и возможности таргетной терапии. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 4-2. С. 350-353. <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11470>.
24. Панков Ю. А. Лептин и его медиаторы в регуляции жирового обмена. Ожирение и метаболизм. 2010. № 2. С. 3-9.
25. Петунина Н. А., Альтшулер Н. Э., Ракова Н. Г., Трухина Л. В. Гормоны жировой ткани и функциональная активность щитовидной железы. Ожирение и метаболизм. 2010. № 4. С. 8-12.
26. Пивоваров А. В. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста – 1 и показателей углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Медицина и фармация. 2017. Т. 3, № 1. С. 8-14. <http://rmedicine.ru/journal/article/993>.
27. Потехина Е. С. Митоген-активируемые протеинкиназные каскады и участие в них Ste20-подобных протеинкиназ. Успехи биологической химии. 2002. № 42. С. 235-256.

<https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/potekhina-1.pdf>

28. Расин М. С. Хроническое воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология. 2016. №1. С. 52-56. DOI: <https://ecuro.ru/article/khronicheskoe-vozpalenie-i-insulinorezistentnost-v-patogeneze-dobrokachestvennoi-giperplazii>.

29. Станоевич И. В., Кудрина Е. А., Жолобова М. Н., Масякина А. В., Ковалева А. М. Ожирение и обменные нарушения как фактор риска гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоза. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016. №3. С. 10-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-149-155>.

30. Таранушенко Т. Е., Ооржак У. С., Салмина А. Б., Киселева Н. Г. Нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность при ожирении у детей. Поликлиника. 2017. № 1(2). С. 37-45.

31. Титов В. Н. Жировая клетка. Висцеральная жировая ткань, действие гуморального медиатора лептина аутокринно и в паракринных сообществах клеток. два филогенетически, функционально и регуляторно разных пула жировой ткани *in vivo*. Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 8. С. 4-13.

32. Тюзиков И. А. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек. Сахарный диабет. 2014. № 1. С. 47-56.

33. Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Ворслов Л. О., Греков Е. А. Роль инсулинорезистентности в патогенезе заболеваний почек (литературный обзор). Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 4. С. 23-28.

34. Черепенко Е. И. Молекулярные защитные механизмы клетки и фармакотерапия. Киев: Наукова думка, 2012. 264 с.

35. Чернышова А. Л., Коломиец Л.А., Юнусов а Н. В., Шаншавили Е. В. Особенности гормонально-энергетического обмена у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома. Сибирский онкологический журнал. 2009. Т. 3, № 33. С. 50-56. <https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/100>.

36. Черняков А. В. Дефицит инсулиноподобного фактора роста-1 и метаболический синдром. Актуальная эндокринология. Москва, 2016. [Электронный ресурс]. DOI: <http://actendocrinology.ru/archives/4450>.

37. Чжен Т. Р., Киселёва Т. П., Торосян М. Р. Инциденталомы надпочечников: ведение пациентов с функционально автономным синтезом кортизола. Казанский медицинский журнал. 2019. Т. 100, № 2. С. 277-287. DOI: 10.17816/KMJ2019-277.

38. Чумаков П. М., Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. Успехи биологической химии.

2007. № 4. С. 3-47.

<https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/Chumakov.pdf>.

39. Шишкин С. С., Лисицкая К. В., Крахмалева И. Н. Биохимический полиморфизм белков системы гормона роста и его проявления в клетках предстательной железы человека. Успехи биологической химии. 2010. Т. 50. С. 70-77. <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/Shishkin-1.pdf>.

40. Altas Ayfer, Kuzu Fatih, Arpacı Dilek, Unal Mustafa et al. The Clinical Values of Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Levels in Blood and Thyroid Nodules. International Journal of Endocrinology. 2017. Vol. 2017. P. 60-67. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/3145234>.

41. Altieri B., Tirabassi G. et al. Adrenocortical tumors and insulin resistance: What is the first step? Int. J. Cancer. 2016. Vol. 138. P. 2785-2794. DOI: 10.1002/ijc.29950

42. Ambrosini G., Nath A.K., Sierra-Honigmann M.R. Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor 1. Journal of Biological Chemistry. 2002. Vol. 277. P. 34601-34609. DOI: 10.1074/jbc.M205172200.

43. Angelousi A., Kyriakopoulos G., Nasiri-A. N., Karageorgou M., Kassi E. The role of epithelial growth factors and insulin growth factors in the adrenal neoplasms. Ann Transl Med. Vol. 6, No 12. P. 2947-2956. DOI: 10.21037/atm.2018.05.52.

44. Anisimov V. N., Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. Critical Reviews in Oncology. Hematology. 2013. Vol. 87, No. 3. P. 201-223. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.01.005.

45. Antonio Di C. Obesity and Thyroid Cancer: Is Leptin the (Only) Link? Endocrinology. 2013. Vol. 154, No. 8. P. 2567-2569. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1567>.

46. Argon Y., Gidalevitz T. Candidate genes that affect aging through protein homeostasis. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2015. Vol. 847. P. 45-72. DOI: 10.1007/978-1-4939-2404-2_2.

47. Ayturk S., Gursoy A., Kut A., Anil C., Nar A., Tutuncu N. B. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. European Journal of Endocrinology. 2009. Vol. 161, No 4. P. 599-605. DOI: 10.1530/EJE-09-0410.

48. Belfiore A., Malaguarnera R. The insulin and IGF-I pathway in endocrine glands carcinogenesis. Endocrine-Related Cancer. 2011. Vol. 18, No 4. P. 125-147. DOI: 10.1530/ERC-11-0074.

49. Bertoli C., Skotheim J., Robertus A. M. de Bruin. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2013. № 14(8). P. 518-528. DOI: 10.1038/nrm3629.

50. Bonnefond S., Davies T. Thyroid Cancer – Risks and Causes.

- Oncology & Hematology Review. 2014. Vol. 10, No 2. P. 144-151. DOI: <https://doi.org/10.17925/OHR.2014.10.2.144>.
51. Celano M., Maggiano V. et al. Expression of Leptin Receptor and Effects of Leptin on Papillary Thyroid Carcinoma Cells. *International Journal of Endocrinology*. 2019. Vol. 2019. P. 1687-8337. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/5031696>.
52. Claffey K. P., Wilkison W. O. Vascular endothelial growth factor. Regulation by cell differentiation and activated second messenger pathways. *Journal of Biological Chemistry*. 1992. Vol. 267. P. 16317-16322. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9680A605527>.
53. Demontis F., Perrimon N. FOXO/4E-BP signaling in Drosophila muscles regulates organism-wide proteostasis during aging. *Cell*. 2010. Vol. 143, No 5. P. 813-825. DOI: [10.1016/j.cell.2010.10.007](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.10.007).
54. Du Z., Lovly C. M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Molecular Cancer*. 2018. Vol. 17, No 58. P. 1476-4598. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0782-4>.
55. Du X., Liu Y., Zhao C. et al. Changes of serum 25(OH) D3 and IGF-1 levels in patients with thyroid nodules. *BMC Endocr Disord*. 2019. Vol. 19, No 48. P. 220-228. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0376-1>.
56. Geer E. B., Islam J., Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2014. Vol. 1, No 3. P. 75-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.10.005>.
57. Gharib H., Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2007. No 3.P. 707-735. DOI: [10.1016/j.ecl.2007.04.009](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.04.009).
58. Goitre L., De Luca E., Braggion S., Trapani E., Guglielmo M., Biasi F., Forni M., Moglia A., Trabalzini L., Retta S.F. KRIT1 loss of function causes a ROS-dependent upregulation of c-Jun. *Free Radic Biol Med*. 2014. No 68. P. 134-147. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.020](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.020).
59. Grandér D., Kharaziha P., Laane E., Pokrovskaja K., Panaretakis T. Autophagy as the main means of cytotoxicity by glucocorticoids in hematological malignancies. *Autophagy*. Croatia, 2009. P. 1198-1200. DOI: <http://doi.org/dkqzfg>.
60. Hennige A.M., Stefan N., Kapp K., Lehmann R., Weigert C., Beck A., Moeschel K., Mushack J., Schleicher E., Häring H. U. Leptin down-regulates insulin action through phosphorylation of serine-318 in insulin receptor substrate. *The FASEB Journal*. 2006. Vol. 4, No 3. P. 1206-1208. DOI: [10.1096/fj.05-4635fje](https://doi.org/10.1096/fj.05-4635fje).
61. Iglesias-Osma, Carmen M., Enrique B., Carretero-Hernandez M. et al. The influence of the lack of insulin receptor substrate 2 (IRS2) on the thyroid gland. *Scientific reports*. 2019. Vol. 9, No9. P. 1-10. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42198-7>.
62. Junnila R. K., List E. O., Berryman D. E., Murrey J. W., Kopchick J. J. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013. No 9(6). P. 366-376. DOI: [10.1038/nrendo.2013.67](https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.67).
63. Karyn J. C., Betty A. M., Jaroslaw S., Jack F. Y., Ira D. G., Fred S. Insulin Resistance Induced by Hyperinsulinemia Coincides with a Persistent Alteration at the Insulin Receptor Tyrosine Kinase Domain. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No 9. P. 100-112. DOI: [10.1371/journal.pone.0108693](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108693).
64. Kloos R. T., Gross M. D., Francis I. R., Korobkin M., Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine Reviews*. 1995. No 4. P. 460-484. DOI: [10.1210/edrv-16-4-460](https://doi.org/10.1210/edrv-16-4-460).
65. Kourtis N., Tavernarakis N. Cellular stress response pathways and ageing: intricate molecular relationships. *The EMBO Journal*. 2011. Vol. 17, No 13. P. 2520-2531. DOI: [10.1038/emboj.2011.162](https://doi.org/10.1038/emboj.2011.162).
66. Leitzmann M.F., Brenner A., Moore S.C., Koebnick C., Park Y., Hollenbeck A., Schatzkin A., Ron E. Prospective study of body mass index, physical activity and thyroid cancer. *International Journal of Cancer*. 2010. Vol. 126, No 12. P. 60-67. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.24913>.
67. Luzi L., Confalonieri S., Di Fiore P. P., Pelicci P. G. Evolution of Shc functions from nematode to human. *Current Opinion in Genetics*. Vol. 6, No 2000. P. 668-674. DOI: [10.1016/s0959-437x\(00\)00146-5](https://doi.org/10.1016/s0959-437x(00)00146-5).
68. Malaguarnera R., Vella V. et al. Insulin Resistance: Any Role in the Changing Epidemiology of Thyroid Cancer? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017. Vol. 314, No 8. P. 222-231. DOI: [10.3389/fendo.2017.00314](https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00314).
69. Marrero M. B., Fulton D., Stepp D., Sternh D. M. Angiotensin II-Induced Insulin Resistance and Protein Tyrosine Phosphatases. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004. No 4. P. 221-231. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000140059.04717>.
70. Marcello M. A., Cunha L. L., Batista F. A., Ward L. S. Obesity and thyroid cancer. *Journal of Endocrinology*. 2014. Vol. 21, No 5. P. 255-271. DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0070>.
71. Muscogiuri G., Cristina De Martino M., Rosaria N. M., Pivonello C., Simeoli Chiara et al. Adrenal Mass: Insight Into Pathogenesis and a Common Link With Insulin Resistance. *Endocrinology*. 2017. Vol. 158, No 6. P. 1527-1532. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1804>.
72. Pappa T., Alevizaki M. Obesity and thyroid cancer: a clinical update. *Thyroid*. 2014. Vol. 24, No 2. P. 190-199. DOI: [10.1089/thy.2013.0232](https://doi.org/10.1089/thy.2013.0232).
73. Pazaitou-Panayiotou K., Polyzos S.A., Mantzoros C.S. Obesity and thyroid cancer: epidemiologic associations and underlying mechanisms. *Obesity Reviews*. 2013. Vol. 1006, No 22. P. 120-131. DOI: [10.1111/obr.12070](https://doi.org/10.1111/obr.12070).
74. Pyo J. O., Yoo S. M., Ahn H.H., Nah J., Hong S. H., Kam T. I., Jung S., Jung Y. K. Overexpression of Atg5 in mice activates autophagy and extends lifespan. *Nature Communications*. 2013. No 4. P. 2294-2300. DOI: [10.1038/ncomms3300](https://doi.org/10.1038/ncomms3300).

75. Reaves D. K., Ginsburg E. I., Bang J. J., Fleming J. M. Persistent organic pollutants and obesity: are they potential mechanisms for breast cancer promotion? *Endocr Relat Cancer*. 2015. No 22(2). P. 69-86. DOI: 10.1530/ERC-14-0411.
76. Rezzonico F., Smits T. H., Montesinos E., Frey J. E., Duffy B. Genotypic comparison of *Pantoea agglomerans* plant and clinical strains. *BMC Microbiology*. 2009. No 9. P. 199-204. DOI: 10.1186/1471-2180-9-204.
77. Rubinsztein D.C., Mariño G., Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell*. 2011 Vol. 146, No 5. P. 682–695. DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.030.
78. Samanic C., Gridley G., Chow W. H., Lubin J., Hoover R. N., Fraumeni J. F. Jr. Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. *Cancer Causes Control*. 2004. No 15. P. 35-43.
79. Sharon M. F. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. WHO Academy. Campus, 2019. [Электронный ресурс]. DOI: 10.1002/2327-6924.12510
80. Siddals K. W., Westwood M. N., Gibson J. M. IGF-binding protein-1 inhibits IGF effects on adipocyte function: implications for insulin-like actions at the adipocyte. *Journal of Endocrinology*. 2002. Vol. 174. P. 289-297. DOI: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1740289>.
81. Svensson J., Carlzon D., Petzold M., Karlsson M.K., Ljunggren Ö., Tivesten A., Mellström D., Ohlsson C. Both low and high serum IGF-I levels associate with cancer mortality in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. Vol. 97, No 12. P. 4623–4630. DOI: 10.1210/jc.2012-2329.
82. Tan Y., Iimura K., Sato T., Ura K., and Takagi Y. Mcp1 and Mcp2, two novel proteins involved in mitochondrial lipid homeostasis. *Journal of Cell Science*. 2013. Vol. 126, No 16. P. 3563-74 DOI: <https://www.yeastgenome.org/reference/S000154789>
83. Tanaka S., Nakato R., Katou Y., Shirahige K., Araki H. Origin association of Sld3, Sld7, and Cdc45 proteins is a key step for determination of origin-firing timing. *Current Biology*. 2011. Vol. 21, No 24. P. 2044–2055. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2011.11.038>
84. Terzolo M., Pia A., Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management. *Clinical Endocrinology*. 2012. No 1. P. 12–18. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04253.
85. Tran H., Brunet A., Grenier J.M., Datta S.R., Fornace A.J. Jr., DiStefano P.S., Chiang L.W., Greenberg M.E. DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein. *Science*. 2002. Vol. 296, No 5567. P. 530–534. DOI: 10.1126/science.1068712
86. Trayhurn P., Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*. 2004. No 3. P. 347-355. DOI: <https://doi.org/10.1079/BJN20041213>.
87. Agathocles T. The Role of Insulin Resistance/Hyperinsulinism on the Rising Trend of Thyroid and Adrenal Nodular Disease in the Current Environment. *J. Clin. Med*. 2018. Vol. 7, No 3. P. 369-376. DOI: <https://10.3390/jcm7030037>.
88. Vella V. I., Malaguarnera R. S. The Emerging Role of Insulin Receptor Isoforms in Thyroid Cancer: Clinical Implications and New Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 30, No 19. P. 200-218. DOI: 10.3390/ijms19123814.
89. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L., Pandini G., Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009. Vol. 16, No 4. P. 1103-1123. DOI: 10.1677/ERC-09-0087.
90. Vitale Giovanni, Pellegrino Giuseppe, Vollery Maria et al. Роль системы IGF-1 в модуляции долголетия: противоречия и новое понимание с точки зрения столетних долгожителей. Науч. поп. Москва, 2019. [Электронный ресурс]. DOI: <https://habr.com/ru/post/446278>.
91. Wlodkowic D., Telford W., Skommer J., Darzynkiewicz Z. Apoptosis and beyond: cytometry in studies of programmed cell death. *Methods in Cell Biology*. 2011. No 103. P. 55-98. DOI: <https://10.1016/B978-0-12-385493-3.00004-8>.
92. Yan Y., Hu F., Wu W., Ma R., Huang H. Expression characteristics of proteins of IGF-IR, p-Akt, and survivin in papillary thyroid carcinoma patients with type 2 diabetes mellitus. *Scientific reports*. 2017. Vol. 96, No 12. P. 2045-2322. DOI: 10.1097/md.00000000000006393.
93. Zafon C., Obiols G., Mesa J. Second primary cancer in patients with papillary thyroid carcinoma. *Anticancer Research*. 2013. Vol. 33, № 1. P. 337-340. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23267166>.
94. Zhang X., Zhang G., Zhang H. et al. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell*. 2008. Vol. 135. P. 61-73.

АСПЕКТЫ МОРФОЛОГИИ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ.

E.V. Chestnyh, V.S. Kurov, A.A. Peltzer, D.N. Belyakov.

The department of therapeutic dentistry of Tver State Medical University

ASPECTS OF THE MORPHOLOGY ROOTS CANALS DIFFERENT AGE PERIODS.

Аннотация. В данной статье мы собрали научно-статистические данные об анатомии корневых каналов, классифицированные по возрастным группам и морфологическими изменениями в них, что позволило нам детально разобрать эндодонтические аспекты инструментари и лечения корневых каналов.

Abstract. These article have a lot of scientific data about anatomy of root canals. Data classified for age groups and change of morphology that helped us disassemble in detail endodontic aspects of instrumentation and treat of root canals.

Ключевые слова: *корневой канал, перешеек, дебрис, МБ2, ирригация, конусно-лучевая компьютерная томограмма, лечение корневых каналов в соответствии с возрастом, анатомия корневых каналов в соответствии с возрастом, лечение корневых каналов в постоянных зубах, лечение старческих корневых каналов, лечение детский корневых каналов.*

Key words: *root canal, isthmus, debris, mesiobuccal second canal, irrigation, cone beam computed tomography, age-related root canal treatment, age-related root canal morphology, permanent root canal treatment, geriatric root canal treatment, pediatric root canal treatment.*

Корневой канал зуба - это пространство в корне зуба, начинающееся от пульповой камеры и заканчивающееся отверстием в области верхушки корня (И.В. Гайворонский, 2005) [1].

Каждый корневой канал стандартизирован и в тоже время различен по своей морфологии. Он не повторяется в природе дважды, но его все же можно классифицировать. На протяжении многих веков и всего развития эндодонтии попытки

приоткрыть завесу тайны морфологии корневых каналов, год от года добавляли все новые научные данные, формируя целую науку – эндодонтию. [2]

На сегодняшний день, эндодонтическое сообщество пользуется классификацией корневых каналов, предложенной итальянским профессором Вертуччи. [3] Классификация постоянно обновляется и дополняется. [4]

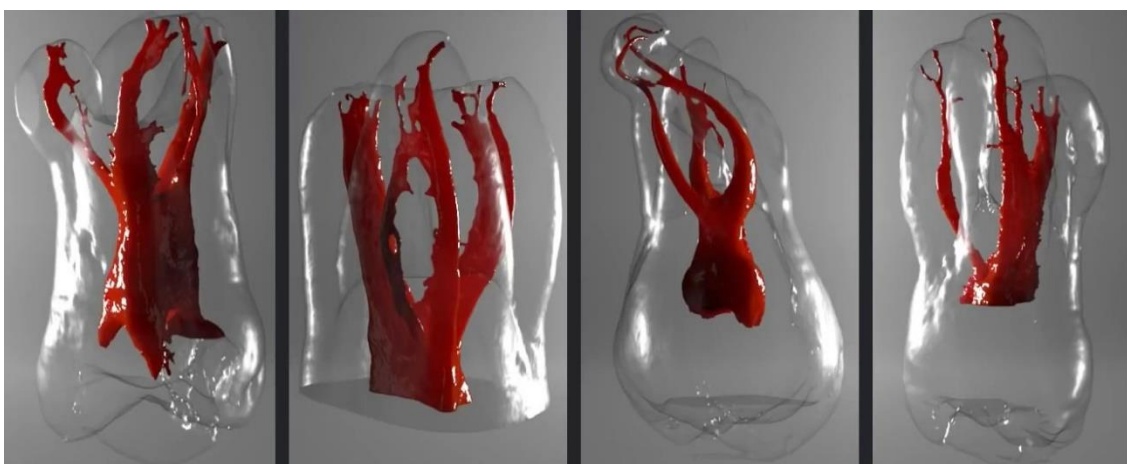


Рис.1 Варианты анатомии корневых каналов [8]

В работе была использована классификация возрастов по ВОЗ. Но своей работе мы модифицировали классификацию Всемирной Организации Здоровья, поместив пациентов пожилого и старческого возраста в одну группу. Группы классификаций были обозначены, как: молодые пациенты (18-44 лет), пациенты среднего возраста (45-60 лет), пациенты пожилого и старческого возраста (61-90 лет).

Молодые пациенты (18-44 лет)

Из анатомии каналов молодых пациентов можно выделить следующее, что апикальная дельта не разветвлена, их корневые каналы в подавляющем большинстве лишены перешейков (истмусов)[5][6], а сам канал как правило один, имеет длинную и овальную, реже круглую форму [4], а апикальная дельта не разветвлена.[7]

Кальцификация в этой группе встречается только в зубах, ранее подвергшихся травме.

Эти выводы о морфологии корневых каналов, также подтверждены и другими исследователями [4] (рис.2).

Table 1 Age groups and the prevalence of developmental stages of root canal morphology in the mesial root of mandibular first molars

Age group of patients at extraction (years)	n	Root canal stages		
		S1	S2	S3
6-11	19	17 (89.5)	2 (10.5)	–
12-15	46	7 (15.2)	20 (43.5)	19 (41.3)
16-20	58	3 (5.2)	9 (31.0)	46 (63.8)
21-30	66	–	4 (15.1)	62 (84.9)
31-40	19	–	1 (5.26)	18 (94.73)
41 and over	32	–	–	32 (100)

Figures in parentheses denote percentages.

Table 2 Age groups and the prevalence of developmental stages of root canal morphology in the mesial root of mandibular second molars

Age group of patients at extraction (years)	n	Root canal stages		
		S1	S2	S3
2-15	30	28 (93.3)	2 (6.7)	–
16-20	42	20 (47.6)	6 (14.3)	16 (38.1)
21-30	68	8 (11.8)	6 (8.8)	54 (79.4)
31-40	48	–	–	48 (100)
41 and over	52	–	–	52 (100)

Figures in parentheses denote percentages.

Рис.2 Вероятность встречи второго мезиобуккального канала в разные возрастные периоды. S1-единственный канал от пульпарной камеры до апекса [4].

Разумеется, что в данной группе процессы протекают быстро, в следствие чего начинают формироваться новые каналы. Например, неравномерная кальцификация, следующая в мезио-буккальном направлении, в широких овальных каналах моляров, приводит к тому, что появляется второй мезио-буккальный (МБ2) в верхних и срединный мезиальный канал (СМК) в нижних.[8][9][10]

В аспекте ирригации корневых каналов молодых пациентов, приоритет отдаётся активной ультразвуковой ирригации, поскольку она отлично работает в широких и прямых каналах, снижая риск случайной перфорации стенки корневого канала [11].

Пациенты среднего возраста (45-61 лет)

У лиц среднего возраста анатомия корневых каналов смешанная. [5]

Стоит отметить, что ключевой особенностью этой группы является перешеек (истмус), по сравнению с другими возрастными группами [12] (рис.3). Наличие перешейков имеет немало важный

клинический аспект, ведь перешейки представляют трудность при обработке корневых каналов, так как в них скапливается дентинный дебрис (рис 3,4), которых затем может вызывать апикальных периодонтит [13], поэтому нужно быть особенно внимательным, работая с девитальными случаями [14].

Также стоит отметить, что у лиц среднего возраста разветвлённая апикальная дельта встречается намного чаще, чем у лиц юных и пожилых [7].

Но, начиная с 40 лет и больше корневые каналы полностью разъединяются [15], поэтому перешеек (истмус) встречается реже, по сравнению с другими возрастными группами. К 50 годам количество перешейков не превышает 17% [17].

Рекомендуют использовать NiTi инструменты при обработке каналов какой группы, так как они чаще, чем других группах имеют изгибы. При обработке овальных каналов можно использовать инструменты типа Self-Adjusting File или XP-Endo Finisher (рис.5).



Рис.3 Остатки дентинного дебриса в разветвленной системе коневых каналов после обработки машинными инструментами. [13]

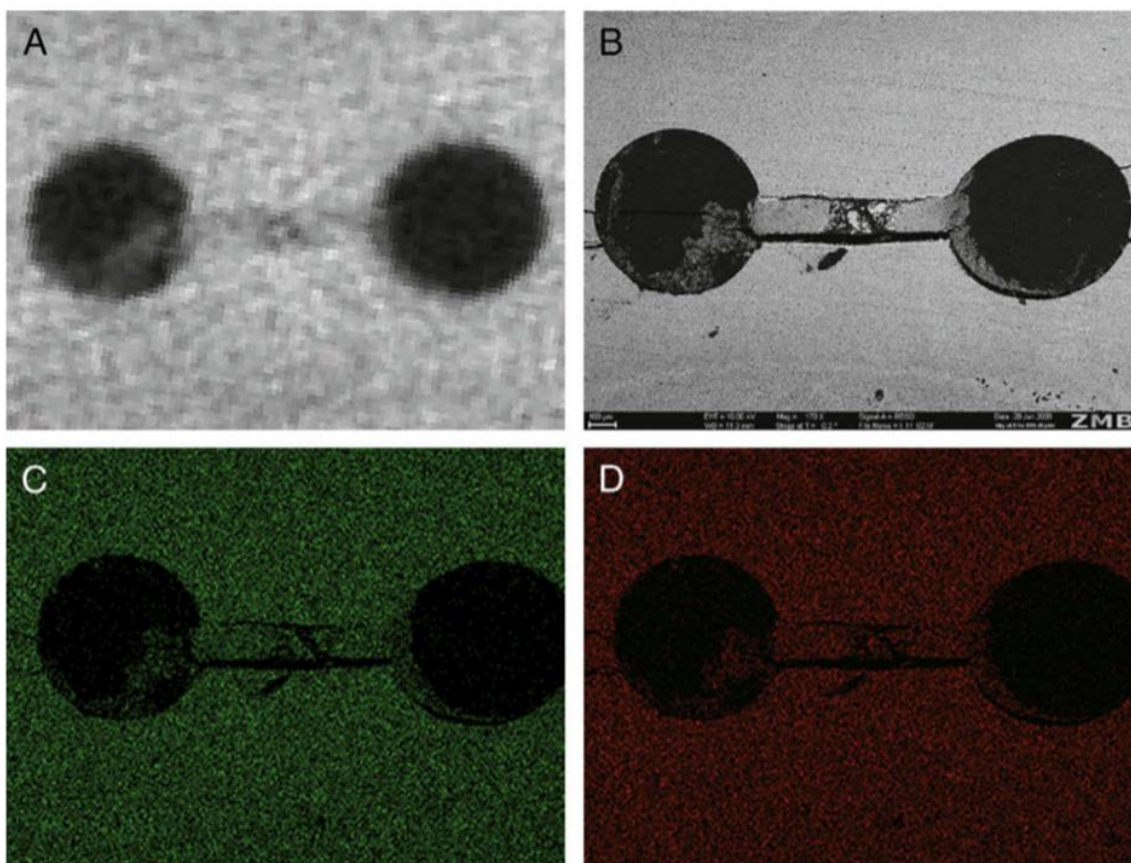


Рис.4 Аксиальные срезы зубов после препарирования корневого канала. Видны остатки дентинного дебриса в области перешейков. [13]

Table 2. The algorithm for root canal instrumentation in different age groups

	20 years old or less	21 to 40 years old	41 years old or more
Instrumentation	Scraping instruments	Regular NiTi systems with subsequent agitation of sodium hypochlorite. Scraping instruments are considered in oval canals.	Manual stainless steel K-file (#06, #08, and #10) >> NiTi system for glide path >> NiTi instruments with a smaller core, with smaller taper (0.02, 0.04), and with flexible NiTi (control memory wire).

Рис.5 Обработка корневых каналов в зависимости от возраста пациента. [16]

Старший и пожилой возраст (61-90 лет)

У пациентов старшего возраста кальцификация превалирует. Она идет неравномерно, начиная с коронковой части [17]

вследствие чего каналы также не могут быть найдены [18] (рис.6). До 13% вторых мезиобуккальных каналов (МБ2) кальцифицировались.

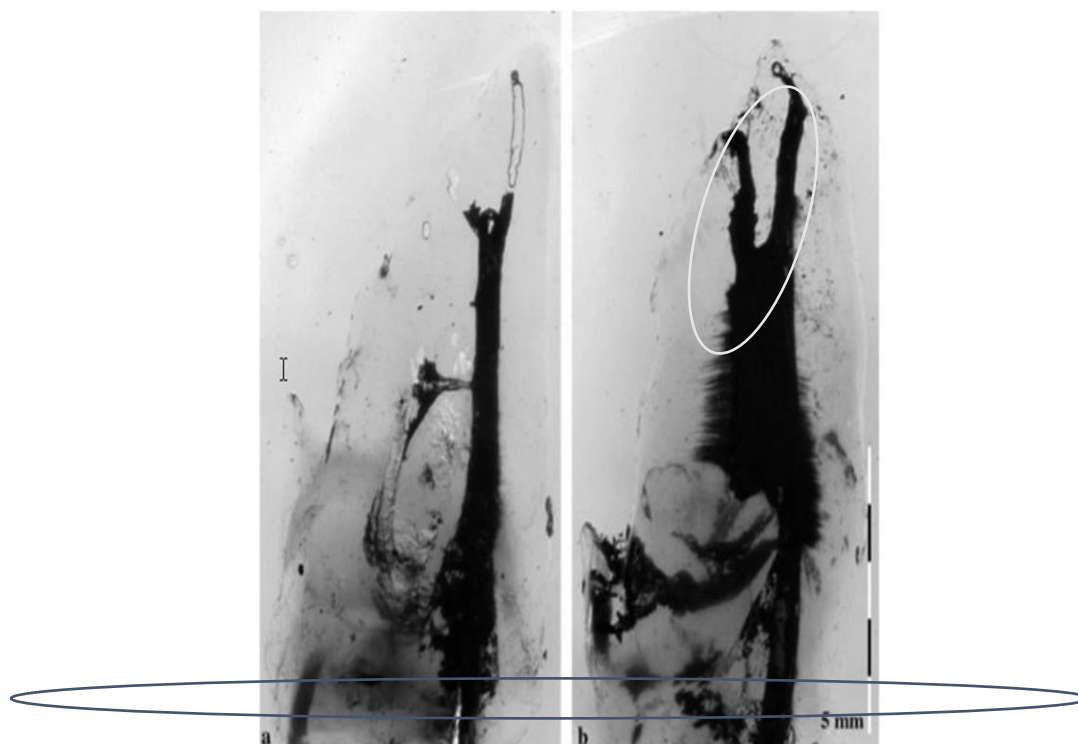


Рис.6 На левой фотографии фигурой обозначен участок кальцификации второго мезиобуккального канала [18].

Кроме того в исследовании бразильских докторов, исследовавших конусно-лучевые компьютерные томограммы пациентов разного

возраста, пришли к выводу, что в возрастной группе от 51-70 лет МБ2 находили значительно реже, вследствие его кальцификации [19] (рис. 7).

TABLE 4. The Presence of MB2 Canals in First and Second Maxillary Molars According to Patient Age

Age (y)	No. of patients	No. of teeth	Presence of MB2	%
20–30	14	54	49	90.7
31–40	21	76	70	92.1
41–50	26	86	71	82.6
51–70	39	116	95	81.9

Рис.7 Вероятность нахождения второго мезиобуккального канала в группе пациентов старшего и пожилого возраста. [19]

Облитерация и сужение корневых каналов встречаются наиболее, поэтому в аспекте ирригации корневых каналов в данной возрастной группе рекомендуется применять звуковую ирригацию (агитацию). Она менее эффективна в широких и прямых каналах, но более в узких и искривлённых показывает хорошие результаты [20][21].

Наиболее высокий процент клинического выздоровления наблюдался в группе пациентов пожилого возраста [22][23]. Это факт объясняется несколькими причинами. Первая и основная – облитерация (касификация), и как следствие запечатывание устьев корневых каналов [24]. Вторая – уменьшение количества дентинных

трубочек [25] и сужение их диаметра, в результате этого, микроорганизмы не могут попасть внутрь и вызвать реконтаминацию. [26]

Корневые каналы этой возрастной группы также рекомендуют обрабатывать, как в группе пациентов среднего возраста, но обязательно начиная с ковровой дорожки стальными инструментами. [15]

К сожалению, возникает и другая проблема, характерная для этой возрастной группы – это появление вертикальной трещины корня [27].

Кроме того, скорость нарастания трещин в «старом» кальцифицированном дентине в 100 раз больше, чем в «молодом» [28]. Этому также можно сопоставить с тем, что пожилые пациенты, чаще,

чем молодые, подвергались удалению зубов, после лечения корневых каналов.

Вывод

Данная статья позволяет, используя знания о возрастной морфологии и анатомии корневых каналов, различные методы диагностики, а также достоверные научные данные; наиболее детально оценить клиническую ситуацию и прогноз зуба врачом-стоматологом, а также подобрать методики работы в корневых каналах в соответствии с возрастной группой пациента, индивидуальными особенностями анатомии канала-корневой системы зуба, и добиться клинического успеха.

Литература/References

1. И.В. Гайворонский, Т.Б. Петрова / Анатомия зубов человека (учебное пособие по анатомии человека, Санкт-Петербург 2005 год, ЭЛБИ-СПб.

2. Marco A. Versiani, Bettina Basrani Manoel D., Sousa-Neto / Editors The Root Canal Anatomy in Permanent Dentition

ISBN 978-3-319-73443-9 ISBN 978-3-319-73444-6 (eBook) <https://doi.org/10.1007/978-3-319-73444-6>

Library of Congress Control Number: 2018942639

© Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2019

3. Thomas Gerhard Wolf, Frank Paqué, Michael Sven Patyna, Brita Willershausen, and Benjamin Briseño-Marroquín / Three-dimensional analysis of the physiological foramen geometry of maxillary and mandibular molars by means of micro-CT // *Int J Oral Sci.* 2017 Sep; 9(3): 151–157.

4. Morgano S.M., Hashem A.F., Fotoohi K. et al. / A nationwide survey of contemporary philosophies and techniques of restoring endodontically threaded teeth. // *J. Prosthet Dent.* 1994, –72, – p. 259–267.

5. Hess. W. and Zurcher, / E.-The anatomy of the root canals of the teeth of the permanent dentition and the anatomy of the root canals of the teeth of the deciduous dentition and of the first permanent molars. London, // John Bale Sons & Daniellswm Ltd.. 1925.

6. H. R. D. Peiris, T. N. Pitakotuwage, M. Takahashi, K. Sasaki & E. Kanazawa / Root canal morphology of mandibular permanent molars at different ages // *International Endodontic Journal* 41(10):828-35 · November 2008 with 587 Reads

7. Gu L, Wei X, Ling J, Huang X. / A microcomputed tomographic study of canal isthmuses in the mesial root of mandibular first molars in a Chinese population. // *J.Endod* 2009;35:353–356.

8. Nosrat A, Deschenes RJ, Tordik PA, Hicks ML, Fouad AF / Middle mesial canals in mandibular molars: incidence and related factors. // *J Endod* 2015;41:28–32.

9. Srivastava S, Alrogaibah NA, Aljarbou G. / Cone-beam computed tomographic analysis of middle mesial canals and isthmus in mesial roots of mandibular first molars-prevalence and related factors. // *J Conserv Dent* 2018;21:526–530.

10. Jabali A.H. et all. / Middle Mesial and Middle Distal Canals in Mandibular First Molar, // *J Contemp Dent Pract.* 2018 Feb 1;19(2):233-236.

11. Mancini M., Cerroni L., Iorio L., Dall'Asta L., Cianconi L. / FESEM evaluation of smear layer removal using different irrigant activation methods (EndoActivator, EndoVac, PUI and LAI). An in vitro study. // *Clin Oral Investig.* 2018

Mar;22(2):993-999. doi: 10.1007/s00784-017-2179-y. Epub 2017 Jul 18.

12. Lisha Gu, MS, Xi Wei, MDS, PhD, Junqi Ling, PhD. / A Microcomputed Tomographic Study of Canal Isthmuses in the Mesial Root of Mandibular First Molars in a Chinese Population // *JOE March 2009 Volume 35, Issue 3, Pages 353–356.*

13. Andres Laib, Dr. sc nat, Hanspeter Gautschi, Matthias Zehnder, P.D., Dr med dent, PhD / Hard-Tissue Debris Accumulation Analysis by High-Resolution Computed Tomography Scans // *JOE July 2009 Volume 35, Issue 7, Pages 1044–1047.*

14. Robinson J.P., Lumley P.J., Cooper P.R., Grover L.M., Walmsley A.D. / Reciprocating root canal technique induces greater debris accumulation than a continuous rotary technique as assessed by 3-dimensional micro-computed tomography. // *J Endod.* 2013 Aug;39(8):1067-70.

15. Michael Solomonov, Hyeon-Cheol Kim, Avi Hadad, Dan Henry Levy, Joe Ben Itzhak, Oleg Levinson, and Hadas Azizi. / Age-dependent root canal instrumentation techniques: a comprehensive narrative review // *Restor Dent Endod.* 2020;45:e21. English, Published online Mar 04, 2020.

16. Miller, W. A., Eick, J. D., & Neiders, M. E. / Inorganic Components of the Peritubular Dentin in Young Human Permanent Teeth. // *Caries Research,* 5(3), 264–278. doi:10.1159/000259752. 1971.

17. Yoshioka T., Kikuchi I., Fukumoto Y., Kobayashi C., Suda H. Detection / of the second mesiobuccal canal in mesiobuccal roots of maxillary molar teeth ex vivo. // *Int Endod J.* 2005 Feb;38(2):124–8.

18. Ørstavik D., Qvist V., Stoltze K. / A multivariate analysis of the outcome of endodontic treatment. // *Eur J Oral Sci* 2004;112:224–230.

19. Reis A.G., Grazziotin-Soares R., Barletta F.B., Fontanella V.R., Mahl C.R. / Second canal in mesiobuccal root of maxillary molars is correlated with root third and patient age: a cone-beam computed tomographic study. // *J Endod.* 2013 May;39(5):588–92.

20. Silveira S.B., Alves F.R., Marceliano-Alves M.F., Sousa J.C., Vieira V.T., Siqueira J.F. Jr, Lopes H.P., Provenzano J.C. / Removal of Root Canal Fillings in Curved Canals Using Either Mani GPR or HyFlex NT Followed by Passive Ultrasonic Irrigation. // *J Endod.* 2018 Feb;44(2):299-303.e1. doi: 10.1016/j.joen.2017.09.012. Epub 2017 Dec 16.

21. Castelo-Baz P., Varela-Patiño P., Cantatore G., Domínguez-Perez A., Ruíz-Piñón M., Miguéns-Vila R., Martín-Biedma B. / In vitro comparison of passive and continuous ultrasonic irrigation in curved

root canals. // J Clin Exp Dent. 2016 Oct 1;8(4):e437-e441. Collection 2016 Oct.

22. Imura, N., Pinheiro, E. T., Gomes, B. P. F. A., Zaia, A. A., Ferraz, C. C. R., & Souza-Filho, F. J. / The Outcome of Endodontic Treatment: A Retrospective Study of 2000 Cases Performed by a Specialist. // Journal of Endodontics, 2007, 33(11), 1278–1282.

23. Ozdemir H.O., Buzoglu H.D., Calt S., Stabholz A., Steinberg D. / Effect of ethylenediaminetetraacetic acid and sodium hypochlorite irrigation on Enterococcus faecalis biofilm colonization in young and old human root canal dentin: in vitro study. // J Endod 2010;36:842–846.

24. Ketterl W. / Age-induced changes in the teeth and their attachment apparatus. // Int Dent J 1983;33:262–271.

25. Garcés-Ortiz, M., Ledesma-Montes, C., & Reyes-Gasga, J. / Scanning Electron Microscopic Study on the Fibrillar Structures within Dentinal Tubules of Human Dentin // Journal of Endodontics, (2015) 41(9), 1510–1514.

26. Love R. M. / Invasion of dentinal tubules by root canal bacteria. // Endodontic Topics, (2004). 9(1), 52–65.

27. Nazari A., Bajaj D., Zhang D., Romberg E., Arola D. / Aging and the reduction in fracture toughness of human dentin. // J Mech Behav Biomed Mater 2009;2:550-559.

28. Bajaj D, Sundaram N, Nazari A, Arola D. / Age, dehydration and fatigue crack growth in dentin. // Biomaterials 2006;27:2507–2517.

УДК: 617.19-089.844:618.18:57.018.725

ГРНТИ: 76.29.39

M.I. Sliusariev

*PhD student, Department of surgery with emergency and vascular surgery
Bogomolets National Medical University,*

Kyiv, Ukraine

Y.M. Susak

Doctor of medical sciences

professor of the department of surgery with emergency and vascular surgery

Bogomolets National Medical University,

Kyiv, Ukraine

L.Y. Markulan

Candidate of medical science,

associate professor of the department of surgery with emergency and vascular surgery

Bogomolets National Medical University,

Kyiv, Ukraine

QUALITY OF LIFE OF THE WOMEN WITH BREAST ASYMMETRY, INFLUENCE OF PERSONIFIED AUGMENTATION MAMOPLASTICS

Слюсарев М.І.

*Аспірант кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії
Національного Медичного університету імені О.О. Богомольця*

Сусак Я.М.

Доктор медичних наук, професор,

заведувач кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії

Національного Медичного університету імені О.О. Богомольця

Маркулан Л.Ю.

Кандидат медичних наук,

доцент кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії

Національного Медичного університету імені О.О. Богомольця

Abstract. Dissatisfaction with the appearance of the breast is the main factor that drives women to surgical treatment. Breast asymmetry (BA) is a factor that can lead to a significant decrease in the health-related quality of life (HRQoL) of women. However, until now, the HRQoL assessment for women with volumetric asymmetry (VA) has not been performed, as has the impact on plastic surgery, including augmentation mammoplasty (AM).

The aim. To evaluate the quality of life of women, in the case of volumetric asymmetry of the breast, and the impact of personalized augmentation mammoplasty in the one-year postoperative period.

Materials and methods. 103 women were included in the study: the main group (MG) consisted of 53 women operated on for VA of the breast; reference group (RG) - 50 women in the general population. In both groups, HRQoL was evaluated: in RG - once, in MG - twice (before surgery - MG1, and 12-15 months after surgery - MG2).

Women of both groups did not differ statistically by mean age: in RG - 31.9 ± 6.8 years, in MG - 33.2 ± 6.9 years; BMI: - 22.7 ± 1.6 kg / m² vs. 23.9 ± 1.7 kg / m², respectively. In the RG, the average volume of the larger

breast was 397.4 ± 65.1 ml, in the MG - 410.2 ± 59.6 , $p = 0.067$; smaller breast, respectively, 367.4 ± 61.9 ml and 285.4 ± 42.8 ml, $p < 0.001$. Absolute volume BA (AV BA) in RG was 30 ± 15 ml in MG1 - 130.8 ± 30.7 ml ($p < 0.001$); relative volume BA (RV BA): $7.6 \pm 3.9\%$ and $31.9 \pm 4.9\%$, respectively ($p < 0.001$). HRQoL assessment was performed by the MOS SF-36 questionnaire. Removal of RV BA in the MG1 was performed using submuscular augmentation mammoplasty (SAMP) with the same implant volume, the estimated value of which was to reduce the RV BA to the population limits (from 0% to 19.3%).

Statistical analyses were performed using SPSS V.22.0 statistical software (IBM Corp). Descriptive statistics including mean, SD and 95% CI were computed for continuous variables. Comparisons between groups were made using t-tests for continuous data and χ^2 tests for categorical data, with Fisher's exact test as appropriate. Statistical significance was accepted at a p value of less than 0.05.

Results. In women with symptomatic RV BA (MG1), the mean value of the mental component summary (MCS) averaged 28.7; 95% CI: 27.0-30.5 vs 52.1; 95% CI: 50.6-53.7 in RG, $p < 0.001$. The decrease in MCS in MG1 was due to the smaller, compared to the RG, of the average values of all the scales that form it. At the same time, there were no statistically significant differences in the average physical component summary (PCS) of the group: in MG1 - 52.9; 95% CI: 54.1-55.8, in RG - 53.5; 95% CI: 52.5-54.4.

After SAMP in MG2, the PKP value increased significantly by 22.4 (95% CI 20.2-24.7), $p > 0.001$ due to an increase in values MCS such as "vitality" by 27.9 (95% CI 25.1 -30.8) points, "social functioning" - by 48.1 (95% CI 41.2-55.0) points, "role emotional" - by 29.6 (95% CI 22, 2-36,9) points, "mental health" - by 41,7 (95% CI 36,7-48,8) points. The average values of the PCS did not change significantly.

The HRQoL of women a year after the operation by the developed personalized SAMP did not differ significantly from that of women of RG in all indicators of the SF-36 scale.

Conclusion The presence of symptomatic RV BA impairs women's HRQoL through scales that form a mental component summary.

The use of personalized SAMP in women with VA of the breast can reduce the RV BA from $31.9 \pm 4.9\%$ to $15.5 \pm 2.2\%$. Removal of symptomatic RV BA improves the mental component summary by 22.4 (95% CI 20.2-24.7).

The HRQoL of women a year after elimination of symptomatic RV BA by the developed personalized SAMP was not significantly different from that of women of the reference group in all indicators of the SF-36 scale.

Резюме. Незадоволеність зовнішнім виглядом грудей - основний чинник, що спонукає жінок до оперативного лікування. Асиметрія молочних залоз (МЗ), є чинником, який може спричинити суттєве зниження якості життя (ЯЖ) жінок. Але дотепер оцінка якості життя у жінок з об'ємною асиметрією (ОА) МЗ не була проведена, так само, як і вплив на неї пластичних операцій, зокрема аугментаційної мамопластики (АМ).

Мета роботи. Оцінити якість життя жінок, у разі об'ємної асиметрії молочних залоз, та вплив на неї персоналізованої аугментаційної мамопластики в однорічному післяопераційному періоді.

Матеріали та методи дослідження В дослідження увійшло 103 жінки: основну групу (ОГ) склали 53 жінки, прооперованих з приводу ОА МЗ; референтну групу (РГ) - 50 жінок загальної популяції. В обох групах оцінювали ЯЖ: в РГ - однократно, в ОГ - двічі (до операції - ОГ1, та через 12-15 місяців після операції - ОГ2).

Жінки обох груп статистично не відрізнялися за середнім віком: в РГ - $31,9 \pm 6,8$ роки, в ОГ - $33,2 \pm 6,9$ роки; ІМТ: - $22,7 \pm 1,6$ кг/м кв проти $23,9 \pm 1,7$ кг/м кв відповідно. В РГ середній об'єм більшої МЗ становив $397,4 \pm 65,1$ мл, в ОГ - $410,2 \pm 59,6$, $p = 0,067$; меншої МЗ відповідно $367,4 \pm 61,9$ мл та $285,4 \pm 42,8$ мл, $p < 0,001$. Абсолютна ОА МЗ (АОМ МЗ) в РГ становила 30 ± 15 , мл в ОГ1 - $130,8 \pm 30,7$ мл ($p < 0,001$); відносна ОА МЗ (ВОА МЗ): $7,6 \pm 3,9$ % та $31,9 \pm 4,9$ % відповідно ($p < 0,001$). Оцінку ЯЖ проводили методом анонімного анкетування за допомогою опитувальника MOS SF-36. Усунення ВОА МЗ в ОГ1 проводили за допомогою субмускулярної аугментаційної мамопластики (САМП) однаковими за об'ємами імплантатами, розрахована величина яких мала зменшити ВОА МЗ до меж популяційної норми (від 0 % до 19,3 %).

Аналіз отриманих даних виконували з використанням дискриптивної статистики, порівняння середніх значень змінних за допомогою U-критерія Мана-Уїтні та порівняння часток змінних за допомогою χ^2 Пірсона.

Результати дослідження У жінок з симптомною ВОА МЗ (ОГ1) середнє значення психологічного компоненту здоров'я (ПКЗ), становило в середньому 28,7; 95% ДІ: 27,0-30,5 проти 52,1; 95% ДІ: 50,6-53,7 в РГ, $p < 0,001$. Зниження ПКЗ в ОГ1 було обумовлено меншими, порівняно з РГ, середніми значеннями всіх шкал, що його формують. Водночас, за середнім показником фізичного компоненту здоров'я (ФКЗ) групи статистично не відрізнялися: в ОГ1 - 52,9; 95% ДІ: 54,1-55,8, в РГ - 53,5; 95% ДІ: 52,5-54,4.

Після САМП в ОГ2 суттєво збільшилися значення ПКЗ на 22,4 (95 % ДІ 20,2-24,7), $p > 0,001$ завдяки збільшенню значень таких показників, як "життєва активність" на 27,9 (95 % ДІ 25,1-30,8) балу, "соціального функціонування" - на 48,1 (95 % ДІ 41,2-55,0) балу, "рольового функціонування, що обумовлене емоційним станом" - на 29,6 (95 % ДІ 22,2-36,9) балу, "психічного здоров'я" - на 41,7 (95 % ДІ 36,7-48,8) балу. Середні значення показника ФКЗ суттєво не змінилися.

ЯЖ жінок через рік після усунення симптомної ВОА МЗ за розробленою персоналізованою САМП достовірно не відрізнялася від такої у жінок РГ за всіма показниками шкали SF-36.

Висновок Наявність симптомної ВОА МЗ погіршує якість життя жінок за рахунок зниження показників шкал, що формують психологічний компонент здоров'я.

Застосування персоніфікованої САМП у жінок з ОА МЗ дозволяє зменшити ВОА МЗ з $31,9 \pm 4,9$ % до $15,5 \pm 2,2$ %. Усунення симптомної ВОА МЗ покращує показник психологічного компонента здоров'я на 22,4 (95 % ДІ 20,2-24,7)

ЯЖ жінок через рік після усунення симптомної ВОА МЗ за розробленою персоніфікованою САМП достовірно не відрізнялася від такої у жінок референтної групи за всіма показниками шкали SF-36.

Keywords Volume breast asymmetry, health-related quality of life, MOS SF-36 questionnaire, augmentation mammaplasty.

Ключові слова Об'ємна асиметрія молочних залоз, якість життя пов'язана із здоров'ям, опитувальник MOS SF-36, аугментаційна мамопластика.

Постановка проблеми.

Незадоволеність зовнішнім виглядом грудей - основний чинник, що спонукає жінок до оперативного лікування. Рядом робот було показано, що пластична хірургія може суттєво покращити якість життя жінок з гіпоплазією, гіпотозом та гіперплазією молочних залоз [1-4]. Позитивний ефект оперативного лікування, яке зазвичай, не має терапевтичних альтернатив, відмічається щодо психосоціального та фізичного благополуччя, підвищення самооцінки, сексуальності, зменшення депресивної симптоматики та розладів харчової поведінки [5]

Із 1968 р. важливою естетичною проблемою, яка потребує особливої уваги та лікування визнано асиметрію молочних залоз [6]. Асиметрія МЗ - це чітка відмінність у зовнішньому вигляді (за об'ємом, формою, розміром ареоли або розташуванням на грудній клітці) між правою та лівою МЗ. Загальний ефект полягає в тому, що груди виглядають незбалансованими більшою або меншою мірою, що непривабливо [7].

Асиметрія МЗ, є чинником, який може спричинити суттєве зниження якості життя жінок [8]. Але дотепер оцінка якості життя у жінок з об'ємною асиметрією (ОА) МЗ не була проведена,

так само, як і вплив на неї пластичних операцій, зокрема аугментаційної мамопластики.

Мета роботи. Оцінити якість життя жінок, у разі об'ємної асиметрії молочних залоз, та вплив на неї персоніфікованої аугментаційної мамопластики в однорічному післяопераційному періоді.

Матеріали та методи дослідження

Це продольне інтервенційне одноцентрове дослідження по типу випадок - контроль, в якому прийняли участь 103 жінки. До основної групи (група О) увійшло 53 жінки, яких було прооперовано з приводу об'ємної асиметрії молочних залоз, до референтної групи (група Р) - 50 жінок загальної популяції. В обох групах оцінювали якість життя: в групі Р - однократно, в групі О - двічі (до операції - група О1, та через 12-15 місяців після операції - група О2).

Жінки обох груп статистично не відрізнялися за середнім віком: в групі Р - $31,9 \pm 6,8$ роки, в групі О - $33,2 \pm 6,9$ роки, $p=0,376$ та ІМТ: в групі Р - $22,7 \pm 1,6$ кг/м кв, в групі О - $23,9 \pm 1,7$ кг/м кв, $p=0,312$. Також не було відмінностей між групами у відсотку жінок, що годували грудьми ($p=0,675$), табл. 1.

Таблиця 1

Частота лактацій жінок в групах

Кількість лактацій	Група				Всього	
	Референтна		Основна			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не було	6	12,0	4	7,5	10	9,7
1	32	64,0	31	58,5	63	61,2
2	10	20,0	15	28,3	25	24,3
3	2	4,0	3	5,7	5	4,9
Всього	50	100,0	53	100,0	103	100,0

Об'єм МЗ у доопераційний і післяопераційний період визначали авторським методом [9].

Жінки обох груп статистично не відрізнялися за середнім об'ємом молочних залоз. У жінок референтної групи середній об'єм більшої молочної залози становив $397,4 \pm 65,1$ мл, у жінок основної групи - $410,2 \pm 59,6$, $p=0,067$; меншої молочної залози відповідно $367,4 \pm 61,9$ мл та $285,4 \pm 42,8$ мл, $p < 0,001$.

Оцінку величини відносної об'ємної асиметрії (ВОА) МЗ проводили відповідно до отриманими

раніше даних [10]. Згідно цих даних у загальній популяції жінок віком від 18 до 35 років, які не страждають на ожиріння середнє значення ВОА МЗ становить $13,3\% \pm 6,1$ %. Коливання величини ВОА МЗ від 13,3 % до 19,3 % (M + SD) є варіантами популяційної норми; від 19,3 % до 25,4 % (M + 2SD) - верхньою межею норми, понад 25,4 % - такою, що перевищує норму. Значення ВОА МЗ 19,3 % та більше відносили до симптомної об'ємної асиметрії МЗ. Адже саме ці жінки наполягали на усуненні наявної у них об'ємної асиметрії МЗ.

Усунення ВОА МЗ у пацієнок групи О здійснювали за допомогою субмускулярної аугментаційної мамопластики. При цьому встановлювали протези однакового об'єму. Такий підхід обумовлений тим фактом, що збільшення об'єму МЗ (після їх протезування однаковими протезами) хоча і не впливає на абсолютну ОА МЗ, натомість зменшує відносну ОАМЗ. Таким чином після САМП із застосуванням певного об'єму протезу ВОА МЗ може перейти з категорії такої, що перевищує норму до категорії популяційної норми.

Необхідний об'єм імплантату для зменшення існуючої ВОА МЗ до популяційної норми (від 0 % до 19,3 %) визначали за допомогою номограми [11] або розраховували за формулою:

$$V_{\text{імпл}} = V_{\text{МЗ 2}} - V_{\text{МЗ 1}}$$

де $V_{\text{імпл}}$ – об'єм імпланта; $V_{\text{МЗ 2}}$ – мінімально необхідний об'єм МЗ задля зменшення ВОАМЗ

(менше 19,3 %); $V_{\text{МЗ 1}}$ – об'єм меншої МЗ до операції.

В свою чергу:

$$V_{\text{МЗ 2}} = (\text{АОАМЗ} * 100 \%) / 19,3 \%$$

Наприклад, якщо абсолютна об'ємна асиметрія (АОА) МЗ становила 80 мл; то мінімально необхідний об'єм меншої МЗ задля зменшення ВОА МЗ (менше 19,3 %) має бути не менше ніж 414,5 мл ($80 * 100 / 19,3 = 414,5$ мл). Якщо менша за об'ємом МЗ становила 250 мл, то імплант має бути не менше ніж 165,5 мл ($414,5$ мл - 250 мл).

За середніми значення АОА МЗ та ВОА МЗ групи суттєво відрізнялися. Так, АОА МЗ у жінок референтної групи становила $30,0 \pm 15,4$ мл, у жінок основної групи – $134,8 \pm 30,7$ мл, $p < 0,001$; ВОА МЗ відповідно $7,6 \pm 3,9\%$, та $31,9 \pm 4,9\%$, $p < 0,001$, табл. 2.

Таблиця 2

Основні характеристики групи Р (n=50) та групи О1 (n=53) груп

Показник	Група	Mean	SD	Min	Max	p
Вік, роки	Р	31,9	6,8	19,0	47,0	0,376
	О1	33,2	6,9	20,0	49,0	
ІМТ, кг/м кв.	Р	22,7	1,6	20,1	26,6	0,312
	О1	23,8	1,7	19,1	27,7	
Об'єм більшої МЗ, мл	Р	397,4	65,1	230,0	510,0	0,067
	О1	410,2	59,6	305,0	578,0	
Об'єм меншої МЗ, мл	Р	367,4	61,9	200,0	480,0	< 0,001
	О1	285,4	42,8	199,0	407,0	
АОА МЗ, мл	Р	30,0	15,4	5,0	60,0	< 0,001
	О1	130,8	30,7	79,0	178	
ВОА МЗ, %	Р	7,6	3,9	1,3	17,9	< 0,001
	О1	31,9	4,9	21,4	44,1	

Оцінку якості життя проводили методом анонімного анкетування за допомогою неспецифічного опитувальника Medical Outcomes Study Short Form (MOS SF-36), надалі - SF-36) адаптованого на українську мову [12]. Обробка результатів анкетування проводилась за спеціальним алгоритмом, розробленим для оцінки якості життя за SF-36 [13].

Результати представлені у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами де більша оцінка вказує на більший рівень якості життя. Кількісно оцінювалися такі показники:

1. Фізичне функціонування (Physical Functioning - PF),
2. Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning - RP),
3. Інтенсивність болю (Bodily pain - BP),
4. Загальний стан здоров'я (General Health - GH),
5. Життєва активність (Vitality - VT),
6. Соціальне функціонування (Social Functioning - SF),
7. Рольове функціонування, що обумовлене емоційним станом (Role-Emotional - RE),
8. Психічне здоров'я (Mental Health - MH).

Шкали групували в два показники «фізичний компонент здоров'я» (Physical Component Summary - PCS) який складається з показників шкал PF, RP, BP, GH, та «психологічний компонент здоров'я» (Mental Component Summary - MCS), який складається з показників шкал VT, SF, RE, MH.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакета IBMSPSS Statistics 22. Виконували описову (дискриптивну) статистику. Оцінка нормальності розподілу змінних проведена за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Порівняння двох незалежних груп за однією кількісною ознакою проводили з використанням U-критерію Манна-Уїтні, порівняння груп за якісною ознакою проводили з використанням χ^2 -критерію Пірсона. Нульову гіпотезу рівності змінних відхиляли при $p < 0,05$.

Результати дослідження

Якість життя жінок групи Р та групи О1 суттєво відрізнялась за рядом показників. Так, у жінок з симптомною об'ємною асиметрією (група О1) середні значення шкал, що характеризують психологічний стан здоров'я були статистично значимо гіршими за такі у референтній групі, табл. 3.

Показники якості життя за шкалою SF-36 в групі P та групі O1

Показник	Група P (n=50)					Група O1 (n=53)					P
	Mean	95% CI	Me	Min	Max	Mean	95% CI	Me	Min	Max	
PF	93,1	92,1-95,5	95	85	100	92,6	91,4-93,7	95	85	100	0,234
RP	76,5	72,1-80,9	75	50	100	75,0	72,3-77,7	75	50	100	0,556
BP	89,1	85,4-92,8	100	62	100	90,3	86,8-93,9	100	60	100	0,633
GH	78,4	75,9-80,7	77	57	100	41,9	36,7-47,2	32	17	82	<0,001
VT	76,1	72,6-79,6	80	45	90	50,8	48,6-52,9	50	40	70	<0,001
SF	82,9	79,9-85,9	87,5	50	100	31,8	26,4-37,3	25	12,5	87,5	<0,001
RE	82,4	76,3-88,6	100	33,3	100	52,8	48,3-57,4	66,7	33,3	66,7	<0,001
MH	79,5	77,3-81,7	84	64	92	37,7	33,7-41,6	40	10	76,0	<0,001
PCS	53,5	52,5-54,4	53,9	47,1	60,0	52,9	54,1-55,8	56,4	49,4	58,9	0,112
MCS	52,1	50,6-53,7	53,6	40,9	68	28,7	27,0-30,5	25,4	22,1	46,8	<0,001

Також у жінок Групи O1 відмічалось менше середнє значення показника загального стану здоров'я (GH), який належить до фізичного компоненту здоров'я: 89,1; 95% ДІ: 85,4-92,8 % порівняно з жінками групи P: 41,9; 95% ДІ: 36,7-47,2, p<0,001.

Наявність симптомної об'ємної асиметрії МЗ суттєво позначилось на погіршенні ЯЖ, зокрема психологічного компоненту здоров'я, середнє значення якого в групі O1 становив в середньому 28,7; 95% ДІ: 27,0-30,5 проти 52,1; 95% ДІ: 50,6-53,7 в групі P, p<0,001. Водночас, за середнім

показником фізичного компоненту здоров'я групи статистично не відрізнялися: в групі O1 – 52,9; 95% ДІ: 54,1-55,8, в групі P - 53,5; 95% ДІ: 52,5-54,4.

Під час САМП жінкам встановлювали однакові за розміром імпланти згідно наведених раніше розрахунків. Мінімальний об'єм імпланта становив 255 мл, максимальний – 495 мл. Це не змінило значення АОА МЗ але суттєво зменшило такий цільовий показники, як відносна об'ємна асиметрія МЗ з 31,9±4,9 % до 15,5±2,2 %, p = 0,001. При цьому у всіх жінок значення ВОА МЗ не перевищувало 19,0 %, табл. 4.

Таблиця 4

Характеристика об'ємів імплантів та молочних залоз у жінок групи O2

Показник	Mean	SD	Me	Min	Max
Об'єм імпланта, мл	416,7	56,3	395	255	495
Об'єм більшої МЗ, мл	836,7	90,4	856	570	973
Об'єм меншої МЗ, мл	705,9	7,23	726	491	820
АОА МЗ, мл	130,8	26,6	133	79	178
ВОА МЗ, %	15,5	2,2	15,6	11,5	19,0

Усунення симптомної об'ємної асиметрії МЗ значно покращило якість життя жінок за рахунок достовірного збільшення середніх значень показників, що формують психологічний компонент здоров'я.

Так, середнє значення показника "життєва активність" збільшилося на 27,9 (95 % ДІ 25,1-30,8)

балу, "соціального функціонування" – на 48,1 (95 % ДІ 41,2-55,0) балу, "рольового функціонування, що обумовлене емоційним станом" – на 29,6 (95 % ДІ 22,2-36,9) балу, "психічного здоров'я" – на 41,7 (95 % ДІ 36,7-48,8) балу, також збільшилося значення психологічного компонента здоров'я на 22,4 (95 % ДІ 20,2-24,7), всі p > 0,001. рис. 1.

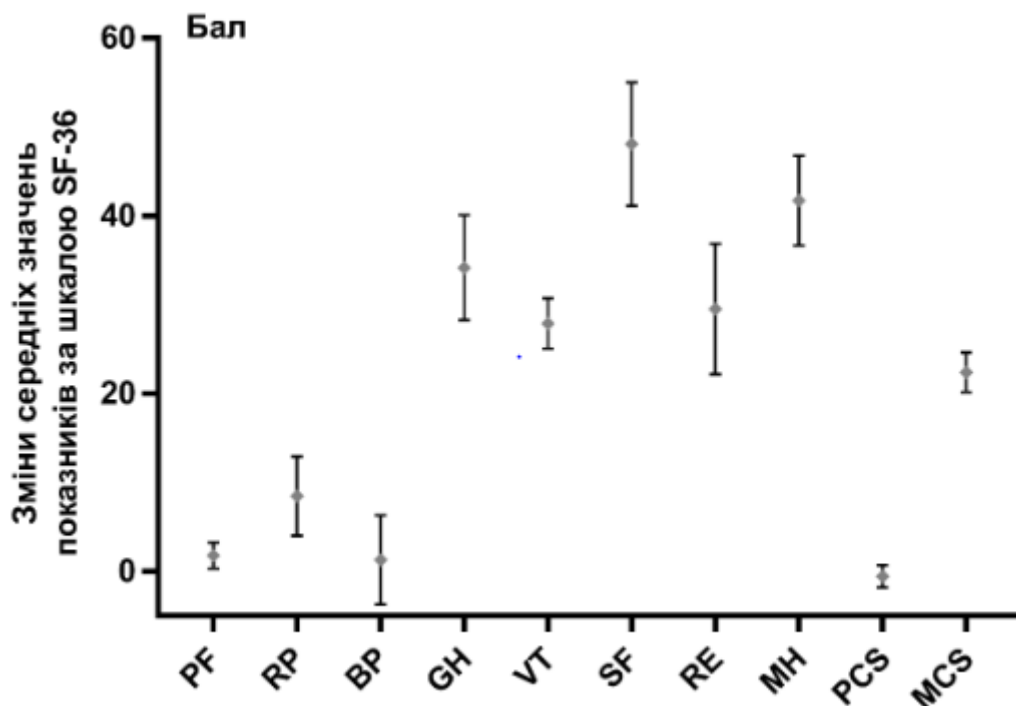


Рис. 1. Зміни середніх значень показників шкали SF-36 через рік після усунення симптомної об'ємної асиметрії МЗ (Mean, 95 % CI).

Середні значення показників фізичного компоненту здоров'я суттєво не змінилися за виключенням значення показника загального стану здоров'я, який збільшився на 34,2 (95 % ДІ 28,3-40,1) балу, $p > 0,001$, рис. 1.

Якість життя жінок через рік після усунення симптомної ВОАМЗ за розробленою персоналізованою САМП достовірно не відрізнялася від такої у жінок групи Р за всіма показниками шкали SF-36, рис. 2.

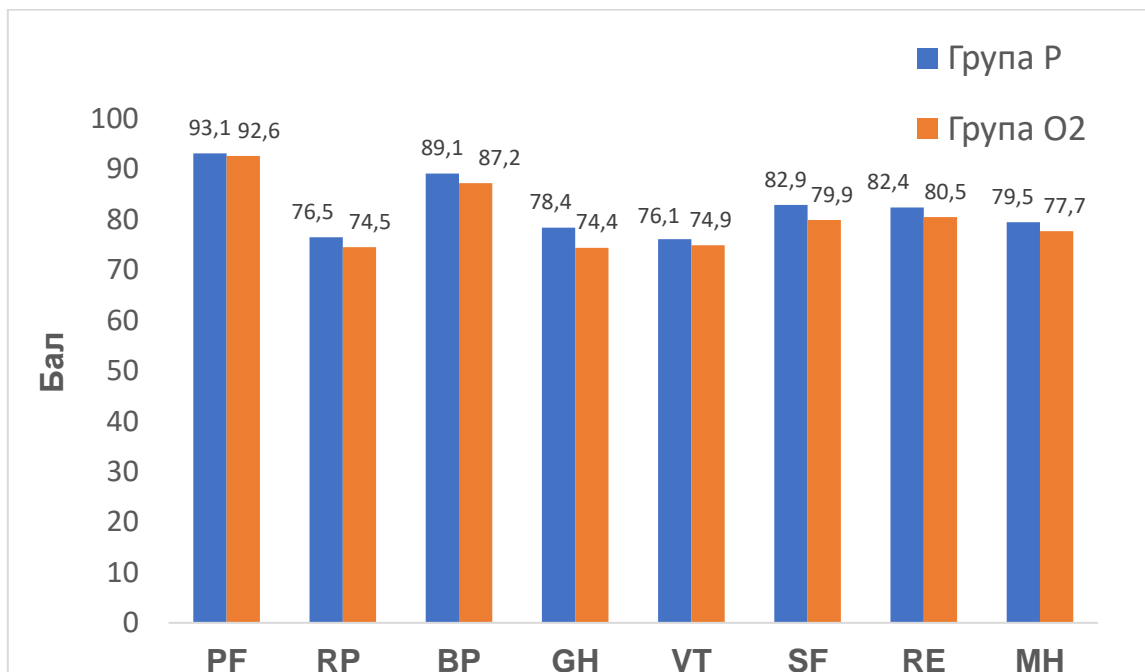


Рис. 2. Показники якості життя за шкалою SF-36 в групі Р та групі О2.

Дискусія

Анатомічна та функціональна асиметрія є характерною рисою людського тіла [14]. Результати 3D-сканування показали, що жодна жінка не має пари абсолютно симетричних грудей [15]. Аналогічні дані отримані при 4D

фотографічному аналізі, який встановив наявність певного ступеню асиметрії грудей у 100% із 117 обстежених жінок [16]. Асиметрія стосується всіх параметрів грудей, на які звертають увагу пластичні хірурги та жінки: рівень розташування сосків, відстань від сосків до середньої лінії, рівень

розташування інфраамарної складки, ширини основи і висоти проекції грудей, та об'єму грудей [15, 17]. Встановлено, що 63% жінок мали більше одного типу асиметрії [18].

Дані щодо частоти ОАМЗ в популяції різняться і залежать від методу її діагностики та критеріїв оцінки. R. J. Rohrich та співавт. на підставі фотографій молочних залоз 100 жінок, яких готували до аугментаційної мамопластики повідомили про асиметрію об'єму МЗ у 44 % [18]. С. Liu та співавт. використовуючи техніку тривимірного сканування у аналогічного контингенту жінок виявили ОАМЗ у 76 %. [15]. I. Cruz [19] використовуючи антропометричний метод виявив ОАМЗ (понад 20 мл) у 42 — 47 % спостереженнях. При цьому різниця між середніми значеннями ($M \pm SD$) об'ємів МЗ становила від (57 ± 50) до ($98,5 \pm 50,0$) мл та була більшою у разі гіпермастії. Група авторів [20], проаналізувавши результати лікування 344 жінок, яким виконано редукційну мамопластику, дійшли висновку, що у 20 % з них була ОАМЗ понад 200 мл.

Визначення ступеня ОАМЗ та відхилення її значень від популяційної норми як до, так і після операції на МЗ, має юридично-правове значення, адже уникнути ОАМЗ після естетичних операцій майже неможливо [21], а суб'єктивне ставлення пацієнток до навіть незначної асиметрії може бути вкрай негативним [19].

Нашими попередніми роботами було показано, що у жінок від 18 до 35 років, які не страждали на ожиріння, АОА МЗ виявляється у 99,0 % випадків. Абсолютна різниця між об'ємами правої і лівої залози становить в середньому ($39,1 \pm 1,6$) мл а ВОА МЗ - ($13,3 \pm 0,4$) % (від 0 до 30,0 %) [10]. Ґрунтуючись на статистичних законах щодо нормального розподілу ймовірностей випадкової величини, вважають, що значення відносної ОАМЗ понад 25,4 % є відхиленням від норми варіювання показника і спостерігається у 5 % жінок., Інтервал від 19,3 до 25,4 %, який спостерігається у близько 27 % жінок, можна розглядати як верхню межу норми.

В літературі усунення ОАМЗ за допомогою АМ у пацієнток, що не мають птозу МЗ представлено декількома підходами: з використанням різних за об'ємом протезів; з використанням однакових за об'ємом протезів та ліпофілінгом меншої МЗ, з використанням однакових за об'ємом протезів та редукцією більшої МЗ [22, 23]. Всі ці методики були спрямовані на усунення абсолютної ОАМЗ. Ми вважаємо, що у більшості випадків для отримання позитивного ефекту операції та покращення якості життя жінок достатньо зменшити показники відносної ОАМЗ до меж популяційної норми. Це можливо досягнути за розробленим нами підходом використовуючи однакові за розміром імпланти, що важливо для запобігання в подальшому асиметрії форми МЗ [11].

Застосування персоналізованої САМП дозволило зменшити ВОА МЗ з $31,9 \pm 4,9$ % до

$15,5 \pm 2,2$ %, $p = 0,001$. Усунення симптомної об'ємної асиметрії МЗ значно покращило якість життя жінок за рахунок достовірного збільшення середніх значень показників, що формують психологічний компонент здоров'я. Так, середнє значення показника "життєва активність" збільшилося на 27,9 (95 % ДІ 25,1-30,8) балу, "соціального функціонування" – на 48,1 (95 % ДІ 41,2-55,0) балу, "рольового функціонування, що обумовлене емоційним станом" – на 29,6 (95 % ДІ 22,2-36,9) балу, "психічного здоров'я" – на 41,7 (95 % ДІ 36,7-48,8) балу, також збільшилося значення психологічного компонента здоров'я на 22,4 (95 % ДІ 20,2-24,7), всі $p > 0,001$.

Якщо до операції якість життя жінок з ОАМЗ була гіршою ніж в референтній групі за всіма показниками шкал, що характеризують психологічний стан здоров'я і показника загального стану здоров'я (GH), який належить до фізичного компоненту здоров'я, то через рік після операції вони достовірно не відрізнялися від таких у жінок референтної групи за всіма показниками шкали SF-36.

Часткове покращення якості життя оперованих жінок можна пояснити внеском АМП. Кілька поздовжніх досліджень показали, що збільшення МЗ підвищує психосоціальне і сексуальне благополуччя жінок, їх самооцінку, зменшує депресивну симптоматику і розлади харчової поведінки [1, 24-26]. Але це стосувалося жінок, у яких недостатній, за їх думкою розмір МЗ, створював перешкоди до отримання нормальної ЯЖ, на відміну від даного дослідження де причиною зниження ЯЖ була саме об'ємна асиметрія МЗ.

Дане дослідження має певні обмеження, до яких можна віднести відносно невелику кількість пацієнток, їх обстеження в одному центрі. Безумовно, дискусійним залишається питання чи достатньо усунення відносної об'ємної асиметрії МЗ (а не абсолютної) шляхом аугментації МЗ до середніх популяційних значень, для покращення якості життя жінок. Наш досвід свідчить, що такий підхід, перевагами якого є персоналізований вибір саме однакових за об'ємом імплантів обох МЗ, забезпечує у віддаленому однорічному періоді суттєве покращення якості життя жінок порівняно з доопераційним та таким, що не відрізняється від референтних значень.

Висновок

Наявність симптомної ВОА МЗ погіршує якість життя жінок за рахунок шкал, що формують психологічний компонент здоров'я.

Застосування персоналізованої САМП у жінок з ОА МЗ дозволяє зменшити ВОА МЗ з $31,9 \pm 4,9$ % до $15,5 \pm 2,2$ %. Усунення симптомної ВОА МЗ покращує показник психологічного компонента здоров'я на 22,4 (95 % ДІ 20,2-24,7) за рахунок збільшення середніх значень показника "життєва активність" на 27,9 (95 % ДІ 25,1-30,8) балу, "соціального функціонування" – на 48,1 (95 % ДІ 41,2-55,0) балу, "рольового функціонування, що

обумовлене емоційним станом" – на 29,6 (95 % ДІ 22,2-36,9) балу, "психічного здоров'я" – на 41,7 (95 % ДІ 36,7-48,8) балу, всі $p > 0,001$.

ЯЖ жінок через рік після усунення симптомної ВОА МЗ за розробленою персоніфікованою САМП достовірно не відрізнялася від такої у жінок референтної групи за всіма показниками шкали SF-36.

Список літератури

1. Alderman AK, Bauer J, Fardo D, et al. Understanding the effect of breast augmentation on quality of life: prospective analysis using the BREASTQ. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(4):787–95. DOI:10.1097/PRS.0000000000000023

2. Penaud A, De Mortillet S. Evaluation of the psychological benefits of breast augmentation for aesthetic purposes. Results of a multicenter prospective study of a series of 181 patients. *Ann Chir Plast Esthet.* 2013;58:10–7.

3. Swanson E. Prospective outcome study of 106 cases of vertical mastopexy, augmentation/mastopexy, and breast reduction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66:937–49. DOI: 10.1016/j.bjps.2013.03.021

4. Beraldo FNM, Veiga DF, Veiga-Filho J, et al. Sexual function and depression outcomes among breast hypertrophy patients undergoing reduction mammoplasty: a randomized controlled trial. *Ann Plast Surg.* 2016;76:379–82. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000380

5. Saarniemi KMM, Helle MH, Salmi AM, et al. The effects of aesthetic breast augmentation on quality of life, psychological distress, and eating disorder symptoms: a prospective study. *Aesthetic Plast Surg* 2012;36(4):1090–5. DOI: 10.1007/s00266-012-9917-y

6. Hueston JT Surgical correction of breast asymmetry. *AustNZJSurg* 1968;38(4):112–116.

7. Spector J. A. Kleinerman R., Culliforg A. T. et al. The vertical reduction mammoplasty: A prospective analysis of patient outcomes. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 117(2): 374–381. doi: 10.1097/01.prs.0000197336.68801.8d

8. Sabino Neto M, da Silva AL, Garcia EB, Freire M, Ferreira L. Quality of life and self-esteem after breast asymmetry surgery. *Aesthet Surg J.* 2007 Nov-Dec;27(6):616–21. DOI: 10.1016/j.asj.2007.09.002

9. Мішалов В. Г., Слюсарев М. І., Маркулан Л. Ю., та ін. Порівняльна оцінка методів визначення об'єму молочної залози // Хірургія України. - 2018.- № 3. С. 7-11. [Mishalov V. G., Sljusarjev M. I., Markulan L. Yu., et al. Porivnjal'na ocinka metodiv vyznachennja ob'jemu molochnoi' zalozy // Hirurgija Ukraïny. - 2018.- № 3. S. 7-11. (In Ukr).] DOI: <http://doi.org/10.3978/SU2018-3-7>

10. Мішалов В. Г., Слюсарев М. І., Слюсарев І. Ю. та ін. Варіабельність об'ємної асиметрії молочних залоз у молодих жінок, які не страждають на ожиріння // Хірургія України. - 2018. - № 2. - С. 32-36. [Mishalov V. G., Sljusarjev M. I., Sljusarjev I. Ju. et al. Variabel'nist' ob'emnoï asimetriï molochnih zaloz u molodih zhinok, jaki ne strazhdajut' na ozhirinnja // Hirurgija Ukraïni. - 2018. - № 2. - S. 32-

36. (In Ukr.) DOI: <https://doi.org/10.30978/SU2018227>

11. Мішалов В. Г., Слюсарев М. І. Маркулан Л. Ю. Корекція об'ємної асиметрії молочних залоз при аугментаційній мамопластиці // Хірургія України. - 2019. - № 2. - С. 34 - 39. [Mishalov V. G., Sljusarev M.I. Markulan L. Yu. Korekcija ob'emnoï asimetriï molochnih zaloz pri augmentacijnij mamoplastici // Hirurgija Ukraïni. - 2019. - № 2. - S. 34 - 39. (In Ukr).] DOI: <http://doi.org/10.30978/SU2019-2-34>

12. Фещенко Ю.І., Мостовой Ю.І., Бабійчук Ю.В. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOS SF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою // Укр. пульмонологічний журнал. – 2002. - № 3. – С. 9 – 11. [Feshhenko Ju.I., Mostovoj Ju.I., Babijchuk Ju.V. Procedura adaptacii mizhnarodnogo opituvalnika ocinki jakosti zhittja MOS SF-36 v Ukraïni. Dosvid zastosuvannja u hvorih bronhial'noju astmoju // Ukr. pul'monologichnij zhurnal. – 2002. - № 3. – S. 9 – 11. (In Ukr).]

13. The WHOQOL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment (WHOQOL) // *Qual. Life Res.* - 1993. —Vol. 2. — P. 153–159.

14. Zaidi Z. Body asymmetries: incidence, etiology and clinical implications *Australian journal of basic and applied sciences* 2011; 5(9):2157-2191

15. Liu C., Luan J., Mu L. The role of three-dimensional scanning technique in evaluation of breast asymmetry in breast augmentation: A 100-case study. *Plast.Reconstr.Surg.*2010;126:2125-2132. doi:10.1097/prs.0b013e3181f466c6

16. Gabriel A, Fritzsche S., Creasman C., Bagai W, Mordaunt D, Maxwell GP. Incidence of breast and chest wall asymmetries: 4D photography. *Aesthet Surg J* 2011;31:506-510. DOI: 10.1177/1090820X11410868

17. Yeslev M, Braun SA, Maxwell GP. Asymmetry of Inframammary folds in patients undergoing augmentation mammoplasty. *Aesthet Surg J* 2016;36:156-166. DOI: 10.1093/asj/sjv174

18. Rohrich R. J., Hartley W., Brown S. Incidence of breast and chest wall asymmetry in breast augmentation: A retrospective analysis of 100 patients. *Plast.Reconstr.Surg.*2003;111:1513-1519.doi: 10.1097/01.PRS.0000049636.17522.1B

19. Cruz N. I. Breast asymmetry in women requesting plastic surgery of the breast. *P.R.HealthSci.J.*2018;37(4):230-238. DOI: 10.1097/01.GOX.0000503151.64989.00

20. Tenna S., Cogliandro A., Cagli B. et al. Breast hypertrophy and asymmetry: a retrospective study on a sample of 344 consecutive patients. *Acta Chir. Plast.*2012; 54:9–12.

21. Tebbetts JB Correction of breast asymmetry does not exist, and the role of three-dimensional imaging remains a question. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128:295–296.

DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182221552

22. Auclair E, Blondeel P, Del Vecchio D. Composite breast augmentation: soft-tissue planning using implants and fat. *Plast Reconstr Surg*, 2013; 132:558–568. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31829ad2fa
23. De Vita, R., Buccheri, E. M., Villanucci, A., & Ragusa, L. A. Breast Asymmetry, Classification, and Algorithm of Treatment: Our Experience. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2019; 43 (6):1439-1450. DOI:10.1007/s00266-019-01489-0.
24. Penaud A, De Mortillet S. Evaluation of the psychological benefits of breast augmentation for aesthetic purposes. Results of a multicenter prospective study of a series of 181 patients. *Ann Chir Plast Esthet* 2013;58:10–7. DOI: 10.1016/j.anplas.2012.09.004
25. Saarniemi KMM, Helle MH, Salmi AM, et al. The effects of aesthetic breast augmentation on quality of life, psychological distress, and eating disorder symptoms: a prospective study. *Aesthetic Plast Surg* 2012;36: 1090–5. DOI: 10.1007/s00266-012-9917-y
26. Papadopoulos N, Totis A, Kiriakidis D, et al. Quality of life, personality changes, self esteem, and emotional stability after breast augmentation. *Eur J Plast Surg* 2014;37:479–88. DOI: 10.1007/s00238-014-0963-3

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

Нодира Махсумовна Маматкулова

*Кандидат химических наук, старший научный сотрудник
Института химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз,*

Хайрулла Мамадиевич Бобакулов

*Кандидат химических наук, старший научный сотрудник
Института химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз*

Парвина Акмалжоновна Нурмахмадова

Докторант Ташкентского государственного аграрного университета

Назира Кудратовна Хидирова

*Кандидат химических наук, старший научный сотрудник
Института химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз*

КОМПОНЕНТЫ НЕОМЫЛЯЕМОЙ ФРАКЦИИ ЛИСТЬЕВ ТЮЛЬПАНОВОГО ДЕРЕВА LIRIODENDRON TULIPIFERA L.

Nodira Maxsumovna Mamatkulova

*Candidate of Chemical Science, Senior Researcher,
Institute of the Chemistry of Plant Substances Academy Science of Uzbekistan*

Xayrulla Mamadievich Bobakulov

*Candidate of Chemical Science, Senior Researcher,
Institute of the Chemistry of Plant Substances Academy Science of Uzbekistan*

Parvina Akmaljanovna Nurmaxmadova

Doktorant,

Tashkent State Agrarian University

Khidyrova Nazira Kudratovna

*Candidate of Chemical Science, Senior Researcher,
Institute of the Chemistry of Plant Substances Academy Science of Uzbekistan*

COMPONENTS OF THE UNSAPONIFIABLE FRACTION THE LEAVES OF THE PLANT LIRIODENDRON TULIPIFERA L.

Аннотация. Проведены исследования по изучению полипренолов (ПП) листьев культивируемого растения *Liriodendron tulipifera* L., произрастающей оазисе Ташкента. Определен состав полипренолгомологов и другие компоненты неомыляемой фракции применением метода газохроматографического масс-спектрометрии ГХ/МС.

Abstract. Studies have been carried out to study the polyprenols (PP) of the leaves of a cultivated plant *Liriodendron tulipifera* L., a growing oasis of Tashkent. The composition of polyprenolgomologists and other components of the unsaponifiable fraction were determined using the GC / MS method of gas chromatographic mass spectrometry.

Ключевые слова: Liriodendron tulipifera L., листья, неомыляемая фракция, полипренолы, компоненты.

Key word: Liriodendron tulipifera L, leaves, unsaponifiable fraction, polyprenols, components.

Liriodendron tulipifera L. – тюльпановое дерево сем. Magnoliaceae является одним из самых крупных декоративных деревьев, считаются одним из самых медоносных растений. В природе представлен двумя видами, один из которых произрастает в Северной Америке, другой - в Китае [1, с.98]. Китайский вид более теплолюбив и менее декоративен, отличается от американского родственника более мелкими листьями и желто-зелеными цветками. Известно, что растение содержит попульнеол, сердечные гликозиды, каликоптерин, сесквитерпеноиды, теспон. Листья содержат п-алканы, лупеанол, лупеол. Цветы содержат госсипол, кемферол и рутин. Цветы и коробочки содержат пигменты, гликозиды,

кверцетин, госсипитин и бета-ситостерол [2,с.565]. Семена содержат жирное масло [3,с.149]. В данном сообщении приведены, данные по изучение компонентного состава листьев *Liriodendron tulipifera* L.- тюльпанового дерева, произрастающего на территории г. Ташкента. Известно, что полиизопреноиды являются компонентами нейтральной части растений [4]. В природе они распространены в зеленых частях в виде смеси полипренилгомологов, в основном в листьях растений. В организме человека они сконцентрированы в поджелудочной железе, мозге, сердце, селезенке и других тканях. В медицинской практике широко применяются препараты на основе полипренолов, Фоспренил, Ропрен,

Ситопрен и многочисленные биологически активные добавки [5, с.108; 6, с.30]. Польские ученые приписывают полипренолам – фактор элегантности [7, с.211].

Из высушенных в тени листьев и цветков тюльпанового дерева, собранных в период созревания по ранее разработанной методике [8, с.105], выделена неомыляемая фракция (НФ), содержание которых составляет 4,6% от воздушно-сухой массы. Из неомыляемой фракции (НФ) с помощью колоночной хроматографии выделены и идентифицированы полипренолы. Гомологический состав их определяли, как описано [9, с.833], с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии. Выход полипренольной фракции составил 0,56 г (12,17% от неомыляемой фракции и 0,56% от воздушно сухой массы) с содержанием полипренолов 96,8%. Определение гомологического состава полипренолов проводили на хроматографе Agilent Technologies -1100 на колонке 0.46x150 мм Eclipse XDB-C-18. Подвижная фаза: градиентная 0-20 мин 0-75% В; 20-25 мин 75-100%В; 25-30 мин 100-0%В, скорость потока 0.75 мл/мин, время анализа 30 мин. Система А - смесь метанол - вода 9:1(v/v), В - метанол-гексан-изопропанол - 2:1:1. Профиль хроматографии снимали при 210 нм. Количество пренолов определяли относительно хроматограммы стандартного образца по соотношению площадей пиков с помощью программы Agilent Chemstation. В качестве стандарта использовали полипренолы листьев - *Rhus coraria*- [9, с.832]. Результаты анализа показали, что полипренолы листьев *Liriodendron tulipifera L.* в своей молекуле

содержат 10-13 изопреновых единиц и составляют 13,6%; 38,4%; 40,2%; 7,8%, т.е. в них доминируют додека- и ундекапренолы.

Идентификацию полипренолов листьев тюльпанового дерева проводили с применением ИК-, ¹Н С ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК- спектре (ν, см⁻¹) полипренолов имеются следующие характерные полосы поглощения: 3536 -свободная гидроксильная группа, 2922 -С-Н CH₂, CH₃-группы, 2850 -С-Н CH₂-, 1666 -С=C-, 1449 -CH₃, CH₂ групп, 1379 -С-Н CH₃- группы, 1000- С-О (СН=СН-СН₂-ОН), 837- С-Н (СН₂-С(СН₃)=СН-СН₂) фрагмента.

В ¹Н ЯМР- спектральные характеристики полипренолов соответствуют литературным данным [10, с.328; 11, с.372].

Остальные компоненты НФ листьев *Liriodendron tulipifera L.* метилировали по методике [12, с. 993] и изучали с применением ГХ/МС на приборе Agilent 7890 GC – 5975 MSD на капиллярной кварцевой колонке HP-5 MS (30м × 250мкм × 0.25мкм) без дополнительного фракционирования. Газ-носитель – гелий, скорость потока 1 мл/мин. [13, с. 489] Температура колонки – при 50 °С удержали 2 мин, затем со скоростью 10 °С/мин нагревали до 220°С и удержали 6 мин, со скоростью 15°С/мин до 290°С и удержали 15 мин. Вводимый объем пробы 1 мкл. Идентификация веществ основана на сравнении характеристик масс-спектров с данными электронных библиотек NIST08.L. и W8N05ST. Индексы Ковача KI посчитаны в соответствии с [14, с.969]. Полученные данные приведены в табл. 1.

Таблица 1.

 Компоненты НФ листьев *Liriodendron tulipifera L.*

№	Компоненты	RI	Содержание, %
	Стирол	902	0.5
	Кумол	930	0.1
	N-метилдибутиламин	948	0.2
	Не идентифицировано	991	2.0
	L-лимонен	1039	0.1
	2,3,6-триметил-1,5-гептадиен	1062	сл.
	Трибутиламин	1207	18.6
	Метилдеконат	1330	сл.
	β-Елемен	1403	0.4
	Транс- Кариофилленоксид	1422	0.1
	Метилвый эфир 9-осонаноновой кислоты	1443	0.1
	Транс-Геранилацетон	1459	0.2
	Eudesma-1,4(15),11-triene	1490	0.2
	Метилвый додекановой кислоты	1528	1.0
	Дигидроактинидиолид	1547	0.3
	Транс -неролидол	1576	1.1
	Кариофилленоксид	1595	0.6
	Аромадендреноксид	1676	0.6
	Метилвый эфир миристиновой кислоты	1739	3.0
	Гексагидрофарнезилацетон	1848	0.2
	Метилвый эфир пальмитиновой кислоты	1930	15.8
	Метилвый эфир линоленовой кислоты	2103	36.5
	Фитол	2120	16.7
			98.3

Как видно данных, приведенных таблице 1, основными компонентами НФ являются метиловые эфиры пальмитиновой (25,93%) и линоленовой (25,53%) и миристиновой(5,71%) кислот. Кроме них идентифицированы еще 16 соединений, которые для данного вида сырья не были известны в литературе. Содержание минорных компонентов, таких как геранилацетон, 4S- лимонен, 1,3,5,7-циклооктатетраен, β- елемена, кариофиллена, дигидроактинидиолида и фитола в смеси составляет в общем 2.8% от суммы НФ.

Выделение экстрактивной суммы. Воздушно-сухие листья растения (100г) измельчали до степени помола 2.0-3.0 мм, экстрагировали 96%-ным этиловым спиртом (4 x 600 мл) методом настаивания в течение 12, 8, 6, 6 часов. Объединяли спиртовые экстракты, растворитель отгоняли при пониженном давлении. В результате получили 26.8 г экстрактивных веществ (26.8% от воздушно сухой массы – ВСМ) растения.

Выделение неомыляемой фракции. К 20 г суммы экстрактивных веществ добавляли 78 мл 50%-ного водного раствора КОН, 500 мл 96%-ного этилового спирта, 36мл воды, 200мл петролейного эфира, после чего перемешивали с помощью магнитной мешалки (120 об/мин) в течение 3 ч. Экстрагировали трехкратно. Затем экстракты объединяли и переносили на делительную воронку. Петролейно-эфирные вытяжки объединяли и промывали водой до pH=7. Растворитель отгоняли на роторном испарителе. Выход неомыляемой фракции составляет 4,6 % от воздушно-сухой массы.

Выделение полипренолов из суммы НФ. Сумму НФ (0,9 г) разделяли на колонке. Колонка диаметром 2,0x105 см; в качестве адсорбента использовали силикагель КСК 100/250 меш, соотношение адсорбента к экстракту 30:1, элюент петролейный эфир: хлороформ 100:0-100:25. Собирали по 50 мл 120 фракций. Фракции 100-102 содержали полипренолы, их объединяли. Выход 0,20 г 22,4 % от суммы НФ с содержанием ПП 95,2%.

Определение гомологического состава полипренолов. Фракции анализировали хроматографом Agilent Technologies -1100 на колонке 0.46x150 мм Eclipse XDB-C-18. Подвижная фаза: градиентная 0-20 мин 0-75%B; 20-25 мин 75-100%B; 25-30 мин 100-0% B, скорость потока 0.75 мл/мин, время анализа 30 мин. Система А - смесь метанол - вода 9:1(v/v), В - метанол-гексан-изо-пропанол - 2:1:1. Профиль хроматографии снимали при 210 нм. Количество пренолов определяли относительно хроматограммы стандартного образца по соотношению площадей пиков с помощью программы Agilent Chemstation. В качестве стандарта использовали полипренолы листьев *Rhus coraria* [9,с.834].

Таким образом, изучен компонентный состав НФ, **определен состав полипренологомологов листьев культивируемого растения *Liriodendron tulipifera* L.** Методом ГХ/МС определены 15 соединений, не известные в литературе для данного вида сырья.

Работа выполнена при поддержке прикладного гранта №ПЗ -2170929759.

Выводы:

Изучен компонентный состав неомыляемой фракции листьев культивированного растения *Liriodendron tulipifera* L., **определен состав полипренологомологов и идентифицированы 15 новых компонента неомыляемой фракции для этого растительного сырья применением метода газохроматографической масс-спектрометрии ГХ/МС.**

***Liriodendron tulipifera* L**

Литература

1. Деревья и кустарники СССР. Дикорастущие, культивируемые и перспективные для интродукции. Ред. тома Соколов С. Я. АН СССР. Москва-Ленинград. 1954. Т.3. –С. 98—99.
2. Флора СССР. Т.30/ Гл.ред. акад. Комаров В.Л.: Ред томак Б.К. Шишкина. Москва-Ленинград.: Из-во АН СССР, 1937. Т. 7. - С.565.
3. Официальный сайт Матхура Мандала даса www.mathura.ru/index/kapitana...tjulpanovoe_derevo/0-149
4. Кукина Т.П., Деменкова Л.И., Ралдугин В.А., Максимов Б.И., Чижов О.С., Веселовский В.В., Моисеенков А.М. Полипренолы и долихолы листьев облепихи // Сибирский химический журнал. -1991. -№6. -С. 89–93.
5. Khidyrova N.K., Shakhidoyatov Kh.M. Plant polyprenols and their biological activity // Chem.Nat. Compd. -2002. -Vol.38. -N2. -P.107-117.
6. Беспалов В.Г., Некрасова В.Б., Шевченко И.А., Вершинин А.С. Провитам – биоактивный комплекс из хвои сосны и ели. Санкт-Петербург. СПб.: Нордмедиздат. 2012. -С.30.
7. Swiezewska E., Sasak W., Mankowski T., Jankowski W., Vogtman T., Krajewska I., Hertel J., Skoczylas E., Chojnacki T. Acta. Biochim.Polon. 1994. -Vol.41. –P.211.
8. Zokirova U.T., Mamatkulova N.M., Khodjaniyazov Kh.U., Khidyrova N.K., Shakhidoyatov Kh.M. Polyprenols of Grape Vitis vinifera L. Leaves// .Internat.J. Biochem.Res.Rev. - 2013. -Vol.3. -N2. P. 97-107.
9. Mamatkulova N.M., Khidirova N.K., Mamadrahimov A.A., Shakhidoyatov Kh.M. Polyprenols from Leaves of *Rhus coriaria* // Chem.Nat.Compounds. -2014. – Vol. 50, -№5. –P. 832-835.
10. Хидырова Н.К., Ван Е.В., Шахидоятов Р.Х., Бобакулов Х.М., Абдуллаев Н.Д., Шахидоятов Х.М. Полипренолы листьев и стеблей растения

Althaea officinalis // Химия природ.соедин. -2012. - №3. –С.326-329.

11. Зокирова У.Т., Хидырова Н.К., Турсунова Н.В., Сыров В.Н., Шахидоятов Х.М. Полипренолы листьев *Vitis vinifera* L. и их гепатопротекторная активность. -2015. -№3. –С.371-374.

12. Юлдашева Н.К., Ульченко Н.Т., Абдухамидова Ф., Глушенкова А.И., Зайнутдинов У.Н. Липиды семян *Lagochilus inebrians*// Химия природных соединений.-2015. - №6. -С. 992-994.

13. U . B. Mamarozikov, Kh. M. Bobakulov, S. M. Turaeva, R. P. Zakirova, Kh. A. Rakhmatov, N. D. Abdullaev, and N. K. Khidyrova. Constituent composition of the hexane fraction of the extract of *Haplophyllum perforatum* and its insecticidal activity // Chemistry of Natural Compounds/ -2019. -Vol. 55. – Pp. 489-491.

14. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений. Новосибирск. Издательско-полиграфическое предприятие «Офсет». – 2008. -С. 969.

Малохат Жумаевна Рахматова

Кандидат химических наук, научный сотрудник института химии растительных веществ АН РУз,

Иродахон Иброхимжоновна Каримова

докторант национального университета имени Мирзо Улугбека,

Гайбов Улугбек Гаппаржанович

PhD, Институт биоорганической химии АН РУз им.

акад. А.С. Садыкова. АН РУз

Назира Кудратовна Хидырова

кандидат химических наук, старший научный сотрудник,

ведущий научный сотрудник института

химии растительных веществ АН РУз

ПОЛИПРЕНОЛЫ ЛИСТЬЕВ РАСТЕНИЯ *ALCEA NUDIFLORA* L. И ЕГО АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ

Malokhat Zhumaevna Rakhmatova

PhD, researcher of Institute of the Chemistry of Plant Substances Academy Science of Uzbekistan

Karimova Irodakhon Ibrohimjonovna

PhD, National University named after Mirzo Ulugbek,

Gayibov Ulugbek Gapparjanovich

PhD, Institute of bioorganic chemistry Academy of Sciences

of Uzbekistan named after acad. A.S. Sadykov, Academy Science of Uzbekistan

Khidyrova Nazira Kudratovna

candidate of Chemical Science, Senior Researcher,

Institute of the Chemistry of Plant Substances Academy Science of Uzbekistan

POLYPRENOLS THE LEAVES OF THE PLANT *ALCEAE NUDIFLORA* L. AND THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITY

Аннотация. Проведены исследования по нахождению оптимальных условий выделения полипренолов (ПП) и средства Преналон из листьев растения *Alcea nudiflora* L. Установлено, что применение ультразвукового перемешивания повышает выход целевых продуктов и ускоряет процесс. Изучена антирадикальная активность ПП и средства Преналон. Показано, что по антирадикальной активности ПП уступает Преналону.

Abstract. Studies have been conducted to find the optimal conditions for the isolation of polyphenols (PP) and facility of Prenalon from the leaves of the plant *Alcea nudiflora* L. It was found that the use of ultrasonic mixing increases the yield of the target products and accelerates the process. The antiradical activity of polyphenol (PP) and facility of Prenalon were studied. It is shown that polyphenol (PP) is inferior to Prenalon in antiradical activity.

Ключевые слова: *Alcea nudiflora* L., полипренолы, ультразвуковое перемешивание, микроволновое излучение, антирадикальная активность.

Key words: *Alcea nudiflora* L., polyphenols, ultrasonic mixing, microwave radiation, antiradical activity.

Alcea nudiflora L. - шток роза голоцветковая семейства мальвовых (Malvaceae) широко распространена в растительном покрове всего Тянь-Шаня, в Узбекистане встречаются 3 вида *A. rhyticarpa* (Trautv.) Pjin, *A. nudiflora* (Lindl.) Boiss., *A.*

litvinovii Pjin [1, с.84]. Растительный материал – листья культивируемого *Alcea nudiflora* L. собирали из окрестностей Наманганской области в августе 2019г. Высушили в тени при температуре 20-22⁰С. Ранее нами были изучены полипренолы и

тритерпеноиды данного растения [2, с.181]. В данной работе приводим результаты исследований по выделению противоязвенного средства Преналон на основе полипренолов листьев *Alcea nudiflora L.* с применением ультразвукового перемешивания и изучения его антиоксидантной активности.

На сегодняшний день в мире проводятся широкие исследования по выделению и определению биологической активности лекарственных веществ, около 45% медикаментов, используемых, в медицине создано на основе растительных экстрактов.

Изучение молекулярных механизмов патогенеза ряда заболеваний растений, животных и человека показало, что все они в той или иной мере связаны с активацией или подавлением свободнорадикальных процессов. Поэтому актуальным остаётся поиск и изучение регуляторов таких процессов на основе природного и синтетического сырья.

В связи с изложенным, поиск антиоксидантов и изучение их ингибирующего действия на процессы свободнорадикального окисления, неконтролируемой липопероксидации, представляется вполне своевременным и востребованным.

Известно, что полипренолы обладают разнообразной биологической активностью, среди которой особый интерес представляет способность

стимулировать регенераторные процессы в организме, проявлять антиоксидантное и другие действия [3, с.328; 4, с.12].

На основе ПП листьев *Alcea nudiflora L.* создано средство Преналон, компонентный состав которого: ПП (не менее 35%), токоферолы (не более 6%), каротиноиды (не менее 3,0%), стерины (не менее 20,5%), терпеноиды (не менее 25,5 %) и углеводороды (не более 10%) [5, с. 289].

Исходя из этого в данной работе сообщается исследования по нахождению оптимального метода выделения средства Преналона (1) из листьев *Alcea nudiflora L.* с применением экстракции ультразвукового перемешивания и изучению ее антирадикальной активности (АРА) по отношению к стабильному свободному радикалу ДФПГ (2,2-дифенил-1-пикрилгидразила) по сравнению ПП (содержание 95,2%)(2).

С целью нахождения оптимальных условий выделения средства Преналон экстракцию растительного сырья - листьев *Alcea nudiflora L.* проводили с применением альтернативных методов экстракции "зеленой химии": настаивание, ультразвуковая (УЗ), а также микровольновая (МВ). Паралельно выделены сумма экстрактивных веществ (СЭВ), сумма нейтральных веществ (условно названный "Преналон") и полипренолы (ПП). Выходы и условия экстракции приведены в табл.1.

Таблица 1.

Выходы СЭВ, СНВ и ПП выделенных с применением альтернативных методов экстракции, % от в.с.м.

№	Экстрагент	Методы экстракции	Условия экстракции			Выход, %		
			Кратность экстракции	Время, мин	Температура, °С	СЭВ	Преналон	ПП
1.	96%-этанол	Настаивание	3	1440	20-22	14,4	4,5	1,77
2.	96%-этанол	МВ (50-100Вт)	3	30	50-60	16,8	4,7	1,37
3.	96%-этанол	УЗ	3	90	20-22	19,8	5,1	2,43

Данные представленной таблицы показывают, что применение ультразвуковой экстракции способствует повышению выхода биологически активных Преналона(1,13раз) и ПП (1,4 раз) и сокращает время экстракции на 16 раз, при этом сохраняется нативность компонентов экстракта.

В результате применения УЗ экстракции, выход составил 19,8%(СЭВ), 5.1% (Преналон) и 2,41% (ПП) от воздушно сухой массы растительного материала. А в случае применения МВ экстракции наблюдалось уменьшение содержания полипренолов, что объясняется частичной их деструкцией.

Все растительные соединения по отношению к животным организмам в той или иной степени обладают биологической активностью чрезвычайно широкого спектра, за счет

разнообразия их химического строения, и в настоящее время находятся в центре научного внимания [6, с.63; 7, с.44].

Для оценки АРА использовали методику спектрофотометрического измерения кинетики восстановления молекул стабильного радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ) антиоксидантами. Исследуемые соединения растворяли в воде при концентрации 1 мг/мл.

При добавлении исследуемых соединений 1 и 2 в спиртовой раствор ДФПГ происходит переход свободно-радикальных молекул в нерадикальную форму, при этом интенсивно фиолетовый раствор ДФПГ обесцвечивается. На рис. 1 представлена кинетика изменения оптической плотности раствора ДФПГ при добавлении исследуемых нами двух соединений 1 и 2.

Для сравнения АРА исследуемых соединений выбрали концентрацию для каждого соединения 50 мкл из приготовленного раствора 1 мг вещества в 1 мл воды. Анализируя полученные результаты можно заключить, что при добавлении в спиртовой

раствор ДФПГ исследуемых соединений 1 и 2 наблюдается резкое снижение оптической плотности раствора ДФПГ, что свидетельствует об их антирадикальной способности.

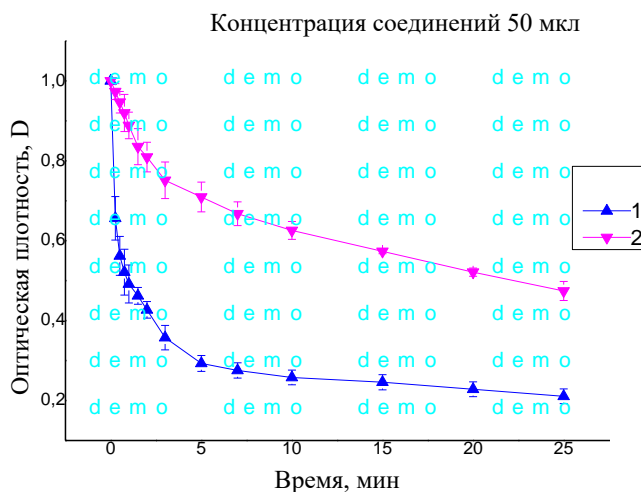


Рис.1. Изменение оптической плотности спиртового раствора ДФПГ по отношению к контролю при добавлении исследуемых соединений в зависимости от времени. Сплошная линия построена на основании нелинейной регрессии. Концентрация ДФПГ 0.1 мМ. Измерения проводились при 20°С сразу после добавления исследуемых препаратов. Концентрация исследуемых соединений 1 мг/мл.

Из экспериментальных данных следует, что изучаемые соединения обладают высокой способностью к тушению свободных радикалов. Для количественной оценки антирадикальной активности использовали стабильный радикал 2,2-

дифенил-1-пикрилгидразил (ДФПГ), а также параметр t_{50} – время, необходимое изучаемым средствам для снижения исходной концентрации радикала на 50%.

Таблица 2.

Значения константы скорости реакции, концентрация, ингибирующая на 50 % (IC_{50}) и время необходимое для снижения концентрации ДФПГ на 50 % (t_{50}) при реакции с исследуемыми образцами 1 и 2

$K \cdot 10^{-3}, c^{-1}$		$IC_{50}, \text{мкл}$		$t_{50}, \text{сек}$ при 50 мкл вещества	
Преналон	ПП	Преналон	ПП	Преналон	ПП
1,2	5,35	14,3	7,2	105	9,6

В реакции ДФПГ с соединениями 1 и 2 t_{50} при 20°С составляет для препарата 1 - 105 с, препарата 2 – 9,6 с, следовательно, по реакционной способности средство Преналон (1) превосходит ПП (2) (табл.1).

Способ получения суммы экстрактивных веществ листьев растения *Alcea nudiflora* L. Общая методика. Листья растений *Alcea nudiflora* L. (по 1000 г), измельчали до степени помола 2,0-5,0-мм, экстрагировали трехкратно 96%-ным этиловым спиртом при гидромодуле 1:20(1:8, 1:6, 1:6) методом настаивания, ультразвукового перемешивания и микроволнового излучения. Все спиртовые экстракты объединяли, растворитель отгоняли на роторном испарителе при 40°С. В результате получили сумму экстрактивных веществ (СЭВ) в количестве 144г (14,4%), 198г

(19,8%), 168г (16,8%) от воздушно-сухой массы (от ВСМ) растения соответственно.

Выделение Преналона с применением УЗ переешивания. 100 г СЭВ растворяли в 510 мл этилового спирта и добавляли 64,0 мл водного раствора едкого калия, 0,200мг пирагаллола и 0,5 л петролейного эфира. Смесь перемешивали в течение 30 минут с применением УЗ, петролейную часть отделяли и еще дважды экстрагировали петролейным эфиром. Все петролейную часть объединяли, промывали 10%-ным водным раствором соды, затем водой до pH= 7. Высушивали над безводным сернистым натрия и перегоняли на роторном испарителе. Выход Преналона 5,10% от ВСМ. Компонентный состав которого, определяли с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии Agilent Technologies 1100 по [8, с.426], где ПП

(43,5%), токоферолы (4,8%), стеринны (20,5%), терпеноиды (26,5 %) каротиноиды по СФ (спектрофотометрический) (4,7%).

Выделение полипренолов. 5,5г Преналона разделяли на колонке с силикагелем и получили 2. 43г полипренольной фракции с содержанием более 95,2% (42.80% от суммы нейтральных веществ, 2.43% от воздушно сухой массы). Контролировали с помощью ТСХ. Для ТСХ использовали пластинки Sorbfil (Россия) размером 10x10 см, AL SIL G/UV(Германия), размером 20x20 см, система растворителей бензол-этилацетат 24:1, гексан - хлороформ 1:2, проявитель $KMnO_4$ в серной кислоте, 3%-ный спиртовой раствор ванилина или пары иода. Повторность опыта трехкратная.

Идентификацию провели с применением ИК-, ЯМР- H^1 и C^{13} спектров. Спектральные характеристики полипренолов соответствуют литературным данным [2, с.182; 3, с. 327].

Работа выполнена при поддержке прикладного гранта №ПЗ -2170929759.

Выводы:

1. Показано, что применение ультразвуковой экстракции для выделения Преналона и ПП из листьев растения *Alcea nudiflora L.* способствует повышению выхода их на 0,6% и 0,66%, соответственно и сокращает время экстракции в 16 раз.

2. Изучена антирадикальная активность Преналона и ПП с применением стабильного радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ), при этом выявлено, что Преналон по своей антирадикальной активности превосходит полипренолов.

Список литературы

1. Хамидов А., Набиев М., Одилов Т. Ўзбекистон ўсимликлари

аниклагичи // -Тошкент “Ўқитувчи”, 1987. –Б.84-90.

2. Khidirova N.K., Rakhmatova M.J., Kukina T.P., Shakhidoyatov R.Kh., Shakhidoyatov Kh.M.. Polyprrenols and triterpenoids from leaves of *Alcea nudiflora* // Chemistry of Natural Compounds. 2012. - Vol.48. – № 2. -P.180-184.

3. Хидырова Н.К., Ван Е.В., Шахидоятов Р.Х., Бобакулов Х.М., Абдуллаев Н.Д., Шахидоятов Х.М. Полипренолы листьев и стеблей растения *Althaea officinalis* / Химия природ.соедин. 2012. - №3. - С.326-329.

4. Патент РФ, № 2252026С1. Средство для стимуляции процессов естественной регенерации печени // Рошин В. И., Султанов В. С. 2005. Бюлл. № 1. 12.

5. Юсупова С.М., Вайс Е.В., Хидырова Н.К., Рахматова М.Д., Нарбутаева Д.А., Сыров В.Н. *Alcea nudiflora L* как перспективный источник получения полипренолов, обладающих высокой ранозаживляющей активностью // Инфекция, иммунитет и фармакология. 2019. - №2. -С. 289-294.

6. Додаев К.О., Атакулова Д.Т. Лечебные свойства нетрадиционного сырья, листьев винограда и их использование при приготовление популярных блюд // Universum: Технические науки /электрон. научн. журн. 2019. -№ 6(63). URL: <http://7universum.com/ru/tech/archive/item/7444>

7. Кукина Т.П., Баяндина И.И., Л.М.Покровский. Неполярные компоненты экстрактов зверобоя продырявленного //Химия растительного сырья. - 2007. -№3. -С.39-45.

8. U. T. Zokirova, N. K. Khidirova, N. V. Tursunova, V. N. Syrov, and Kh. M. Shakhidoyatov. Polyprrenols from *Vitis vinifera* leaves and their hepatoprotective activity // Chemistry of Natural Compounds. 2015. - Vol. 51. –№3.-P.423-426.

Информация об авторах:

Рахматова Малохат Жумаевна	Rakhmatova Malokhat Zhumaevna
канд. хим. наук, младший научный сотрудник, Институт химии растительных веществ Академии Наук Республики Узбекистан, 100170, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Абдуллаева, 77	PhD, Researcher, Institute of the Chemistry of Plant Substances Academy Science of Uzbekistan, 100170, Uzbekistan, Tashkent, Abdullayev str., 77
Каримова Иродахон Иброхимжоновна	Karimova Irodakhon Ibrohimjonovna
докторант, Национальный университет Узбекистана им. Мирзо Улугбека, 100174, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Университетская, д. 4	PhD, National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, 100174, Uzbekistan, Tashkent, Universitetskaya st., 4
Гайибов Улугбек Гаппаржанович	Gayibov Ulugbek Gapparjanovich
PhD, Институт биоорганической химии АН РУЗ им. акад. А.С. Садыкова. Ташкент, Узбекистан.	PhD, Institute of bioorganic chemistry Academy of Sciences of Uzbekistan named after acad. A.S. Sadykov, Tashkent, Uzbekistan
Хидырова Назира Кудратовна	Khidyrova Nazira Kudratovna
канд. хим. наук, старший научный сотрудник, Институт химии растительных веществ Академии Наук Республики Узбекистан, 100170, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Абдуллаева, 77	candidate of Chemical Science, Senior Researcher, Institute of the Chemistry of Plant Substances Academy Science of Uzbekistan, 100170, Uzbekistan, Tashkent, Abdullayev str., 77

*Доктор (PhD) С.С.Битурсын¹, к.х.н., доцент Г.М.Измалеуов²,
к.т.н. Г.Тулешова³, магистр, ст.преподаватель С.Аширбаева⁴*

^{1,4}Шымкентский университет,

²ЮКГУ им.М.Ауезова,

³Международный университет «Silkway»

^{1,2,3,4}г. Шымкент, Казакстан

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЦИНКОВОГО ЭЛЕКТРОДА В РАСТВОРЕ СУЛЬФАТА НАТРИЯ ПРИ ПОЛЯРИЗАЦИИ ПРОМЫШЛЕННЫМ ПЕРЕМЕННЫМ ТОКОМ

Аннотация. В статье рассматривается процесс электрохимического растворения цинка при поляризации переменным током с частотой 50 Гц в растворе сульфата натрия. Рассмотрены влияние различных параметров на выход по току растворение цинка: плотности тока на титановом и цинковом электродах, концентрация электролита, продолжительность электролиза и температура электролита. Показано, что при изменении плотности тока на титановом электроде от 10кА/м² до 70кА/м² выход по току растворения цинка растёт (55%), а далее снижается. А при изменении плотности тока на цинковом электроде от 200А/м² до 800А/м², продолжительности электролиза от 0,25 ч. до 2,0 ч. и с увеличением температуры от 20⁰ С до 80⁰ С выход по току растворения уменьшается, а с повышением концентрации сульфата натрия увеличивается до 90%. На основе показанных результатов от экологических вредных металлических остатков цинка электрохимическим путем можно создать безотходную технологию синтеза цинковых соединений.

Введение

На сегодняшний день актуальной задачей является разработка новых способов получения промышленно важных соединений цинка с использованием относительно дешевого промышленного переменного тока.

В последние годы получили развитие более совершенные и перспективные направления в этой области, одним из которых является получение соединения металлов электрохимическим способом [1-4]. Основное преимущество электрохимического способа - возможность получения очень чистых продуктов, а формирование развитой активной поверхности при определённых параметрах проведения процесса ещё более повышает его практическую ценность.

Область применения цинковых соединений, в последнее время значительно расширилась, охватывает металлургию, космическую технику (порошки оксида цинка используют в отражающих покрытиях космических аппаратов, работающих в различных радиационных условиях), акусто-, микро-, оптоэлектронику, электрофотографию, фотокопирование; производство люминофоров, фотоэлементов, металлооксидных полупроводников, аккумуляторных батарей, топливных элементов, катализаторов, детекторов газов; в резинотехнической промышленности; изготовление композиционных и полимерных материалов, цементов, стёкол, керамики, пигментов и красок [5-7].

Методика эксперимента

В предлагаемой работе исследовано электрохимическое поведение цинка в паре с титановым электродом при поляризации промышленным переменным током частотой 50 Гц в растворе сульфата натрия. Изучено влияние различных параметров на процесс электролиза, в

частности, плотности на титановом и цинковом электродах, концентрации электролита и продолжительности электролиза.

Все реактивы, использованные для проведения экспериментов, по степени чистоты соответствуют маркам «чистый» и «химически чистый». Использованные в работе растворы были приготовлены на дистиллированной воде.

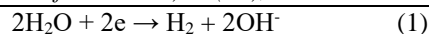
Проведение электролиза с двумя цинковыми электродами показало, что растворение цинка не наблюдается в том случае, а когда в качестве второго электрода использовали титановый проволочный электрод, цинковый электрод растворили в высокими выходами по току.

Выход по току растворения цинка рассчитывали на анодный полупериод переменного тока.

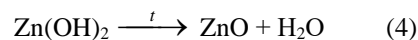
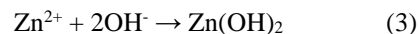
Результаты и обсуждение

Одним из основных факторов, оказывающих существенное влияние на скорость электрохимических реакций, протекающих на электроде, является плотность тока. При исследовании влияния плотности переменного тока на титановом электроде ВТ растворения цинка в интервале 10-90кА/м² в 0,5 м растворе сульфата натрия зависимость имеет вид кривой, проходящей через максимум (рис.1). Результаты опытов показали, что при увеличении плотности тока на титановом электроде до 70 кА/м² величина выхода по току растворения цинка растёт, достигая 55 %, далее снижается. Скорость растворения цинка при плотности тока 10 кА/м² - 80,25 г/м²·час, а - 90кА/м² достигает 237,75г/м²·час, т.е. с увеличением плотности тока на титановом электроде скорость растворения цинка растёт. В катодном полупериоде ионы цинка обратно восстанавливаются с невысокой скоростью, т.к. цинк является металлом имеющим отрицательный потенциал ($E^0_{Zn/Zn^{2+}} = -0.76В$).

Кроме того, реакция подавляется высокой степенью разряда ионов водорода на электроде. Как было уже отмечено, начиная с плотности тока выше 70 кА/м^2 ВТ уменьшается. Растворение цинка при поляризации переменным током объясняется следующим образом. Когда титановый электрод находится в анодном полупериоде на его поверхности сразу же образуется оксидная пленка (Ti_xO_y), обладающая вентильными свойствами и протекание тока в электрохимической цепи прекращается. Когда титановый электрод находится в катодном полупериоде, в нейтральной среде на нем будет протекать восстановление молекулы воды [8-10]:



В этот момент цинковый электрод находится в анодном полупериоде и окисляется с образованием ионов металла далее - оксида металла.



Дегидратация гидроксида цинка в оксид по реакции (4) происходит при температурах раствора выше $60\text{-}70^\circ\text{C}$.

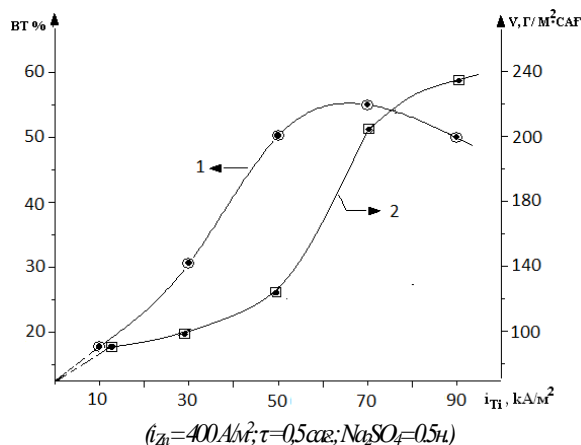


Рисунок-1. Влияние плотности тока на титановом электроде на ВТ (1) и скорость растворения цинка (2)

Исследовано влияние плотности тока на цинковом электроде на выход по току растворения и скорость растворения. Как видно рис.2 ВТ растворения и скорость растворения цинка в интервале плотности тока $200\text{-}800 \text{ А/м}^2$ падает. При плотности тока 200 А/м^2 ВТ растворения составляет 74% , а скорость $255,625 \text{ г/м}^2\cdot\text{час}$. А при плотности

тока 600 А/м^2 , соответственно $5,3\%$ и $35,375 \text{ г/м}^2\cdot\text{час}$. При плотности тока 800 А/м^2 цинковый электрод практически прекращает растворяться. По-видимому образование на поверхности электрода гидроксида цинка полностью экранирует поверхность и приводит к пассивации.

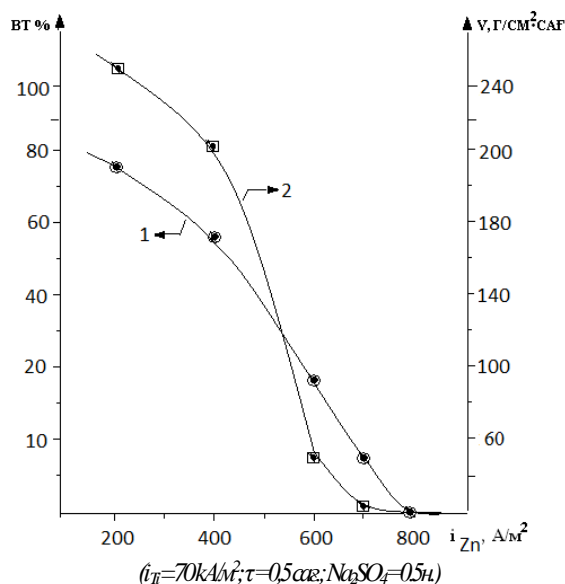


Рисунок-2. Влияние плотности переменного тока на цинковом электроде на ВТ (1) и скорость растворения (2) цинка

Как показывают результаты с увеличением концентрации сульфата натрия выход по току растворения цинка и скорость растворения заметно увеличиваются (рис.3). При концентрации Na_2SO_4 равной 0,25н. выход по току растворения цинка составляет 62%, а скорость растворения 231,5

$\text{г/м}^2\cdot\text{час}$, а при концентрации Na_2SO_4 -2н., соответственно 90% - 332,75 $\text{г/м}^2\cdot\text{час}$.

Повышение выхода по току растворения цинка по-видимому обусловлено увеличением концентрации сульфат ионов, являющихся донором кислорода.

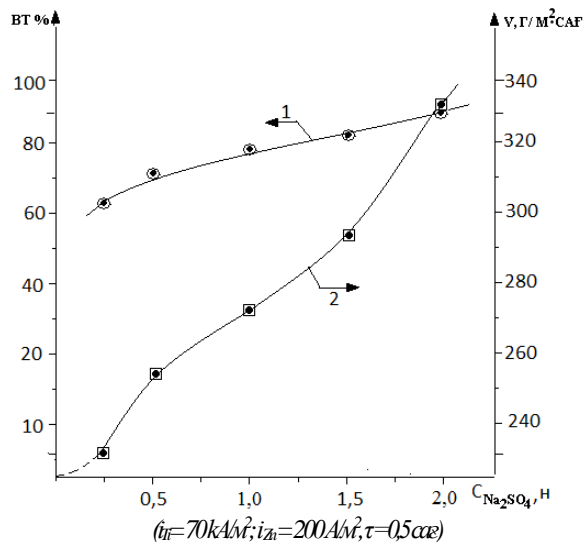


Рисунок-3. Влияние концентрации сульфата натрия на ВТ (1) и скорость растворения (2) цинка при поляризации переменным током

Как видно из рисунка 4, с увеличением продолжительности электролиза от 0,25 ч до 2,0 ч ВТ незначительно падает и при 0,25ч. величина выхода по току составляет 94,89%, а при 1,5ч. - 90%.

задаваемой температуры. Как видно из рисунка 5, с увеличением температуры раствора от 20⁰С до 80⁰С выход по току и скорость расворения падает, при 20⁰С ВТ - 90% а при 80⁰С - 70%, а скорость растворения, соответственно 332,75 $\text{г/м}^2\cdot\text{час}$ и 258,875 $\text{г/м}^2\cdot\text{час}$. Уменьшение выхода по току растворения цинка с увеличением температуры раствора, по видимому, связано снижением перенапряжения выделения водорода.

При изучении влияния температуры на выход по току использовали электролизер, снабженный обратным холодильником и позволяющий использовать термостат для поддержания

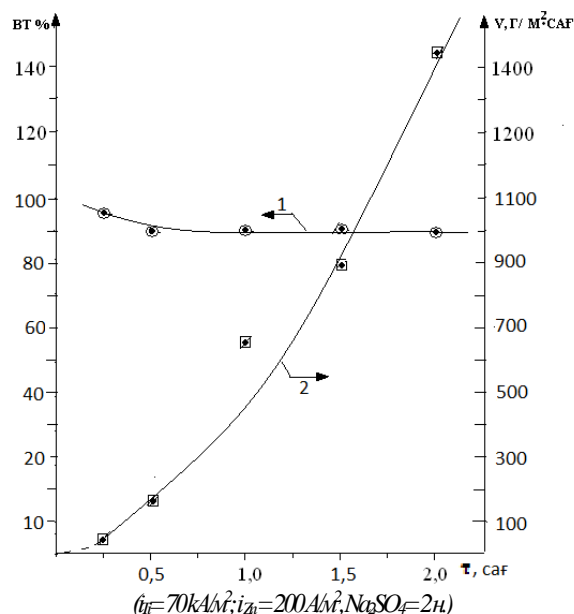


Рисунок-4. Влияние продолжительности электролиза на ВТ (1) и скорость растворения цинка (2) при поляризации переменным током

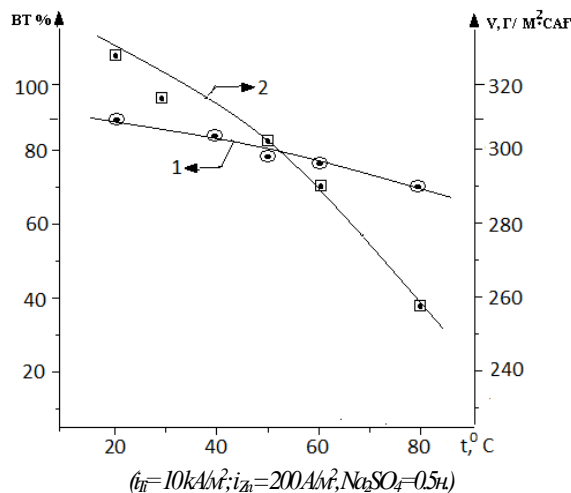


Рисунок-5. Влияние температуры электролита на ВТ растворения цинка (1), скорость реакции (2) при поляризации переменным током

Заключение

Таким образом, впервые исследовано электрохимическое растворение цинка при поляризации переменным током в растворе сульфата натрия. Показано, что под действием переменного тока цинк растворяется с образованием гидроксида и оксида цинка. Максимальный выход по току растворения цинка с образованием гидроксида цинка составляет 94%.

Литература:

1. Korobochkin, B., Production of zinc oxide electrolysis with alternating current, Dep. in VINITI 08.12.94. Number 2849-V94.
2. Фиошин М. Я. Успехи в области электросинтеза неорганических соединений. - М.: Химия, 1974. - 216 с.
3. Фиошин М. Я., Смирнова М. Г. Электросинтез окислителей и восстановителей. - Л.: Химия, 1981. - 212 с.
4. Шульгин Л.П. Перенапряжение электродных реакций в растворах при прохождении симметричного переменного тока // Журн. физической химии.- 1979.- Т.53, № 8.- С.2048-2052.
5. Keramik-kleber klebt bis 1650 °C // Industrie.- Anz. - 2000. - Productreport. - № 2.-P. 145.

6. Chen G. The preparation and the application of gaseous sensitive device of ZnO // Acta Sei. Natur. Univ. Norm. Hunanensis. - 1996. - 19, № 1. - P. 40-44.

7. Заявка 19942895 Германия, МПК В ОI J 23/80, С 07 С 29/136. Katalysator und Verfahren zur hydrierung von Carbonylverbindungen / S. Huber, M. J. Sprague, B. Breitscheidel, J. Wultt-Doring, M. Hesse, R. Pinkos, S. Taing, O. Kimberger (Германия); BASF AG (Германия). Оpubл. 15.03.01.

8. Баяшов А.Б. Электрохимические процессы при поляризации нестационарными токами // Известия НАН РК. Серия химии и технологии. - 2011. № 2. С. 3-23.

9. Баяшов А. Электрохимические процессы при поляризации промышленным переменным током. Материалы Международной научно-практической конференции «Современное состояние и перспективы развития науки, образования в Центральном Казахстане», Караганда, 2008, с.209-214

10. Баяшов А. Применение новых электрохимических методов в решении проблем металлургии, химии и экологии. Труды Международной школы-семинара «Проблемы электрохимии XXI век» Алматы, 2007, с.37-47.

#6(58), 2020 część 3

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe
(Ukraina, Kijów)

Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce. W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

#6(58), 2020 part 3

East European Scientific Journal
(Ukraine, Kiev)

The journal is registered and published in Poland. The journal is registered and published in Poland. Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in **English, German, Polish and Russian.**

Articles are accepted till the 30th day of each month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

**Dawid Kowalik (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Peter Clarkwood(University College
London)**

**Igor Dzedzic (Polska Akademia
Nauk)**

**Alexander Klimek (Polska Akademia
Nauk)**

**Alexander Rogowski (Uniwersytet
Jagielloński)**

Kehan Schreiner(Hebrew University)

**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Anthony Maverick(Bar-Ilan
University)**

**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet
Warszawski)**

**Mateusz Marszałek (Uniwersytet
Jagielloński)**

**Szymon Matysiak (Polska Akademia
Nauk)**

**Michał Niewiadomski (Instytut
Stosunków Międzynarodowych)**

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

1000 kopii.

**Wydrukowano w Ukraina, Kijów,
Pobedy Avenu, 56/1, Biuro 115**

**Sp. z o.o."Grupa Konsultingowa
"Образование и наука"**

**Ukraina, Kijów, Pobedy Avenu, 56/1,
Biuro 115**

E-mail: info@eesa-journal.com,

<http://eesa-journal.com/>

**Reprezentacja czasopisma naukowego
w krajach afrykańskich.**

Republika Angoli.

ADAMSMAT_SU_LDA,

**Sede: Rio Longa_ prédio Z11 Quarteirão Z,
N*23, Município: BELAS, província: LUANDA**

E_mail: Adamsmat@mail.ru

Contribuinte n* 5417331007

Tel:+244-929527658

**Dawid Kowalik (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Peter Clarkwood(University College
London)**

**Igor Dzedzic (Polska Akademia
Nauk)**

**Alexander Klimek (Polska Akademia
Nauk)**

**Alexander Rogowski (Uniwersytet
Jagielloński)**

Kehan Schreiner(Hebrew University)

**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Anthony Maverick(Bar-Ilan
University)**

**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet
Warszawski)**

**Mateusz Marszałek (Uniwersytet
Jagielloński)**

**Szymon Matysiak (Polska Akademia
Nauk)**

**Michał Niewiadomski (Instytut
Stosunków Międzynarodowych)**

Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

**Printed in the Ukraine, Kiev, Pobedy
Avenue, 56/1, office 115**

**LLC "Consulting group
"Образование и наука"**

**Ukraine, Kiev, Pobedy Avenue, 56/1,
office 115**

E-mail: info@eesa-journal.com,

<http://eesa-journal.com/>

**Representation of a scientific journal in
African countries:**

Republic of Angola

ADAMSMAT_SU_LDA,

**Sede: Rio Longa_ prédio Z11 Quarteirão Z,
N*23, Município: BELAS, província: LUANDA**

E_mail: Adamsmat@mail.ru

Contribuinte n* 5417331007

Tel:+244-929527658