



#6 (46), 2019 część 2

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe

(Warszawa, Polska)

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 Michałak (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 (46), 2019 part 2

East European Scientific Journal

(Warsaw, Poland)

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 Michałak (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 «Aleje Jerozolimskie
85/21, 02-001 Warszawa, Polska»**

**Wschodnioeuropejskie Czasopismo
Naukowe**

**Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001
Warszawa, Polska**

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

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

**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 "Jerozolimskie 85/21, 02-
001 Warsaw, Poland»**

East European Scientific Journal

**Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Po-
land**

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Ochilova D.A., Komilova B.O.

VALUE OF THE PYRIDOXINE OF THE HYDROCHLORIDE AND COPPER IN PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS
(Literary review)4

Badyin I.

THE COMPLEX FUNCTIONAL RECOVERY OF THE PATIENTS SUFFERING BACK PAIN8

Дацюк О.І., Бондар Р.А., Титаренко Н.В., Костюченко А.В.

Вивчення впливу холіну альфосцерату на перебіг раннього післяопераційного періоду у
отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням
керованої гіпотонії11

Даниленко Г.М., Міхановська Н.Г., Сотнікова-Мелешкіна Ж.В., Голубнича Г. І.

Комплексний підхід щодо визначення психофізіологічної складової шкільної дезадаптації
у молодших школярів за різних систем освіти16

Каплун Д.В., Аветіков Д.С., Голованова І.А., Юнда А.М.

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРУЖНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СЛИЗОВИХ КЛАПТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ
КЛАПТЕВИХ ОПЕРАЦІЇ ПОРОЖНИНИ РОТА.23

Маркарян Д.С.

АССОЦИАЦИЯ АСТЕНОТЕРАТОЗООСПЕРМИИ У ОТЦОВ И ПСИХИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ У ПОТОМСТВА.
НЕОБХОДИМОСТЬ ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ МУЖЧИН С АСТЕНОТЕРАТОЗООСПЕРМИЯМИ ДО
ЗАЧАТИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПОТОМСТВА. ТРИ КЛИНИЧЕСКИХ
СЛУЧАЯ.33

Хохлачева Н.А., Михайлова О.Д., Вахрушев Я.М., Глазырина Н.Н.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С I СТАДИЕЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В ШКОЛЕ ЗДОРОВЬЯ37

Магеррамбейли И.Ш., Мирзоева В.С., Алиев М.Х., Гурбанова С.Ф.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПРИ ЧЕРЕПНО—
МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ42

Ника О.М.

ВЛИЯНИЕ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА СОСТОЯНИЕ VCL-2-ЗАВИСИМЫХ
АНТИАПОПТОТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ГИППОКАМПА КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ46

Кленовська С.В., Шнайдер С.А.

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У
ПАЦІЄНТІВ НА ФОНІ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ49

Топов І.Г., Шнайдер С.А., Макаренко О.А.

ДИНАМІКА ЗМІН БІОХІМІЧНИХ ТА БІОФІЗИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СТАНУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ДІТЕЙ ПІД
ВПЛИВОМ ВИСОКООЛІЄНОВОЇ СОНЯШНИКОВОЇ ОЛІЇ52

Ковач И.В., Алексеенко Н.В., Зелинский А.Л.

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С РАСЩЕЛИНАМИ ТВЕРДОГО И
МЯГКОГО НЕБА56

Босенко К. В.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ
ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ59

Носенко Е.Н., Юрченко С.В.

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА ФАКТОРІВ НЕЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ
НЕАТИПОВОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ63

Чайковська М.І., Мартинюк Л.П.

ТЕРАПІЯ ЛЕВОКАРНІТИНОМ У ПОЄДНАННІ З АМІНОКИСЛОТАМИ ТА ЗМІНИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК67

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Ochilova Dilorom Abdullayevna

Associate professor of department of pharmacology, normal and pathological physiology of the Bukhara state medical institute Bukhara. Republic of Uzbekistan

ORCID ID 0000-0003-0310-692X

Komilova Bakhmal Odilovna

Candidate of Biology, the assistant to department of pharmacology, normal and pathological physiology of the Bukhara state medical institute Bukhara. Republic of Uzbekistan

ORCID ID 0000-0001-5698-3139

VALUE OF THE PYRIDOXINE OF THE HYDROCHLORIDE AND COPPER IN PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS (Literary review)

Annotation: The article provides a literature review of the importance of pyridoxine hydrochloride and copper in the prevention of atherosclerosis. Vitamin B6 deficiency and absolute or relative copper deficiency are affected by a common metabolic event, namely the function of lysyl oxidase in connective tissue maturation, which may be relevant in the initial lesion of atherosclerosis. The use of pyridoxine hydrochloride and copper is highly effective in preventing atherosclerosis. Fixed combinations of copper and pyridoxine in diseases associated with atherosclerosis, and their prevention provide effective results.

Keywords: *atherosclerosis, prevention of atherosclerosis, pyridoxine hydrochloride, copper (Cu) as a necessary micronutrient*

Cardiovascular diseases of atherosclerotic genesis are the main cause of death in the world - (Bonow et al. 2002); The incidence of such diseases and mortality because of them increase at an urbanization and industrialization - (Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control 2011). Diseases of a cardiovascular system are the main reason for disability and mortality around the world - [O.S. Pavlova 2012], according to many experts, this problem will proceed within several decades. The researches INTERHEART showed that 70% of primary myocardial infarction are connected by a dislipidemiya.

B6 vitamin is essentially micronutrient and for it norms of consumption are established. The recommended daily consumption of a pyridoxine is two — 2.5 mg/days for men, 1.8 — 2 mg/days for women (the pregnant 2.3 mg/days feeding 2.5 mg/days). At violations of a diet, a stress, various diseases the need of an organism for a pyridoxine increases - [29]. In a body of the person about 80% of B6 vitamin contain in muscles, in a liver, a myocardium and kidneys. The pyridoxine improves use by an organism of no saturated fatty acids, well influences functions of nervous system, liver, blood formation and function CCC.

The deficiency of B6 vitamin meets at patients with the coronary heart disease (CHD) - [28] authentically more often. Formation of early atherosclerosis in an aorta of a rat was connected with a giperhomocysteine emia and decrease in the antioxidant activity caused by low concentration of B6 in Vivo vitamin - [N. Endo, 2007]. The deficiency of B6 vitamin and absolute or relative deficiency of copper are surprised the general metabolic event, namely function of a lysyloxidase when maturing connecting fabric that it can matter at initial damage of atherosclerosis - [L.M. Klevay, 1971]. The pyridoxine contributes to normalization of fibrillation due to elimination of violations of lipid structure;

decrease in a giperhomocysteine emiya and inflammation endothelia - [32]. Long reception of B6 in a dose of 4.6 mg/days is associated with reliable reduction of risk of development of SSZ for 33% - [29].

Treatment of patients with AG medicines of a pyridoxine allows reducing significantly systolic and diastolic arterial blood pressure, levels of adrenaline and noradrenaline in plasma of blood [30]. Treat the proved pharmacodynamics effects of a pyridoxine ant edematous and antihypertensive: reception of 5 mg/days of a pyridoxine during 4 weeks was followed by decrease HELL, increase in a diuresis, and loss of excess liquid, and decrease in a tone of a sympathetic part of the autonomic nervous system - [31]. Federal application of a pyridoxine in doses of five — 10 mg/days at all types of the obliterating diseases of vessels and their thromboses is recommended to operating instructions of medicines - [33]. In a large Danish research with participation of 10,601 healthy volunteers (average age of 56 years) influence of all known vitamin of B6, folate, a cobalamin, Riboflavin on levels of the general homocysteine, tsistationin, cysteine, methionine and creatinine was analyzed. Among vitamin of B6 pyridoxal phosphate of blood showed the strongest return correlation with the general homocysteine and tsistationiny: at increase in levels of pyridoxal phosphate the level of a homocysteine decreased - [34].

Impact of a pyridoxine on neutralization of a homocysteine and elimination of chronic inflammation (including endothelia) was repeatedly confirmed in clinic-epidemiological researches. In a cohort research from 1205 people at the age of 45 — 75 years levels of pyridoxal phosphate and C-jet protein (SRB) were measured in plasma. Statistically significant dose-dependent correlation between levels of pyridoxal phosphate and SRB is established.

Higher level of pyridoxal phosphate in plasma authentically corresponded to lower levels of glucose and glikirovanny hemoglobin - [35]. The research NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, the research review of health and food which is carried out by the Center of control of diseases of the USA) confirmed interrelation between low consumption of B6 vitamin and the pro-inflammatory status of patients - [36]. The pyridoxine and its derivatives pyridoxal and pyridoxamin are necessary for metabolism of carbohydrates, proteins and fats - [P.M.Abraham, 2010]. The pyridoxine takes part in maintenance sodium - potassium balance, and is necessary for synthesis of neurotransmitters of serotonin, a dopamine, nor-adrenaline and adrenaline. The pyridoxine plays an important role in regulation of synthesis and secretion of insulin. In a number of pilot and clinical trials the interrelation between security with V6, SD vitamin and MS was shown - [37].

It was noted that in a liver (which is depot of B6 vitamin) animals with model of diabetes had the same maintenance of a pyridoxine high, as well as in control - [38]. Pyridoxal phosphate, supporting secretion of insulin and reducing an oxidative stress, promoted protection of cells of islets of Langerhans - [39]. In clinical trials, the interrelation between risk of SD 2 types and decrease in level of a pyridoxine was confirmed [40]. Observations of groups of women with gestational diabetes in late pregnancy showed that reception of a pyridoxine (100 mg/days) even during rather short term (2 weeks) promoted statistically significant improvement of curve tolerance to glucose - [41, 42]. Effects of an excess homocysteine on HELL are caused probably by a vasoconstriction, dysfunction of kidneys and increase in a delay of sodium, increase in rigidity of walls of arteries owing to atherosclerotic changes. The Antihomocysteine therapy including folate and folate-synergists a pyridoxine (B6) and cyanocobalamin (B12) promotes decrease HELL - [43].

Dietary supplement is executed in the form of a tablet and contains a pyridoxine a hydrochloride (B6 vitamin), cyanocobalamin (B12 vitamin), and acid folate (B9 vitamin), allows to support the normal level of a homocysteine in blood, without causing at the same time side effects. Besides, possesses a wide preventive range concerning atherosclerosis and diseases associated with it - [1].

Copper it is known to mankind from antiquity. From antiquity did ware of copper. Still, in the countries of Central Asia, in a copper cauldron cook wedding pilaf. This metal did not lose the value and in modern science and including medicine. Do intrauterine spirals, some surgical instruments of copper - [5]. Copper is carried to ten metals which are called "life metals". This element is necessary for normal functioning of a human body on the one hand, but with another – is toxic at the increased concentration - [Chasova E.V., 2012]. Copper is a part of the enzymes having oxidation-reduction activity and participating in iron metabolism stimulates digestion of proteins and carbohydrates, is involved in processes of providing body tissues of the person by oxygen. Besides, this microcell is

a cofactor for a lysisoxidase and is necessary for intermolecular communication of collagen and elastin. Copper – the main component of a myelin cover, participates in formation of collagen, a skeleton mineralization, synthesis of erythrocytes, formation of pigments of skin. As clinical manifestations of a lack of copper of an organism, serve violations of formation and function of a cardiovascular system, a skeleton, and development of a dysplasia of connecting fabric - [9].

Copper content in a human body fluctuates (on 100 g of dry weight) from 5 mg in a liver up to 0.7 mg in bones, in body liquids - from 100 mkg (on 100 ml) in blood up to 10 mkg in cerebrospinal fluid. And all copper in the adult's organism about 100 mg. Copper is a part of a number of enzymes - tyrosine elements, cytochromoxidases, stimulates the haematogenic function of marrow. About 90% of the copper which is contained in plasma are a part of ceruloplasmin. In blood serum copper is in two fractions. The most part (92-96%) is strongly connected with proteins of serum of blood – connection with α -globulins (ceruloplasmin).

Small part of plasma copper is connected with albumin. Copper is necessary for processes of a formation of hemoglobin and cannot be replaced with any other element - [6]. The daily need for copper fluctuates from 0.9 to 3.0 mg/days. At the same time the physiological need for copper at adults makes 1.0 mg/days, children have from 0.5 to 1.0 mg/days. Sources of copper are chocolate, cocoa, a liver, nuts, sunflower seeds, mushrooms, mollusks, a salmon and spinach - [14]. Copper is the major element necessary for various functions. Change of level of copper is connected with numerous pathological states, including chronic ischemia, atherosclerosis and cancer. Therefore the copper homeostasis supported by a combination of two ions of copper (Cu () and Cu(2)), is crucial for health - [20].

In modern traditional medicine of copper, attribute many useful medicinal properties. Consider that at external application copper normalizes the general state, normalizes arterial blood pressure. Carrying copper bracelets, applying of copper plates, five-kopeck coins at a hypertension, presence of bruises are widely used, etc. – [I.D. Karomatov 2012]. Anti-inflammatory, immunomodulatory, antineoplastic, antimicrobial properties of cupriferous substances are revealed [A.I. Islamova, 2013]. Copper stimulates maturing of reticulosis and their transformation into erythrocytes, promotes transfer of iron in marrow and to its transformation into integrally connected form. One of private consequences of a lack of an organism of copper is iron utilization violation (ferritin) and the increase in concentration of iron following it in a liver. At the same time anemia develops and also synthesis of phosphatide is broken and the activity of a cytochromoxidase decreases - [11]. It is established that under the influence of a therapy by copper secretory function of a stomach is normalized, the inflammatory phenomena decrease, and destructive, erosive sites disappear - [13].

Besides, as relative or absolute shortcomings of copper promote a hypercholesterolemia, this only dietary component, perhaps, connects initial and subsequent stages of pathogenesis of atherosclerosis - [15].

Cu necessary micronutrient, but supernormal Cu potentially toxic. The important tendency to involve between 2 states of an oxidation defines the frequent presence as a factor in many fizylogichesky and psychologically of processes through Cu- contain enzymes, including mitochondrial products of energy, protection against an oxidative stress (through a superoxide dismutaza), and extracellular stability of a matrix (through an oxidase of a lizil). In a type of the fact that free, Cu Cu conveyors and chaperons of Cu. densely check potentially toxic, intracellular Cu. The latest data show that these transport systems of Cu play an important role in physiological reactions of cardiovascular cages, including growth of cages, migration, angiogenesis and restoration of wounds. In response to factors of growth, a citokina and a hypoxia their expression, subcellular localization and function are rigidly regulated. The transport systems of Cu and their regulators were also connected to various cardiovascular patofiziologiya as hypertension, inflammation, atherosclerosis, diabetes, a warm hypertrophy, and a cardiomyopathy. Deeper understanding of the central role of Cu conveyors and chaperons of Cu in the cellular alarm system and an expression of genes in cardiovascular biology gives the chance to identify new therapeutic targets for cardiovascular diseases - [16].

Though activation of cationic channels TRPV1 capsaitciny can reduce accumulation of lipids and formation of atherosclerotic defeats, clinical application of a capsaitciny was limited to its chronic toxicity. Compound of sulfide of copper (KS) of nanoparticles with targeting antibodies the act of TRPV1 as photothermic the alarm system TRPV1 switch in vascular of cages (VSMCs), using infrared light. At radiation, local temperature increase opens thermosensitive channels TRPV1 and causes inflow of Ca²⁺. Increase in intracellular Ca²⁺ activates an autophagy and interferes with formation of foamy cages in VSMCs processed by the oxidized lipoproteins of low density Together, it speaks about KC-TRPV1 can represent therapeutic means locally and temporarily weaken atherosclerosis - [17]. Oxidizing modification of LDL plays an important role in development of atherosclerosis. The lipoprotein of the high density (LPVP) provides protection against atherosclerosis, and antioxidant properties of a paraocsonaza 1 (PON1) as it was offered, promote this effect of LPVP. Copper of the ion-induced oxidation of LNP it was reduced to 48% to the cleaned Q192 of a paraocsonaza 1 on risk, but only 33% of equivalent activity of a paraocsonaza 1 on risk of R192. The isoenzyme of LPVP-PON1 Q192 caused 65% decrease while the isoenzyme of LPVP-PON1 R192 caused only 46% decrease in oxidation of LDL copper ions. These results reflect the fact that PON1 Q and PON1 R alloys can have various protective characteristics from oxidation of LDL - [18]. The theory briefly stated here, involving deficiency of Cu in an etiology and a pathophysiology of IBS explains more attributes of a disease, than any other theory. The most important is temporary communication between increase in the IBS level and decrease in maintenance of Cu in food from 1930th

years along with parallel increase in additives to pregnant women with Fe, the antagonist of Cu. There are more than eighty anatomic, chemical and physiological similarities between animals to deficiency of Cu and people with IBS. The few from these similarities were made by other dietary manipulations because giving cholesterol directs deficiency of Cu in animals - [19].

High level of copper and lower level of zinc can contribute to the development of atherosclerosis and its consequences as factors of a multifactorial disease. Further researches are necessary to draw a conclusion whether high concentration of copper and zinc in serum of blood can be risk factor of development of atherosclerosis - [21].

Oxidation is an important way in pathogenesis of the coronary heart disease (CHD) through oxidation of lipoproteins of the low density (LDL) and education of free radicals. Cu necessary micronutrient for enzymes, which catalyze reactions of an oxidation of LDL. Therefore, Cu assessment in an atherosclerotic disease is important - [22]. Cellular copper (Cu) plays an important role in angiogenesis and an extracellular matrix a remodeling; was shown that the increased Cu in vascular equal muscle cells is connected with atherosclerosis and hypertension in animal experiments - [23]. Copper and its main transport protein ceruloplasmin were offered for assistance to development of atherosclerosis. The most part of data arrives from pilot and model studies on animals. Copper and mortality were not at the same time estimated at the patients who transferred coronary angiography. The increased concentration of copper and ceruloplasmin it is independently connected with the increased risk of mortality from all reasons and from the cardiovascular reasons - [24].

Intracellular copper causes activation redox - sensitive factors of a transcription and strengthening of regulation of mediators of inflammation in the endothelium cages. Chelation of copper by means of TTM can weaken the activation endothelia induced by TNF α and, therefore, inhibit vascular inflammation and atherosclerosis - [25]. Etiology factors of atherosclerosis are activation the endothelia, which is characterized by, increase in regulation of molecules of cellular adhesion and pro-inflammatory chemokine and sitokin and the subsequent receipt of monocytes in arterial to intima. Redox-active ions of transitional metals, such as copper and iron, can play an important role in activation endothelia, stimulating redox - sensitive alarm ways of cages - [26]. It is established that serumal levels of zinc and copper below at patients with atherosclerosis is reliable, than in control group, but reliable differences in the serumal Cu and Zn levels between heavy atherosclerosis and slight atherosclerosis it is not revealed - [27].

The way of receiving complex compound of copper with a pyridoxine consists in implementation of electrolysis of ethyl solution of a pyridoxine with copper electrodes in the presence of lithium chloride at the density of current from 6 to 10 $\frac{1}{4}$ C/cm². Technical result - reduction of time of receiving complex compound of copper with a pyridoxine - [17].

Conclusion: It is possible to tell, application of a pyridoxine of a hydrochloride and copper has high efficiency in prevention of atherosclerosis. The fixed combinations of copper and a pyridoxine at the diseases connected with atherosclerosis, and their prevention provide effective results.

Literature.

1. Алтамышев А. Лекарственные богатства Киргизии Фрунзе, Кыргызстан 1976
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Назаренко А.Г., Калачева А.Г. Дефицит магния и пиридоксина как фактор риска развития ишемической болезни сердца Журнал. Кардиология, 2016.10.55-62
3. Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Алексеева О.Г. Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости: вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза- Эффективная фармакотерапия 2014, 3, 34-38
4. Зеленев В.И., Цокур М.Н., Шабанова И.В. Способ получения комплексного соединения меди с пиридоксином - Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Кубанский государственный университет" (ГОУ ВПО КубГУ), Номер патента: 2415860 Россия, 2011.
5. Исламова А.И., Мифтахова Р.Н., Абдрахманов А.С. Физиологическая роль меди и ее соединений - Инновационный потенциал молодежной науки - Материалы Всероссийской научной конференции 8 ноября 2013 г.-Уфа 2013, 115-118.
6. Кароматов И.Д. Простые лекарственные средства Бухара 2012
7. Кароматов И.Д. Медь и его значение в медицине Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина» 2017 №11
8. Мифтахова Р.Н., Исламова А.И., Абдрахманов А.С. Лечебные свойства меди и ее соединений - Инновационный потенциал молодежной науки - Материалы Всероссийской научной конференции 8 ноября 2013 г.-Уфа 2013, 176-179
9. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-8 //
10. Павлова О.С. Современные возможности эффективной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. Мед. новости. 2012; 1: 62-68.
11. Часова Э.В., В.В. Ивчук. Некоторые аспекты токсического воздействия тяжелых металлов на организм человека. Материалы II молодежной международной научно-практической конференции студентов, аспирантов, и молодых ученых «Наука XXI века: новый подход». – Санкт-Петербург, 28 сентября 2012 года. – С. 32-38
12. Persicov A.V., Brodsky B. Unstable molecules form stable tissues // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. № 3. P. 1101-1103.
13. Opsahl W., Zeronian H., Ellison M. et al. Role of copper in collagen cross-linking and its influence on

selected mechanical properties of chick bone and tendon // J. Nutr. 1982. Vol. 112. № 4. P. 708-716.

14. Endo N., Nishiyama K., Okabe M., Matsumoto M., Kanouchi H., Oka T. Vitamin B6 suppresses apoptosis of NM-1 bovine endothelial cells induced by homocysteine and copper. Biochim Biophys Acta. 2007 Apr;1770(4):571-577.
15. Klevay, L.M.Allen, Vitamin B6, copper, and atherosclerosis. The lancet 1977.
16. Fukai T., Ushio-Fukai M., Kaplan J.H. Copper transporters and copper chaperones: roles in cardiovascular physiology and disease - Am J. Physiol Cell Physiol. C186-C201. doi: 10.1152/ajpcell.00132.2018. 2018, Jun 6.
17. Gao W., Sun Y., Cai M., Zhao Y., Cao W., Liu Z., Cui G., Tang B. Copper sulfide nanoparticles as a photothermal switch for TRPV1 signaling to attenuate atherosclerosis - Nat. Commun. 2018, Jan 15, 9(1), 231. doi: 10.1038/s41467-017-02657-z.
18. Bayrak A., Bayrak T., Bodur E., Kılınç K., Demirpençe E. The effect of HDL-bound and free PON1 on copper-induced LDL oxidation-Chem Biol Interact. 2016,25,141-146. doi: 10.1016/j.cbi.2016.08.007.
19. Klevay L., M. IHD from copper deficiency: a unified theory- Nutr Res Rev. 2016, 29,172-179.
20. Seo Y., Cho Y., Huh Y., Park H. Copper Ion from Cu₂O Crystal Induces AMPK-Mediated Autophagy via Superoxide in Endothelial Cells-Mol Cells. 2016, 39, 195-203. doi: 10.14348/molcells.2016.2198.
21. Tasić N., Tasić D., Otašević P., Veselinović M., Jakovljević V., Djurić D., Radak D. Copper and zinc concentrations in atherosclerotic plaque and serum in relation to lipid metabolism in patients with carotid atherosclerosis- Vojnosanit Pregl. 2015,72,801-806.
22. Bagheri B., Akbari N., Tabiban S., Habibi V., Mokhberi V. Serum level of copper in patients with coronary artery disease. Niger Med J. 2015,56,39-42. doi: 10.4103/0300-1652.149169.
23. Zimnicka A., Tang H., Guo Q., Kuhr F., Oh M., Wan J., Chen J., Smith K., Fraidenburg D., Choudhury M., Levitan I., Machado R., Kaplan J., Yuan J. Upregulated copper transporters in hypoxia-induced pulmonary hypertension-PLoS One. 2014, 10, doi: 10.1371/journal.pone.0090544.
24. Grammer T., Kleber M., Silbernagel G., Pilz S., Scharnagl H., Lerchbaum E., Tomaschitz A., Koenig W., März W. Copper, ceruloplasmin, and long-term cardiovascular and total mortality (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study)- Free Radic Res. 2014, 48, 706-715. doi: 10.3109/10715762.2014.901510.
25. Wei H., Zhang W., Leboeuf R., Frei B. Copper induces--and copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits--endothelial activation in vitro-Redox Rep. 2014, 19, 40-48. doi: 10.1179/1351000213Y.0000000070.
26. Wei H., Zhang W., McMillen T., Leboeuf R., Frei B. Copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits vascular inflammation and atherosclerotic lesion devel-

opment in apolipoprotein E-deficient mice - Atherosclerosis. 2012, 223(2),306-313. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.013.

27. Islamoglu Y., Evliyaoglu O., Tekbas E., Cil H., Elbey M., Atilgan Z., Kaya H., Bilik Z., Akyuz A., Alan S. The relationship between serum levels of Zn and Cu and severity of coronary atherosclerosis- Biol Trace Elem Res. 2011, 144, 436-444. doi: 10.1007/s12011-011-9123-9.

28. Torshin I., Gromova O. Magnesium: fundamental studies and clinical practice. Nova Biomedical Publishers. NY, 2011.

29. Rimm E.B., Willett W.C., Hu F.B. et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. JAMA 1998;279(5):359-364.

30. van Dijk R.A., Rauwerda J.A., Steyn M. et al. Long-term homocysteine lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness: a 2-year, randomized, placebo-control Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21(12):2072-2079.

31. Komarov F.I., Novikov V.S., Onikienko B.A. Effect of vitamin B6 on diuresis in patients with marked circulatory disorders. Kardiologiya. 1964;4:53-55. PMID: 1417978140.

32. Martinez M., Cuskelly G.J., Williamson J. et al. Vitamin B-6 deficiency in rats reduces hepatic serine hydroxymethyltransferase and cystathionine beta-synthase activities and rates of in vivo protein turnover, homocysteine remethylation and transsulfuration. J Nutr 2000;130(5):1115-1123.

33. Ambrosch A., Dierkes J., Lobmann R. et al. Relation between homocysteinaemia and diabetic neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 2001;18(3):185-192.

34. Midttun O., Hustad S., Schneede J. et al. Plasma vitamin B-6 forms and their relation to transsulfuration metabolites in a large, population-based study. Am J Clin Nutr 2007;86(1):131-138.

35. Shen J., Lai C.Q., Mattei J. et al. Association of vitamin B-6 status with inflammation, oxidative stress, and chronic inflammatory conditions: the Boston Puerto Rican Health Study. Am J Clin Nutr 2010;91(2):337-342.

36. Morris M.S., Sakakeeny L., Jacques P.F. et al. Vitamin B-6 intake is inversely related to, and the requirement is affected by, inflammation status. J Nutr 2010;140(1):103-110.

37. Abraham P.M., Kuruvilla K.P., Mathew J., Malat A., Joy S., Paulose C.S. Alterations in hippocampal serotonergic and INSR function in streptozotocin induced diabetic rats exposed to stress: neuroprotective role of pyridoxine and Aegle marmelose. J. Biomed. Sci. 2010; 17:78.

38. Okada M., Shibuya M., Yamamoto E., Murakami Y. Effect of diabetes on vitamin B6 requirement in experimental animals. Diabetes Obes. Metab. 1999; 1(4):221-225.

39. Kiran S.G., Dorisetty R.K., Umrani M.R., Boindala S., Bhonde R.R., Chalsani M., Singh H., Venkatesan V. Pyridoxal 5' phosphate protects islets against streptozotocin-induced beta-cell dysfunction--in vitro and in vivo. Exp. Biol. Med (Maywood). 2011;236(4):456-465.

40. Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Meshcheriakova V.A., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaia O.A., Spirichev V.B., Shatniuk L.N. Vitamin supply in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Klin. Med. (Mosk). 1999;77(4):26-8 (in Russ.)

41. Spellacy W.N., Buhi W.C., Birk S.A. Vitamin B6 treatment of gestational diabetes mellitus: studies of blood glucose and plasma insulin. Am. J. Obstet. Gynecol. 1977;127(6):599-602.

42. Bennink H.J., Schreurs W.H. Improvement of oral glucose tolerance in gestational diabetes by pyridoxine. Br. Med. J. 1975;3(5974):13-15.

43. Stehouwer C.D., van Guldener C. Does homocysteine cause hypertension? Clin. Chem. Lab. Med. 2003;41(11):1408-1411.

Badyin I.

Institute of transport medicine, Odessa, Ukraine

THE COMPLEX FUNCTIONAL RECOVERY OF THE PATIENTS SUFFERING BACK PAIN

Pain accompanies many movement disorders. Especially often the pain occurs in the back. According to epidemiological research, almost 100% of people over 45 at least once experienced back pain [1]. This is one of the most frequent causes of temporary disability. Back pain can localize at different levels: occipital-atlanto-axial, cervicothoracic, thoracic, lumbosacral, and sacral coccyx. But most often the pain syndrome is localized in the lumbosacral region. Significant frequency lesions of the lumbosacral spine is associated with a number of features, among which constitutional factors, in particular, the structure of the vertebrae, ligaments and the spine in general, age-related intervertebral disc changes, physical activities and spine biomechanics [2, 3]

Currently available clinical neurophysiological and radiological data allow to consider spinal osteochondrosis as a degenerative-dystrophic process, combined with a compensatory reorganization of the spinal-motor segment, first of all, a disc, and aimed at adapting the functionality of the spinal column as a whole [5, 7]. It is believed that as a result of this adjustment increases the supporting capacity of the affected bone, i.e., orthopedic compensation arises. Osteochondrosis of the disc how a multifactorial process turns off defective spinal-motor segment from spinal biomechanics.

Various factors play a role in the development of osteochondrosis.

The first group of causes is congenital, or dysontogenetic: developmental anomalies of individual vertebrae and their joints, anomalies of articular tropism, underdevelopment of individual elements of the vertebra, disk, etc.

The second group of causes is acquired disorders; disc loss of elastic functions when overloading individual segments.

The third group of causes includes traumatic spinal lesions. In this regard, the most significant lesions of the discs, fractures of the extremities, true traumatic spondylosis, body fractures, etc.

The cost of treating back pain is three times the cost of treating cancer patients, with 28% of the population aged 20-69 suffering from periodic back pain and 84% suffering from a relatively long episode of back pain at least once during their life [2, 3, 5, 6, 8, 14].

Indicators of prevalence of vertebroneurological pathology tend to increase, especially in cases of dorsalgias at young age, frequent complications of the process, increase in the number of days of disability due to the disease [7, 15]

Up to modern methods of treatment aimed at functional recovery in patients with pathology of the spine include both conservative and operative. More than 97% of patients are currently being treated conservatively and only about 3% of them need surgical interventions [2, 9, 17]. The frequency of postoperative pain syndrome among operated patients is 25-30%, and 7-8% of them require repeated interventions [9]. Among the conservative methods of treating lumbar osteochondrosis, there are known methods for the local administration of drugs, as well as non-medicated efferent therapy, which affects the whole body as a whole [2, 5, 11]. Recently, the introduction of plasma-enriched platelets (PZT) has become more popular both paravertebrally and intradiskously [18, 20], but the available information on the appropriateness of this approach is highly controversial.

The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of plasma-enriched platelet-derived plasma for functional recovery in patients with vertebro neurologic pathology.

Material and methods. The study was carried out at the clinical department of the DZ "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Research of the Ministry of Health of Ukraine" during 2016-2018. 85 patients with manifestations of common spinal osteochondrosis with a predominant lesion of the cervical and lumbar-sacral department were examined. All patients were examined in accordance with the standards of the Ministry of Health of Ukraine, in particular general-clinical studies were performed, a general neurological examination was performed, a general blood test, a general urine test, a computer tomography (CT) on a Siemens Somatom apparatus (Germany), a cervical and lumbar radiograph Spine departments on the GE Discovery XR656 (USA). In order to confirm the presence of hemodynamic disorders in the posterior cerebral, internal carotid and vertebral arteries, transcranial doppler sonography (TSCDG) of the vessels of

the head and neck was performed (MSLCU28Z, China).

Depending on age, duration of the chronic process, level of immobilization, decrease in the volume of active motions in the cervical and lumbar spine, the duration of treatment in each particular patient was individual.

In the 2nd group, in the younger patients (age 20 - 45 years) (n = 29), a single injection of PRP was performed. Patients aged 45 years (n = 56) were reintroduced by an interval of 7-10 days between the procedures.

The average duration of treatment for patients receiving local platelet-rich plasma therapy was from 3 to 5 days before the onset of pain relief, at the time of a sustained remission, 9 to 11 days. During the entire course of treatment in patients receiving local PRP therapy, there were no adverse reactions, intolerance to the therapies used, patients did not need to adjust or change the treatment regimen.

Platelets rich in platelets were obtained as follows. Patients were taken with a total of 10 ml of venous blood in a volume of 10 ml from a cubital vein, centrifuged with subsequent plasma expansion of platelets enriched, added 0.04 ml of 10% CaCl₂ solution to form a gel-shaped clot-plasmonagel. Preparation of PRP was carried out within 2 hours after taking blood. Injection method, intramuscularly, paravertebrally in soft tissue near the degenerative-degenerative defeat of intervertebral discs or in the trigger zones, patients were administered up to 2.5 ml of PRP [18].

For the quantitative assessment of pain in the group with lumbar OX (POSH), the visual analog scale (WAS) [10] was used.

The dynamics of volume in the shoulder joint was estimated using a goniometer [19].

Statistical processing was carried out using the methods of dispersion analysis using the software Statistica 10.0 (Dell StatSoft Inc., USA) [1].

Research results

In all patients, with palpation of paravertebral dots and spinal processes of vertebral bodies, sharp pain was observed. Also, there was pain in the points of Erba, Vala and Hara. Positive symptoms of stretch marks were noted in 83 (97,6%) patients.

In all patients, the volume of active movements in the neck and lower back was reduced. In general tests of blood and urine there were no significant changes indicating the presence of general signs of inflammation.

Patients in the first and second groups on radiographs and CT scans showed a decrease in vertebrate bodies, a decrease in the height of intervertebral spaces, signs of spondylarthrosis, scoliosis, OX with the presence of intervertebral hernias and circular protrusions.

According to TCDDS, an increase in the pulsation index, one-sided or bilateral vasospasm in the arteries of the brain, one-or two-way reduction of hemodynamic parameters in arteries of large caliber was observed.

The baseline severity of pain according to the YES in patients before the onset of treatment was within the

values of 6.3 ± 0.4 points and 6.1 ± 0.8 points in the main and control groups of patients, respectively ($p > 0.05$). In the group of patients treated with NSAIDs, after 3 days of follow-up, pain reduction was 1.2 ± 0.2 points on the VAS scale, while in the group on the use of PRP-therapy, the intensity of pain decreased by 0.6 ± 0.1 points compared with the baseline level.

After 2 weeks, treatment in both groups was found to be significantly higher in comparison with the baseline pain reduction in the WAS scale in the 2nd group by 2.1 ± 0.2 points ($p < 0.05$), and in the 1st group - by 1.6 ± 0.2 points ($p < 0.05$). The 3-month follow-up period has shown that the use of ZTE therapy has reduced the pain in the VAS scale to 2.0 ± 0.2 points, which was an average of 4 points lower than baseline ($p < 0.05$). Treatment of NSAIDs was accompanied by a significant decrease in pain for VAS by 2.0 ± 0.2 points compared to baseline values ($p < 0.05$). Comparing the dynamics of pain in VAS after 3 months of treatment revealed a statistically significant difference of 2.2 ± 0.2 points ($p < 0.05$) between PRP therapy and NSAIDs.

In the study of the Schober test, the data obtained by us showed that at the initial stage of the study (3 days after the start of treatment), the study rate increased in both groups with a slight excess in patients receiving PRP therapy, but without statistical certainty.

Pharmacological effect when receiving NSAIDs was accompanied by anti-inflammatory, anti-edema reaction in the tissues of the intervertebral disc and contributed to the improvement of spinal mobility. However, after 2 weeks of treatment, the mobility rate increased by almost 2-fold in the group of patients with PRP-therapy, while in the group receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs, this indicator increased by 1.6 times. Thus, the biological effects of thrombocyte concentrate growth factors are manifested both in the repression of the inflammatory reaction and in the formation of compensatory and adaptive mechanisms of cell-tissue interactions such as proliferation and differentiation of fibroblasts, chondroblasts, endothelial cells that may be involved in the repair of damaged tissue of the intervertebral disc.

After 3 months of treatment, both groups showed positive dynamics. In the group of patients taking NSAID there was a decrease in spinal mobility of 18.3% compared with the previous (2 weeks) study period ($p \geq 0.05$). This fact can be explained by the activation of the inflammatory response with the alteration and exudative components. That is, the use of NSAIDs aimed at inhibition of cyclooxygenase, which blocks the synthesis of inflammatory mediators, does not provide long-term protection and, most importantly, does not contribute to the restoration and regeneration of damaged tissues.

Clinical efficacy of PRP therapy after 3 months of observation was expressed in a significant increase in the spine mobility index by 204% compared with baseline values ($p < 0.05$) of this group and by 145.2% ($p < 0.05$) compared with the group treated with NSAIDs. The introduction of thromboconcentrate contributed to the mobility of the spine as a result of restoring the elasticity and elasticity of the tissues of the intervertebral

discs involved in the depreciation. The steady clinical effect of PRP-therapy was demonstrated by the restoration of the spinal mobility index to virtually normal values.

Conclusions: The obtained data illustrate the improvement of the indicators of functional tests of the spine against the background of anti-inflammatory therapy, and in the group of patients receiving PRP-therapy demonstrated a more stable positive dynamics.

Література:

1. Боровиков В.П. Statistica – Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В.П. Боровиков, И.П. Боровиков – М.: Информац. – издат. дом “Филинь”. – 1998. – С. 608
2. Вакуленко, Л. А. Остеохондроз: возможности аддитивного биорегуляционного подхода [Текст] / Л. А. Вакуленко // Міжнародний неврологічний журнал. - 2015. - № 6. - С. 107-111
3. Кобзева М.Ф. Опыт лечения неврологических синдромов шейного остеохондроза / Кобзева М.Ф. // Научный альманах. 2015. № 10-3 (12). С. 334-336.
4. Кулуа Т.К. Боль в шейно-плечевой области: диагностика и лечение / Кулуа Т.К. // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2016. № 2. С. 21-23.
5. Томчук А.Г. Реабилитационная терапия при неврологических синдромах поясничного остеохондроза / Томчук А.Г., Богданов А.Н. // Инновации в науке. 2015. № 41. С. 171-175.
6. Цервикокраниалгия при миофасциальном синдроме ременных мышц головы и шеи. Патогенетические и топико-диагностические особенности триггерных точек / Бобунов Д.Н., Комиссаров Д.А., Щербаков Л.В., Кочук М.Н., Попова Д.Б., Попов А.Б., Смагин Д.И. // Sciences of Europe. 2017. № 11-2 (11). С. 50-54.
7. Чебыкин А.В. Экспертные вопросы в медицинской реабилитации вертебрологических пациентов / Чебыкин А.В., Минасов Т.Б., Назаров А.Ф. // Здоровье семьи - 21 век. 2016. № 1 (1). С. 104-121.
8. Юрик О. Є. Нетипові неврологічні прояви остеохондрозу хребта / О. Є. Юрик // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. - 2015. - Вип. 24(2). - С. 302-310
9. Baber Z, Erdek MA. Failed back surgery syndrome: current perspectives. J Pain Res. 2016 Nov 7;9:979-987.
10. Behrend CJ, Schönbach EM, Vaccaro AR, Coyne E, Prasarn ML, Rehtine GR. Maximum pain on visual analog scales in spinal disorders. Spine J. 2017 Aug;17(8):1061-1065
11. Chenot JF, Greitemann B, Kladny B, Petzke F, Pfingsten M, Schorr SG. Non-Specific Low Back Pain. Dtsch Arztebl Int. 2017 Dec 25;114(51-52):883-890.
12. DePalma MJ, Ketchum JM, Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? Pain Med. 2011 Feb;12(2):224-33
13. Gimigliano F, Negrini S. The World Health Organization "Rehabilitation 2030: a call for action". Eur J Phys Rehabil Med. 2017 Apr;53(2):155-168

14. Golob AL, Wipf JE. Low back pain. Med Clin North Am. 2014 May;98(3):405-28.
15. Katz JN. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences. J Bone Joint Surg Am. 2006 Apr;88 Suppl 2:21-4
16. Navani A, Li G, Chrystal J. Platelet Rich Plasma in Musculoskeletal Pathology: A Necessary Rescue or a Lost Cause? Pain Physician. 2017 Mar;20(3):E345-E356.
17. Parker SL, Mendenhall SK, Godil SS, Sivasubramanian P, Cahill K, Ziewacz J, McGirt MJ. Incidence of Low Back Pain After Lumbar Discectomy for Herniated Disc and Its Effect on Patient-reported Outcomes. Clin Orthop Relat Res. 2015 Jun;473(6):1988-99.
18. Shuhtin V. V., Leszczynskiy M. V., Badyin I. Y. Comparison of the effectiveness of nsaid monotherapy and combination therapy with platelet-rich plasma in patients with osteochondrosis of the cervical spine. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(10):269-274.
19. Tsang SM, Szeto GP, Lee RY. Normal kinematics of the neck: the interplay between the cervical and thoracic spines. Man Ther. 2013 Oct;18(5):431-7
20. Tuakli-Wosornu YA, Terry A, Boachie-Adjei K, Harrison JR, Gribbin CK, LaSalle EE, Nguyen JT, Solomon JL, Lutz GE. Lumbar Intradiskal Platelet-Rich Plasma (PRP) Injections: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study. PM R. 2016 Jan;8(1):1-10
21. Vanti C, Conti C, Faresin F, Ferrari S, Piccarreta R. The Relationship Between Clinical Instability and Endurance Tests, Pain, and Disability in Nonspecific Low Back Pain. J Manipulative Physiol Ther. 2016 Jun;39(5):359-68.
22. Wu PI, Diaz R, Borg-Stein J. Platelet-Rich Plasma. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2016 Nov;27(4):825-853.

Datsiuk O.I.

*MD, Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine,
Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

Bondar R.A.

*MD, Post-graduate Student of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine,
Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

Titarenko N.V.

*MD, PhD, Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine,
Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

Kostiuchenko A.V.

*MD, PhD, Clinical Associate Professor of Neurology,
Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

STUDY OF CHOLINE ALPHOSPHERATE IMPACT ON THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN OTOLARYNGOLOGICPATIENTS AFTER GENERAL ANESTHESIAUSING CONTROLLED HYPOTENSION

Дацюк О.І.

*доктор медичних наук,
професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів
Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова,
Вінниця, Україна*

Бондар Р.А.

*аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів
Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова,
Вінниця, Україна*

Титаренко Н.В.

*к.мед.н., асистент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів
Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова,
Вінниця, Україна*

Костюченко А.В.

*к.мед.н., доцент кафедри нервових хвороб
Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова,
Вінниця, Україна*

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТУ НА ПЕРЕБІГ РАННЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ОТОЛАРИНГОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПІСЛЯ ЗАГАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ КЕРОВАНОЇ ГІПОТОНІЇ

Summary. Introduction. Despite a large number of studies devoted to the problem of postoperative cognitive dysfunctions that occur in patients after general anesthesia, the question of the pathogenetically based choice of methods for correction of cognitive dysfunctions in the perioperative period remains a controversial issue.

Purpose of the study is to investigate the effectiveness of prophylaxis of postoperative cognitive dysfunctions with a help of the neuroprotective drug choline alfoscerate.

Materials and methods. A prospective study was conducted on 76 (38,0±14,85yearsold) otolaryngologic patients undergoing surgical intervention under general anesthesia using controlled hypotension. The study included 32 patients in the study group (choline Alfoscerate group) and 44 patients in the control group. We compared the wake-up time and time before extubation of patients between groups, as well as we made the testing of cognitive functions (Pieron-Ruzer test, proofreading test, Luriy test).

Results and conclusions. The use of neuroprotector cholin alfoscerate reduces 1.8 times the wake-up time and time to extubation of patients, increases the postoperative levels of concentration and performance of the attention (according to the results of the Pierron-Ruzer test and proof-reading test), as well as the amount of short-term memory in comparison with preoperative levels, and in comparison with postoperative levels of the control group ($p < 0,05$).

Анотація. Показано, що загальна анестезія в поєднанні з медикаментозною гіпотензією сприяє розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції, що проявлялась зниженням концентрації та продуктивності уваги (за результатами тесту Пієрона-Рузера та коректурної проби), а також темпів та обсягу короткострокової пам'яті, зокрема із зменшенням показника тесту Лурія в ранньому післяопераційному періоді ($p=0,001$).

Застосування нейропротектора холіну альфосцерату сприяє скороченню в 1,8 разів часу пробудження і часу до екстубації пацієнтів, а також супроводжується достовірним збільшенням післяопераційних оцінок концентрації та продуктивності уваги, обсягу короткострокової пам'яті в порівнянні як із доопераційними показниками, так і з післяопераційними показниками групи контролю ($p < 0,05$).

Keywords: *general anesthesia, controlled hypotension, postoperative cognitive dysfunction, choline alfosphosphate.*

Ключові слова: *загальна анестезія, керована гіпотензія, післяопераційна когнітивна дисфункція, холіну альфосцерат.*

Післяопераційні когнітивні дисфункції (ПОКД) є однією з актуальних проблем сучасної системи охорони здоров'я. ПОКД – це когнітивний розлад, який розвивається в ранньому і зберігається в пізньому післяопераційному періоді, клінічно проявляється у вигляді порушень пам'яті, труднощів концентрації уваги і порушень інших вищих функцій кори головного мозку (мислення, мова і т.п.) [1-3]. ПОКД досить часто виникають після оперативних втручань і проявляються зниженням уваги, погіршенням пам'яті, підвищенням розумової втомлюваності тощо. Частота виникнення ПОКД за даними різних авторів знаходиться у межах від 7 до 83 % в залежності від виду хірургічного втручання.

На теперішній час при отоларингологічних втручаннях в умовах загальної анестезії широко використовується метод керованої гіпотензії, котрий був запропонований Harvey Cushing у 1917 році. Більшістю авторів керована гіпотензія визначена, як зниження систолічного артеріального тиску (АТ) до 80-90 мм рт. ст., а середнього АТ до 50-65 мм рт. ст. в здорових соматично пацієнтів. Фармакологічна блокада судинного тонуусу у хворого в поєднанні з його максимально високим положенням головного кінця на операційному столі, дає можливість істотно зменшити кровоточивість тканин в оперативній отоларингології. Але разом з тим, перераховані фактори спричиняють явище так званої «постуральної ішемії» головного мозку пацієнта.

Водночас, достеменно відомо, що застосування керованої гіпотензії під час проведення за-

гальної анестезії призводить до ішемії і гіпоксії головного мозку, що негативним чином відображається на його діяльності і веде до виникнення різного роду порушень, в т.ч. ПОКД[1-5]. Приблизно у третини пацієнтів, яким проводилась загальна анестезія з використанням керованої гіпотензії, відмічаються когнітивні порушення у вигляді зниження пам'яті, важкості концентрації уваги, швидкої втомлюваності. Такого роду дисфункції переважно тривають від 3 до 7 днів.

Стандартними методами діагностики ПОКД є тестування за шкалою SF-36, шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE), проведення тесту Лурія, тесту коректурна проба [2, 9].

Варто зазначити, що наявність ПОКД в ранньому післяопераційному періоді є фактором ризику виникнення стійких ПОКД, які в ряді випадків можуть тривати до кількох місяців і більше, що призводить до погіршення якості життя пацієнтів. Тому важливим кроком є рання корекція таких порушень, яка одночасно буде виступати в якості профілактики стійких ПОКД[7-8].

В зв'язку з цим, на сьогоднішній день, особливої важливості набуває застосування ефективних засобів, що потенційно спроможні запобігати та коригувати біохімічні порушення, котрі мають особливе значення серед патогенних факторів під час застосування керованої гіпотензії. Одним із перспективних шляхів вирішення цієї проблеми може бути використання препарату холіну альфосцерату, що є носієм холіну і попереднім агентом фосфатидилхоліну. Холіну альфосцерат позитивно впливає на функції пам'яті та пізнавальні здібності, а також

на показники емоційного стану і поведінки, погіршення яких було спричинене розвитком ПОКД[6].

Метою даної роботи було проаналізувати ефективність та результати застосування препарату холіну альфосцерату у якості профілактичного засобу ПОКД у отоларингологічних пацієнтів, яким проводились оперативні втручання під загальною анестезією з використанням керованої гіпотензії.

Матеріали та методи. На базі отоларингологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова проведено проспективне контрольоване дослідження, в якому взяли участь 76 (47 чоловіків, 29 жінок) отоларингологічних пацієнтів, яким були проведені оперативні втручання під загальною анестезією з використанням керованої гіпотензії. Вік хворих був від 18 до 72 років (в середньому – $38,0 \pm 14,85$ років). Критеріями включення пацієнтів в дослідження були: вік більше 18 років; заплановане отоларингологічне оперативне втручання під загальною анестезією тривалістю більше 1 години із застосуванням керованої гіпотензії; анестезіологічний ризик за ASA – II / III; відсутність у пацієнтів супутніх вад слуху та зору; згода хворого на участь у дослідженні.

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були наступні: вік менше 18 років; вагітність, анестезіологічний ризик за ASA – I та IV/ V; супутня патологія в стадії декомпенсації (серцево-судинна, печінкова та ниркова недостатність); захворювання нервової системи (деменції різного генезу-вихідна оцінка за шкалою MMSE – менше 23 балів, хронічне порушення мозкового кровообігу і т.п.); психічні захворювання; неповне заповнення анкети; постійний прийом психотропних препаратів; відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Пацієнти були розподілені на 2 групи: I (контрольна) група – 44 пацієнти без призначення препарату холіну альфосцерату, II (основна) група – 32 пацієнта, яким призначали препарат холіну альфосцерату у дозі 1000мг внутрішньовенно на початку накладання швів на шкіру та при завершенні введення будь-яких анестетиків.

Отоларингологічні оперативні втручання проводилися з приводу викривлення перетинки носа та хронічного гіпертрофічного/вазомоторного риніту, гострого пансинуситу/гемісинуситу, хронічного поліпозного пансинуситу, хронічного декомпенсованого тонзиліту, гострого гнійного середнього отиту, ускладненого мастоїдитом, хронічного мезотимпаніту, хронічного епітимпаніту, сторонніх тіл та остеом приносових порожнин.

В програму обстеження пацієнтів було включено тестування для визначення стану вищої нервової діяльності, котре проводили за день до операції, після отримання інформованої згоди пацієнтів. Для цього використовували батарею нейрофізіологічних тестів, а саме тест П'єрона-Рузера для вивчення рівня концентрації уваги (оцінювали як різницю між кількістю правильно оброблених за 60 секунд геометричних фігур та

кількістю помилок або пропущених фігур), коректурну пробу для дослідження продуктивності уваги, тест Лурія для оцінки стану пам'яті. Повторну оцінку когнітивних функцій здійснювали на 3-й день після операції.

Всі оперативні втручання були проведені під інгальційним ендотрахеальним севофлюрановим наркозом, з фентанілом, в умовах тотальної міорелаксії. Ввідний наркоз проводився пропофолом по розрахованим індивідуально для хворих доз. Згідно з даними наркозних карт прооперованих пацієнтів для анестезіологічної допомоги використовувалися однакові препарати для анестезії.

Для досягнення керованої артеріальної гіпотензії під час операції використовували інфузійний розчин 10 мл 0,5% розчину урапідилу «50 мг» на 10 мл 0,9% розчину натрію хлориду шляхом внутрішньовенної безперервної інфузії інфузоматом. Введення урапідилу починали після інтубації трахеї та переведення хворого на ШВЛ, з початком оперативного втручання. Швидкість інфузії коригували в залежності від артеріального тиску хворого. Але величина керованої нами артеріальної гіпотензії в будь-якому випадку не перевищувала 25% від належного для кожного конкретного хворого. Належний АТ для кожного хворого визначався анамнестично та шляхом контрольних вимірів АТ в доопераційному періоді за 1-3 дні до операції.

Час пробудження пацієнтів визначали, як час від припинення інгальції севофлюрана (з переходом на інгальцію кисню) до першого продуктивного контакту з пацієнтом (виконання елементарних команд, наприклад відкривання очей). Час екстубації визначали, як час від припинення інгальції севофлюрана до екстубації пацієнта при адекватному самостійному диханні.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася у статистичному пакеті «SPSS 20» (SPSS Inc.) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Кількісні параметри представлені у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення $\pm$ середнє квадратичне відхилення). Після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл параметричні дані порівнювали за допомогою двобічного t-критерію Стюдента для 2-х незалежних вибірок, а при розподілі даних, що суперечать закону нормального розподілу, застосовували U-критерій Манна – Уїтні для 2-х груп незалежних сукупностей. Порівняння зв'язаних вибірок проводили за допомогою критерія Стюдента.

Статистично значущими вважалися відмінності при $p < 0,05$ (95%-й рівень значущості).

Результати та обговорення. Окремі характеристики груп, котрі представлені в таблиці 1, свідчать про те, що групи порівняння були співставимі між собою за середнім віком, рівнем систолічного АТ до операції ($p > 0,05$; t-критерій Стюдента), статтю, ступенем операційного ризику ($p > 0,05$; критерій χ^2) та відповідали критеріям включення в дослідження.

Деякі характеристики досліджуваних груп

Показник	Група №1 (n=33)	Група №2 (n=32)
Вік (M±σ) – роки	38,3±15,51	37,59±14,12
Стать – n (%)		
Чоловіки	27(61,4%)	20 (62,5%)
Жінки	17 (38,6%)	12 (37,5%)
Анестезіологічний ризи за ASA		
II	35 (79,5%)	21 (65,6%)
III	9 (20,5%)	11 (34,4%)
Рівень АТ систолічного до операції (M±σ) – мм рт. ст.	131,82±12,81	127,97±14,69
Тест П'єрона-Рузера	74,07±20,59	77,66±12,73
Коректурна проба	14,91±2,19	15,53±2,81
Тест Лурія	6,95±1,14	7,2±0,68
Тривалість оперативного втручання (M±σ) – хв.	81,36±26,88	81,88±25,99
Тривалість анестезії (M±σ) – хв.	86,36±26,88	86,88±25,99
Тривалість керованої медикаментозної гіпотензії (M±σ) – хв.	76,07±26,23	75,88±25,99

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

Як видно з таблиці 1, за результатами оцінки когнітивних функцій перед операцією середня оцінка концентрації уваги за тестом П'єрона-Рузера у групі №1 становила 74,07±20,59, у групі №2 – 77,66±12,73, продуктивності уваги (коректурна проба) – 14,91±2,19 та 15,53±2,81, за тестом Лурія середній показник складав відповідно 6,95±1,14 та 7,2±0,68, що свідчить про статистично достовірну однорідність груп (p>0,05; t-критерій Стюдента).

Після проведення статистичного аналізу за тривалістю оперативного втручання, достовірних статистичних відмінностей у двох групах виявлено не було (p=0,93), як і за тривалістю самої загальної анестезії та керованої медикаментозної гіпотензії (p=0,93 та p=0,98). Так, при оцінці тривалості отоларингологічних оперативних втручань середній показник у групі №1 склав 81,36±26,88 хв., у групі №2 – 81,88±25,99 хв.; тривалості анестезії – 86,36±26,88 та 86,88±25,99 хв. відповідно; керованої медикаментозної гіпотензії – 76,07±26,23 та 75,88±25,99 хв. (Див. табл. 1).

З метою виключення відмінностей між групами за глибиною анестезії та рівнем медикаментозної гіпотензії, які спричиняють ПОКД, нами

проаналізовані показники BIS-моніторингу та систолічного АТ в досліджуваних групах. Було встановлено, що результати BIS-моніторингу під час оперативного втручання були в допустимих межах (від 40 до 60), зниження цього показника менше від 40 не відмічалось ні в групі №1, ні в групі №2, а достовірної різниці щодо середніх значень показника BIS до оперативного втручання та на етапах оперативного втручання була відсутня (p>0,05; U-критерій Манна – Уїтні).

В результаті застосування керованої гіпотензії, САТ у хворих нормотоніків у нашому дослідженні був 50-60 мм рт. ст. Моніторинг АТ на етапах дослідження не виявив достовірних відмінностей між середніми значеннями систолічного АТ до оперативного втручання та на етапах оперативного втручання (p>0,05; U-критерій Манна – Уїтні).

Отже, отримані дані свідчать про відсутність відмінностей між аналізованими групами за глибиною анестезії та рівнями медикаментозної гіпотензії на всіх етапах оперативного втручання (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показників BIS-моніторингу та систолічного артеріального тиску в двох групах

Показник	Група №1 (n=33)	Група №2 (n=32)	U-критерій Манна – Уїтні
	Me(LQ, HQ)	Me(LQ, HQ)	
BIS			
на операційному столі	90 (89; 97)	89 (90,5; 93)	0,78
5 хв.	54 (54; 58)	54 (52; 56,2)	0,66
15 хв.	42 (42; 45)	43 (42; 46,5)	0,2
25 хв.	41 (40; 53)	44 (40; 44,5)	0,86
35 хв.	46 (40; 48)	47 (40; 48)	0,93
45 хв.	51 (40,5; 52)	47 (43,5; 48)	0,06
55 хв.	56 (45; 60)	56 (49; 59)	0,92
Завершення операції	92 (90; 92)	92 (90; 93)	0,99
Систолічний артеріальний тиск			
на операційному столі	130 (130; 140)	130 (130; 135)	0,06
5 хв.	90 (80; 110)	90 (80; 90)	0,82
15 хв.	80 (60; 80)	80 (60; 80)	0,89
25 хв.	70 (60; 80)	70 (65; 70)	0,52

35 хв.	70 (70; 80)	70 (70; 75)	0,88
45 хв.	80 (80; 85)	80 (75; 80)	0,06
55 хв.	115 (105; 130)	115 (110; 130)	0,9
Завершення операції	130 (115; 125)	130 (120; 130)	0,87

Примітка. У таблиці наведено медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) (LQ, HQ).

Аналіз часу від припинення інгаляції анестетика до пробудження пацієнтів та екстубації в групі №1 в середньому становив $7,7 \pm 4,75$ хв. та $13,74 \pm 5,28$ хв., що було в 1,8 разів більше, ніж у групі №2 (відповідно: $4,28 \pm 0,92$ хв. та $7,42 \pm 1,82$ хв.). Таким чином, встановлено достовірну відмінність між групами за часом пробудження та часом екстубації ($p < 0,001$).

На 3-тю добу після операції було проведено повторну оцінку когнітивних функцій. Результати

наведено в таблиці 3. Так, оцінка уваги на 3-ю добу після оперативного втручання у групі холіну альфосцерату була значно вищою, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). Зокрема при проведенні тесту Лурія, було виявлено, що в групі №1 (контроль) середній показник становив $6,47 \pm 0,97$, а у групі №2 – $7,63 \pm 0,71$, що свідчить про достовірно кращий результат у групі з використанням препарату холіну альфосцерату ($p < 0,001$) (табл.3).

Таблиця 3

Результати нейрофізіологічного тестування.

Показник	Група №1 (n=33)	Група №2 (n=32)	t-критерій для 2-х незалежних вибірок
	M $\pm$ σ	M $\pm$ σ	
Тест П'єрона-Рузера до операції 3 доба після операції t-критерій для 2-х зв'язаних вибірок	$74,07 \pm 20,59$ $71,02 \pm 16,76$ df=43; p=0,2	$77,66 \pm 12,73$ $85,47 \pm 6,27$ df=31; p=0,001	df=74; p=0,39 df=74; p<0,001
Коректурна проба до операції 3 доба після операції t-критерій для 2-х зв'язаних вибірок	$14,91 \pm 2,19$ $14,09 \pm 1,71$ df=43; p=0,004	$15,53 \pm 2,81$ $16,63 \pm 3,54$ df=31; p=0,024	df=74; p=0,28 df=74; p<0,001
Тест Лурія до операції 3 доба після операції t-критерій для 2-х зв'язаних вибірок	$6,95 \pm 1,14$ $6,47 \pm 0,97$ df=43; p=0,001	$7,2 \pm 0,68$ $7,63 \pm 0,71$ df=31; p=0,01	df=74; p=0,28 df=74; p<0,001

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

Як видно з таблиці 3, при проведенні внутрішньогрупового аналізу у контрольній групі відмічалось статистично вірогідне погіршення показників усіх трьох тестів. Так, показники тесту П'єрона-Рузера до операції становили $74,07 \pm 20,59$, після операції – $71,02 \pm 16,76$, а коректурної проби – $14,91 \pm 2,19$ та $14,09 \pm 1,71$ відповідно, що вказує на вірогідне погіршення концентрації та продуктивності уваги після оперативного втручання ($p = 0,2$ та $p = 0,004$). Схожа динаміка відмічалася і при аналізі тесту Лурія: до операції – $6,95 \pm 1,14$, після операції – $6,47 \pm 0,97$, що свідчить про достовірне погіршення процесу запам'ятовування після оперативного втручання під загальною анестезією в умовах медикаментозної гіпотензії ($p = 0,001$). З цього можна зробити висновок про негативний вплив загальної анестезії на стан когнітивних функцій у пацієнтів, що ймовірно посилюється застосуванням медикаментозної гіпотензії.

Водночас, під час порівняння доопераційних показників із аналогічними показниками 3-ої доби

післяопераційного періоду з використанням t-критерію Стьюдента для 2-х зв'язаних вибірок, в групі холіну альфосцерату (група №2) виявлено більш високі післяопераційні оцінки уваги та тесту Лурія в порівнянні з такими до оперативного втручання ($p < 0,05$). Останнє дозволяє розглядати в якості одного із потенційно корисних методів запобігання розвитку ПОКД периопераційне застосування нейропротектора холіну альфосцерату.

Висновки.

1. Загальна анестезія в поєднанні з медикаментозною гіпотензією сприяє розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції, що проявлялась зниженням концентрації та продуктивності уваги (за результатами тесту П'єрона-Рузера та коректурної проби), а також темпів та обсягу короткострокової пам'яті, зокрема із зменшенням показника тесту Лурія в ранньому післяопераційному періоді ($p = 0,001$).

2. Застосування нейропротектора холіну альфосцерату сприяє попередженню розвитку

післяопераційної когнітивної дисфункції. Час пробудження та перебування хворого на штучній вентиляції легень були більш короткими у пацієнтів, котрі отримували препарат холіну альфосцерату: $28 \pm 0,92$ хв. та $7,42 \pm 1,82$ хв. відповідно, що було в 1,8 раза менше, ніж у хворих контрольної групи. Застосування препарату холіну альфосцерату супроводжувалось вірогідним збільшенням післяопераційних оцінок концентрації та продуктивності уваги, а також обсягу короткострокової пам'яті в порівнянні як із доопераційними показниками, так і в порівнянні з післяопераційними показниками групи контролю ($p < 0,05$).

Список літератури

1. Черний ТВ, Андропова ИА, Черний ВИ. Предикторы и фармакологическая коррекция недостаточности модулирующих систем мозга при мозговом инсульте и тяжелой черепно-мозговой травме. Международный неврологический журнал. 2011; 2: 40.
2. Шнайдер НА, Шпрах ВВ, Салмина АБ. Послеоперационная когнитивная дисфункция: профилактика, диагностика, лечение. Методическое пособие для врачей. Красноярск: Оперативная полиграфия. 2005: 95 с.
3. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. Acta Anaesthesiol. Scand. 2000; 44(10): 1246-51.
4. Ancelin ML, De Roquefeuil G, Ritchie K. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a review of clinical and epidemiological observations. Rev. Epidemiol. Sante Publique. 2000; 48(5): 459-72.
5. Bhutta AT. Ketamine: a controversial drug for neonates. Semin. Perinatol. 2007; 31(5): 303-8.
6. Fallbrook A, Turenne SD, Mamalias N, Kish SJ, Ross BM. Phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolites may regulate brain phospholipid catabolism via inhibition of lysophospholipase activity. Brain. Res. 1999; 834(1-2): 207-10.
7. Fodale V, Santaria LB, Schifilliti D, Mandel PK. Anesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. Anesthesia. 2010; 65(4): 388-95.
8. Landa KM, Levine DA. The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment: A Clinical Review. JAMA. 2014; 312(23): 2551-61.
9. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major non-cardiac surgery. Anesthesiology. 2008; 108(1): 18-30.

Даниленко Георгій Миколайович

д-р мед. наук, проф., директор ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; професор кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Міхановська Наталія Геннадіївна

д-р мед. наук, старший науковий співробітник, професор кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна; провідний науковий співробітник відділення психіатрії ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»

Сотнікова-Мелешикіна Жанна Владиславівна

анд. мед. наук, доцент, завідувач кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, старший науковий співробітник відділення здоров'я дітей шкільного віку та підлітків ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»

Голубнича Галина Ігорівна

асистент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. молодший науковий співробітник відділення наукової організації медичної допомоги школярам і підліткам ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНОЇ СКЛАДОВОЇ ШКІЛЬНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ У МОЛОДШИХ ШКОЛЯРІВ ЗА РІЗНИХ СИСТЕМ ОСВІТИ

Danylenko Heorhii,

Doctor of Medicine, Full Professor, director State Enterprise "Institute for the Protection of Children and Adolescent Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Full Professor of department of Hygiene and Social Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University

Mikhanovska Nataliia,

Doctor of Medicine, senior scientific worker Full Professor of department of Hygiene and Social Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University; Leading researcher of the Department of Psychiatry State Enterprise "Institute for the Protection of Children and Adolescent Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Sotnikova-Meleshkina Zhanna,

Candidate of Medicine, Associate Professor Head of Department of Hygiene and Social Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University; Senior Researcher of the Department of health of children of school age and adolescents State Enterprise "Institute for the Protection of Children and Adolescent Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Holubhycha Halyna,

Assistant of department of Hygiene and Social Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University; Junior scientific worker of the Department of the Scientific Organization of Medical Assistance to Schoolchildren and Adolescents of the State Enterprise "Institute for the Protection of Children and Adolescent Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

INTEGRATIVE APPROACH TO IDENTIFYING PSYCHOPHYSIOLOGICAL FACTOR OF SCHOOL DISADAPTATION AMONG PRIMARY PUPILS TAKING INTO ACCOUNT VARIOUS EDUCATIONAL SYSTEMS

Анотація. У статті викладено особливості комплексного підходу щодо визначення психофізіологічної складової шкільної дезадаптації у молодшому шкільному віці. Виявлені прояви мають залежність від системи навчання, рівня взаємодій учнів, батьків й вчителів відносно формування здоров'язберігаючої поведінки. Визначення рівня якості життя пов'язаної зі здоров'ям учнів дає можливість виявити ознаки дезадаптації на донозологічному рівні, що постає як ефективний захід з первинної профілактики формування патологічних станів у дітей шкільного віку.

Annotation. The article depicts the peculiarities of integrative approach to identifying psychophysiological factor of school disadaptation among primary schoolchildren. Detected manifestations depends on the system of education, the level of interaction between pupils, parents and teachers concerning formation of healthy behavior. Identification of quality of life level, connected with schoolchildren's health enables to find out signs of disadaptation at prenosological stage, which is effective way of primordial prevention of forming pathological stage among pupils.

Ключові слова: шкільна дезадаптація, психофізіологічна складова, донозологічні розлади, учні, початкова школа, якість життя, меритократична освіта.

Key words: school disadaptation, psychophysiological factor, prenosological disorder, schoolchildren, primary pupils, quality of life, meritocratic education.

Постановка проблеми.

Визначення надійного, універсального та доступного у користуванні інструменту для виявлення ознак шкільної дезадаптації на донозологічному рівні у дітей молодшого шкільного віку в залежності від системи навчання. Виявлення особливостей в динаміці психофізіологічних, психологічних та психічних порушень в учнів при навчання у початковій школі за різних систем освіти.

Аналіз останніх досліджень та публікацій

Сьогодні у суспільстві є розуміння того, що креативна освіта є освітою найвищого рівня, яка розкриває здібності й таланти дітей, сприяє їх духовному саморозвитку та самовираженню. Разом з тим виникає необхідність ретельного спостереження за здоров'ям учнів, які навчаються за новими технологіями, за станом їх адаптаційних ресурсів щодо освоєння навчальних програм, своєчасного виявлення та попередження можливих зривів адаптації з формуванням психопатологічних або психосоматичних розладів граничного рівня [1,2].

Данні, накопичені в літературі, свідчать про значний вплив інтенсифікації навчальної діяльності та внутрішньошкільного середовища на адаптаційні процеси в учнів початкової школи [3, 4]. Автори акцентують увагу на механізмах розвитку шкільної дезадаптації, підґрунтям яких є порушення санітарно-гігієнічних норм шкільного середовища, інтенсивність навчального процесу, недотримання рекомендованого режиму дня, що вимагає значних психоемоційних затрат у процесі навчальної діяльності. Встановлено, що розумова діяльність, яка пов'язана із процесом навчання, відноситься до числа найважчих для виконання, а коркова мозкова активність у дітей відрізняється нестабільністю і легко піддається виснаженню [5,6].

Крім того особливе значення набувають сенситивні періоди в житті дитини, моменти, коли відбуваються значні зміни в її соціальній ситуації розвитку. Найбільшим ризиком є момент вступу дитини до школи та перші роки навчання у початковій школі [4, 5, 6, 7, 8].

Прийнято вважати, що шкільна дезадаптація це сукупність ознак, що свідчать про невідповідність вимогам ситуації шкільного навчання [6]. Важливо визначити, що на фізіологічному рівні дезадаптація має прояви у вигляді підвищеної втомлюваності, зниженої працездатності, імпульсивності, рухового занепокоєння, що тяжко контролюється (розгальмованість) або загальмованості, порушенні апетиту, сну, мови (заїкування). Нерідко спостерігаються скарги на головний біль, біль у животі, слабкість, гримасування, тремтіння пальців рук, гризіння нігтів та інші нав'язливі рухи й дії, енурез [9, 10].

На пізнавальному та соціально-психологічному рівні ознаками дезадаптації є неуспішність навчання, негативне відношення до школи (навіть відмова від відвідування навчального закладу), до вчителів та однокласників, учбова та ігрова пасивність, агресивність до людей та речей, підвищена тривожність, часта зміна настрою, страх, впертість, капризування, підвищена конфліктність, відчуття невпевненості, недосконаlostі, своєї відмінності від інших, помітна самотність в колі однокласників, брехливість, занижена або підвищена самооцінка, понадчутливість, що супроводжується плаксивістю, уразливістю та дратівливістю [11, 12].

Вважається, що шкільна дезадаптація фактично визначає будь-які утруднення (соціо-психологічного та психофізіологічного статусів дитини), що виникають у дитини в процесі шкільного навчання. До кола основних первинних зовнішніх ознак лікарі, педагоги та психологи відносять фізіологічні прояви утруднень у навчанні та різні порушення норм шкільної поведінки [8, 9, 12].

Визначення медико-соціальних аспектів шкільної адаптації та здійснювання комплексної фізіолого-гігієнічної та клінічної оцінки стану здоров'я учнів складають одну із важливіших проблем сучасної профілактичної медицини [12]. Особливої уваги з цих позицій набуває гігієнічний моніторинг, що забезпечує належні умови життєдіяльності учнів під час перебування у школі.

Актуальним залишається вивчення психофізіологічних проявів шкільної дезадаптації в учнів початкової школи на донозологічному рівні.

Мета дослідження. Надати оцінку психофізіологічним проявам шкільної дезадаптації учнів в динаміці навчання у початковій школі з урахуванням системи навчання.

Матеріали та методи дослідження.

Групу досліджуваних склали діти –учні трьох гімназичних класів початкової школи протягом трьох років навчання. Два експериментальні класи навчалися за меритократичною освітньою програ-

мою (ЕК А (n=31) та ЕК Б (n=27)), в третьому(контрольному) класі навчання базувалося на традиційних засадах (КК В (n=28)).

У роботі використовувалися методи санітарно-гігієнічної та соціально-гігієнічної оцінки організації навчального процесу (хронометраж уроку, оцінка якості життя пов'язаної зі здоров'ям), психофізіологічні методи (рівень та динаміка розумової працездатності), психологічні тести Торренса та Равена, метод інтерв'ювання для виявлення донозологічних розладів психофізіологічного компоненту шкільної дезадаптації (когнітивного, емоційного, поведінкового) та вивчалися донозологічні прояви граничних психічних відхилень у стані здоров'я учнів у динаміці спостереження.

При оцінюванні якості життя пов'язаної зі здоров'ям (ЯЖПЗ) дітей використовували 3 опитувальники: для учнів, їх батьків та вчителів. Проведення визначення рівня ЯЖПЗ відбувалося на початку та наприкінці навчального року. Це забезпечує комплексну системну характеристику якості життя молодших школярів, дає можливість установлення впливу внутрішньошкільних факторів при застосуванні опитувальника в динаміці навчального року, надає кількісну та якісну оцінку ефективності медико-освітніх технологій [13-15].

Особливу увагу при вивченні донозологічних проявів граничних психічних відхилень у стані здоров'я приділяли розладам сну, нав'язливим діям, енурезу, вегетативним дисфункціям та гіпердинамічним розладам. Також звертали увагу на психосоматичні прояви (вегетативна лабільність із астеною, головним болем, метеочутливістю) і нейродинамічні розлади (гіпердинамічний синдром, рухова розгальмованість).

Статистична обробка даних проводилась за допомогою програми SPSS-17 з використанням дисперсійного аналізу, методів параметричної (критерій Стюдента) та непараметричної статистики (критерій Фішера, χ^2).

Викладення основного матеріалу.

Важливим компонентом перебування дітей у школі є стан адаптації та дезадаптації учнів в процесі навчання. Виявлення проявів дезадаптації на донозологічному рівні за допомогою оцінки рівня якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (ЯЖПЗ), проводилась за п'ятьма шкалами: «фізична діяльність», «шкільна діяльність», «емоційна діяльність», «соціальна діяльність» (виявлення проблем у спілкуванні з однолітками), «соціальна діяльність» (характер спілкування з дорослими). Таким чином отримані дані щодо характеристики ЯЖПЗ, свідчать про достатню інформативність даного дослідження для виявлення донозологічних проявів шкільної дезадаптації (таблиця 1).

Характеристика рівня якості життя пов'язаної зі здоров'ям за результатами оцінювання учнями, батьками та вчителями перших класів

($M \pm m$), %

Клас/ система навчання	Учасники навчального процесу	Складові якості життя пов'язаної зі здоров'ям				
		«фізична діяльність»	«шкільна діяльність»	«емоційна діяльність»	«соціальна діяльність» (одноріччя)	«соціальна діяльність» (дорослі)
ЕК А	Учні	77,60 $\pm$ 2,4	80,73 $\pm$ 5,10	65,63 $\pm$ 5,36	82,81 $\pm$ 3,77**Вч	78,65 $\pm$ 4,76**Вч
	Батьки	83,42 $\pm$ 3,42*Б	79,08 $\pm$ 2,96**Вч	63,59 $\pm$ 2,71	81,79 $\pm$ 2,54**Вч	73,91 $\pm$ 1,95**Вч
	Вчитель	79,23 $\pm$ 1,39*БВ	90,10 $\pm$ 1,41**БМ	70,22 $\pm$ 8,58**В	42,08 $\pm$ 3,15**Б,В; **БМ; **Д	48,20 $\pm$ 2,20**В; **БМ; **Д
ЕК Б	Учні	75,52 $\pm$ 3,80	86,20 $\pm$ 2,84**БМ	76,30 $\pm$ 2,66	83,33 $\pm$ 3,52**Вч	81,25 $\pm$ 2,94**Вч
	Батьки	80,58 $\pm$ 2,21*АВ; *Вч	68,97 $\pm$ 2,81**Д; **Вч	67,63 $\pm$ 2,69	78,13 $\pm$ 2,31**Вч	73,66 $\pm$ 2,90**Вч
	Вчитель	73,76 $\pm$ 2,03*А; *Р	83,32 $\pm$ 3,33**БМ	75,61 $\pm$ 5,28**В	53,97 $\pm$ 1,66**А,В; **БМ; **Д	51,00 $\pm$ 0,00**В; **БМ; **Д
КК В	Учні	74,78 $\pm$ 4,15*БМ	89,96 $\pm$ 2,26*БМ	76,79 $\pm$ 4,57**Вч	79,46 $\pm$ 4,97	84,82 $\pm$ 2,70**БМ; *Вч
	Батьки	85,80 $\pm$ 2,97*Б; *Д; **Вч	80,97 $\pm$ 3,04*Д	64,77 $\pm$ 3,17**Вч	82,67 $\pm$ 3,10	69,03 $\pm$ 4,12**Д; **Вч
	Вчитель	75,78 $\pm$ 0,28*А; **БМ	88,71 $\pm$ 2,99	98,31 $\pm$ 1,24**А,Б; **БМ; **Д	79,16 $\pm$ 5,43**А,Б	93,79 $\pm$ 2,62**А,Б; **БМ; *Д

Примітка:

* - $p < 0,05$

** - $p < 0,01$

Вч – істотна різниця у порівнянні з оцінкою вчителем

БМ – істотна різниця у порівнянні з оцінкою батьками

Д – істотна різниця у порівнянні з оцінкою дітьми

Треба відмітити, що емоційна діяльність, як критерій психоемоційного фону, вчителями ЕК А та ЕК Б оцінювалася як досить «проблемна» ($p < 0,01$). На думку батьків найбільш частим проявом емоційного неблагополуччя виступало порушення сну, а найменше зустрічалося почуття злості без реальних причин незалежно від системи освіти ($p < 0,01$).

За результатами оцінювання ЯЖПЗ самими учнями не було встановлено істотної різниці між різними класами. Самооцінка емоційної діяльності демонструвала зростання частоти проявів безпричинної злості серед учнів КК В протягом 2-го року навчання майже на 30 % і зберігалася найбільш поширеною ще упродовж наступного року ($p < 0,05$). Почуття страху на початку навчання у школі було найбільш вираженим у ЕК А (лише у 55,88 $\pm$ 10,62 % учнів ця ознака не реєструвалася) проти 82,69 $\pm$ 5,21 % у порівнянні з КК В ($p < 0,05$), але протягом трирічного періоду навчання ця різниця нівелювалася за рахунок покращення показника у учнів, що навчаються за меритократичною системою та зниження – при традиційній освіті.

Найбільший дисонанс між результатами оцінювання ЯЖПЗ дітьми та їх батьками був виявлений за шкалою «Шкільна діяльність» для ЕК Б та КК В і «Соціальна діяльність (виявлення проблем у спілкуванні з дорослими)» для КК В ($p < 0,05-0,01$).

Слід відмітити і динаміку рівня шкільної діяльності протягом трьох років. Так, на початку навчання найвищий показник відмічався у КК В (90,38 $\pm$ 2,31) %, який знижувався вже наприкінці 1-го класу та зберігався на такому ж рівні ще 2 роки і сягав істотної різниці (76,92 $\pm$ 4,66 %; $p < 0,05$). У той же час серед учнів, що навчалися за меритократичною системою освіти, рівень шкільної діяльності наприкінці 1-го класу залишався майже незмінним і знижувався у ЕК Б наприкінці 2-го класу, а у ЕК А – наприкінці 3-го року навчання, але не істотно ($p > 0,05$).

Рівень оцінки власного здоров'я за шкалою «Фізична діяльність» серед учнів ЕК Б був найнижчим наприкінці 1-го класу (69,17 $\pm$ 3,83) % та істотно відрізнявся від такого серед учнів КК В (79,81 $\pm$ 3,48 %; $p < 0,05$).

Розумова працездатність як критерій рівня психофізіологічної напруженості мав більш виражені особливості в учнів, які навчалися за меритократичною системою. День тижня суттєво впливав на обсяг виконаної роботи ($F = 3,8$; $p = 0,004$), її якість ($F = 9,5$; $p < 0,001$) та зсуви розумової працездатності ($F = 5,1$; $p < 0,001$). Найменший обсяг виконаної роботи був у вівторок (173,1 $\pm$ 2,6 знаків) та понеділок (174,5 $\pm$ 2,7 знаків) при значно вищому рівні у п'ят-

ницю ($185,6 \pm 2,7$ знаків) та середу ($180,4 \pm 2,4$ знаків). Мав місце вплив вчителя як на обсяг ($F=71,5$; $p<0,001$), так і на якість роботи ($F=75,2$; $p<0,001$).

При проведенні хронометражу уроків, було виявлено різницю у психологічних особливостях спілкування вчителів та учнів. У експериментальних класах методологія викладання була однаковою, тип викладання був змішаний, проте система навчання у ЕК А переважала авторитарна, а у ЕК Б – демократична. Це явище було незмінне в динаміці спостереження.

Результати дисперсійного аналізу психологічного тестування учнів свідчили, що чинник невербального інтелекту був пов'язаний зі школою ($F=4,6$; $P<0,03$), класом ($F=2,4$; $P<0,04$) та типом навчальної програми ($F=8,3$; $P<0,01$). Діти, що навчалися в ЕК А демонстрували вищі показники невербального інтелекту. Виділені відмінності між групами, на нашу думку, ймовірно можуть бути пояснені попереднім відбором учнів при комплектації різних класів.

За чинником креативності виявлені відмінності між хлопчиками та дівчатками, учнями різних класів та дітьми, що опановували різні навчальні програми. Шкільне середовище двох різних навчальних закладів не було пов'язане із характеристиками креативності обстежених учнів ($P>0,05$). Гендерний аспект чиннику креативності виявлявся у відмінах показників побіжності ($F=4,2$; $P<0,05$) та розробленості ($F=6,6$; $P<0,01$). Дівчатка створювали більше малюнків, їх твори були більш детальними й опрацьованими, ніж роботи хлопчиків.

В результаті проведення психолого-психіатричного інтерв'ювання школярів початкової школи, отримано наступні дані. Когнітивний компонент шкільної дезадаптації в трьох класах можна було вважати відсутнім тому, що в цілому діти не демонстрували неуспішності в навчанні за програмою, яка відповідала їх віку та здібностям.

Емоційний компонент мав певні якісні розбіжності в трьох класах, що вивчалися. Так, діти двох експериментальних класів (ЕК А та ЕК Б) викликали враження відкритих, відвертих, доброзичливих, впевнених, зібраних, стеничних. Вони легко ві-

дповідали на запитання, ділилися своїми бажаннями щодо розширення сфери власної позашкільної активності, занять спортом, мистецтвом. Діти відрізнялися вмінням додержуватися дистанції при спілкуванні з дорослим, демонстрували поведінкою відчуття власної гідності. Стверджували, що дуже мало дивляться телевизор та грають у комп'ютерні ігри тому, що зайняті і на такі розваги у них не вистачає часу.

Діти контрольної групи (ЕК В) при спілкуванні вдавалися напруженими, невпевненими, в'ялими, стриманими. Відповідали коротко, урвано. За їх висловлюваннями, вони не мали позашкільної зайнятості, тому багато часу проводили біля телевизору або граючи у комп'ютерні ігри. В поодиноких випадках діти говорили, що мають бажання займатися чим-небудь, але батьки не підтримують їх.

Ознак наявності поведінкового компоненту шкільної дезадаптації не спостерігалось у дітей в трьох класах. Вони не були схильні до повторювання порушень поведінки, що тяжко коригується, патохарактерологічних реакцій, антидисциплінарної поведінки, зневажання правилами шкільного життя, шкільного вандалізму, девіантної поведінки, булінгу.

При цьому, найбільш вагомий внесок у загальну кількість дітей із доклінічними проявами дезадаптації склали розлади сну у вигляді страхів під час сну із збереженням рудиментарних спогадів щодо змісту сновидінь, бажанням та можливістю обговорення їх з батьками, що зменшувало емоційну напруженість та вірогідність формування фобічних розладів. Вони включалися до комплексу диссомнічних розладів, які мали у собі утруднення засинання та рухове занепокоєння під час сну, сноходіння, сноговоріння. Такі феномени частіше спостерігалися у дітей ЕК В. З такою ж частотою були зареєстровані ознаки вегетативного дисбалансу у вигляді підвищеної втомлюваності, метеочутливості, соматичних симптомів – тахікардії, нудоти, головного болю у дітей з ЕК Б. Результати, що було отримано при обстеженні та динаміка представленості донозологічних розладів наведено в Таблиці 2.

Структура донозологічних розладів та їх динаміка проявів в процесі навчання дітей у початковій школі

Донозологічні розлади	класи	Етапи спостереження				
		1а	1с	2а	3а	3с
Розлади сну (%)	А	4,0	-	-	25,0	21,43
	Б	5,88	6,45	6,9	14,81	12,5
	В	11,54	20,83	31,58	34,61	31,14
Гіпердинамічний розлад (%)	А	-	-	4,54	7,14	7,14
	Б	2,94	9,68	10,34	14,81	10,34
	В	7,69	16,66	21,05	15,38	14,2
Вегетативний дисбаланс (%)	А	4,0	12,0	4,54	21,43	25,0
	Б	11,76	12,9	24,14	37,04	34,37
	В	3,85	8,33	15,79	11,54	10,71
Нав'язливі дії (%)	А	4,0	4,0	4,54	7,14	7,14
	Б	2,94	6,45	3,22	7,41	10,34
	В	3,85	8,33	5,26	7,69	14,29
Енурез (%)	А	4,0	4,0	-	-	-
	Б	5,28	6,45	3,22	3,22	3,22
	В	7,69	8,33	5,26	7,69	11,54
Загалом (%)	А	16,0	16,0	18,2	50,0	50,0
	Б	17,65	29,03	31,09	62,96	43,75
	В	15,38	33,33	42,1	30,77	46,13

Примітка:

1,2,3 – клас навчання;

а – початок навчального року;

с – кінець навчального року.

За результатами аналізу визначено значне зростання кількості дітей із донозологічними відхиленнями психічного здоров'я та поведінки протягом всього періоду спостереження, як у експериментальних, так і у контрольному класах. Це, можливо, свідчить про напруженість механізмів адаптації наприкінці першого року навчання незалежно від особливостей шкільної програми. Однак, лише у школярів ЕК А зберігалася стабільна ситуація протягом першого року навчання.

Кількість випадків порушень сну поступово зростала протягом спостереження, що свідчило про зростаючу напруженість та тривожність при зовнішній стриманій поведінці та задовільній академічній успішності дітей. Звертало увагу й те, що серед дітей ЕК А диссомнічні симптоми, але, переважно, у вигляді страхів під час сну, реєструвалися суттєво частіше на третьому році спостереження при їх відсутності на попередніх етапах.

Частота симптоматики інших психосоматичних розладів, а саме: вегетативної лабільності із астенією, головним болем, метеочутливістю, суттєво зростала в ЕК А та ЕК Б на 2-3 роках навчання, при тому, що в КК В вона реєструвалася в поодиноких випадках протягом всього періоду спостереження. Можливо, це пояснюється формуванням підвищеної тривожності у успішних школярів, яка не має проявів у порушенні шкільної діяльності, але призводить до певного внутрішньоособистісного конфлікту із тривогою за свою високу успішність. Дійсно, діти, які відрізняються високим відчуттям відповідальності, необхідності бути відповідними планам на майбутнє, що формується в сім'ях та у

них особисто, добре навчаються й поведуться, мають багато позашкільної зайнятості, можуть відчувати деякий дискомфорт. Між тим, слід зауважити, що наявність певних симптомів активно не висловлювалася дітьми, вона пояснювалася при розпитуванні. Діти не звертали особливої уваги на такі розлади тому, що вони турбували рідко, не впливали значним чином на загальне самопочуття та не викликали необхідності звертатися по допомогу.

До нейродинамічних розладів на доклінічному рівні проявів можна було віднести й симптоматику гіпердинамічного синдрому, рухової розгальмованості, що реєструвалася в поодиноких випадках в ЕК А лише на 3-му році навчання. У той же час ці порушення виявлялись на початку навчання та несуттєво зростали серед учнів в ЕК Б та КК В протягом всього дослідження.

Формування правильної здоров'язберігаючої поведінки постає запорукою активної профілактики шкільної дезадаптації. Підчас соціально-гігієнічного опитування був встановлений різний «підхід» учнів до планування свого вільного часу у навчальні та вихідні дні. Так, учні класу ЕК А більше часу витрачали на читання (19,7%), допомогу батькам (10,5%), менше – на навчання і не обмежували себе у прогулянках на свіжому повітрі. Учні класу ЕК Б більше часу приділяли заняттям спортом та рухливим іграм (20,0%), проте більш за інших дивилися телевизор (24,0%). Діти, що навчалися за традиційною системою (КК В) більше витрачали часу на навчання та спокійні ігри (по 16,5%), менше за інших читали та знаходилися на свіжому повітрі. Тобто саме для учнів КК В виявляються додаткові

чинники ризику щодо формування шкільної дезадаптації.

Висновки та пропозиції.

Результати дослідження свідчать, що у дітей початкової школи, які навчалися, як за меритократичною, так і за традиційною гімназичною освітою, мають місце ознаки шкільної дезадаптації. Більш вираженими ці прояви були у дітей, які навчалися у контрольному класі. Найчастіше за все у структурі психосоматичних розладів шкільної дезадаптації присутні вегетативна лабільність із астенією, головний біль, метеочутливість, які більш притаманні учням, що навчаються в експериментальних класах. Рівень та превалюючі ознаки дезадаптації були обумовлені типом освітньої програми та системою викладання, характерної для кожного вчителя.

Визначені психофізіологічні, психічні, соціально-гігієнічні критерії можна кваліфікувати як складову шкільної дезадаптації. Соціально-гігієнічні методи дозволили визначити не тільки наявність ранніх ознак шкільної дезадаптації, а й можливі регульовані чинники ризику їх виникнення.

Усвідомлення наявності проблем у молодшому шкільному віці має деякі утруднення, тому потребує більш детального та всебічного вивчення, а саме виправдано паралельне визначення рівня якості життя самими учнями, їх батьками та вчителями.

Сучасні інструменти для виявлення ознак психофізіологічної складової шкільної дезадаптації достатньо трудомісткі та їх поширене використання обмежено технічними та професійними можливостями. Впровадження в систему діагностики комплексної методики, що на 1-му етапі включає визначення ЯЖПЗ самими учнями, їх батьками та вчителями дозволить виявляти дезадаптивні прояви на донозологічному рівні. Подальша їх верифікація повинна включати визначення психофізіологічного стану організму та медичний огляд відповідними фахівцями.

Отримані данні можуть бути використані для розробки організаційно-методичних заходів, щодо попередження шкільної дезадаптації на ранньому етапі за участю всіх учасників навчального процесу, із залученням психологів, лікарів та батьків.

Перелік використаної літератури

1. Грауману О. Исследование проблем детской одаренности в Германии. *Непрерывное образование: XII век*. 2014. №3, С. 3–14.
2. Степанова О.П., Серебрякова А.А. Психологические проблемы одаренных детей. *Международный научный журнал «Инновационная наука»*. 2016. №3. С. 220–222.
3. Павленко Т.Н., Кацова Г.Б., Димова С.Г., Малеева Н.П., Состояние здоровья и качество жизни

детей В периодадаптации к детскому дошкольному образовательному учреждению. *Медицинский альманах*. 2014. №2(32), С. 15–18

4. Мостова О.П. Особенности перебігу процесів психофізіологічної та психічної адаптації та проблемні питання оцінки стану здоров'я учнів шкільного віку. *Здоров'я дитини*. 2013. № 3(46), С.69–73.

5. Синовська О.Б., Осадець Н.Б. Шкільна дезадаптація у дітей: передумови розвитку, механізми виникнення та клінічні прояви. *Artofmedicine*. 2019. №1, С. 130 – 134.

6. Неділько В.П., Руденко С.А., Пінчук Л.П. Здоров'я дітей шкільного віку та проблемні питання його покращення. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. №2(11), С. 5–9.

7. Лясота Т.І. Інтегруючий вплив рухової активності на адаптацію дітей молодшого шкільного віку. *Педагогіка, психологія, медико-біологічні проблеми фізичного виховання*. 2010. №11, С.61–63.

8. Варич Л. А., Сорокіна Ю. В. Особенности психофизиологической адаптации учащихся младшего школьного возраста. *Вестник Кемеровского государственного университета*. 2017. № 2, С. 117 – 122.

9. Полька Н.С., Гаркавій С.І. Рівень шкільної тривожності як критерій психоемоційної адаптації до умов навчання у загальноосвітніх навчальних закладах різних типів. *Довкілля та здоров'я*. 2009. №3, С. 40–42.

10. Нянковський С.Л., Яцула М.С., Нянковська О.С., Титуса А.В. Динаміка стану здоров'я школярів в Україні за даними анкетного опитування. *Здоров'я ребенка*. 2018. №13(5), С. 425–431.

11. Окко Н.И., Чиждова Ж.Г., Шестакова В.Н. Профилактическая работа по сохранению и укреплению здоровья одаренных и способных детей. *Смоленский медицинский альманах*. 2016. №3, С. 153–157.

12. Височина І.Л. Рівень адаптації як базисна характеристика стану здоров'я: можливості оцінки та прогнозування дезадаптаційних порушень. *Медичні перспективи*. 2015. №15, С. 48 – 55.

13. Даниленко Г.Н., Бесєдіна О.А., Пашкевич С.А., Шляхова Н.В. Оцінка якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, у молодших школярів. *Інформаційний лист*. 2005. № 194, Київ: Укрпатентінформ МОЗ України. 8 с.

14. Catchpool M, Gold L, Grobler AC, Clifford SA, Wake M. Health-related quality of life: population epidemiology and concordance in Australian children aged 11-12 years and their parents. *BMJ Open*. 2019 Vol. 3, P. 157 – 164.

15. Wu XY, Han LH, Zhang JH, Luo S, Hu JW, Sun K. The influence of physical activity, sedentary behavior on health-related quality of life among the general population of children and adolescents: A systematic review. *PLoS One*. 2017. Nov 9, 12(11).

Каплун Дмитро Володимирович

*Аспірант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії
з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї
Українська медична стоматологічна академія*

Аветіков Давид Соломонович

*Доктор медичних наук, професор кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії
з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї
Українська медична стоматологічна академія*

Голованова Ірина Анатоліївна

*Доктор медичних наук, професор кафедри соціальної медицини,
організації та економіки охорони здоров'я з біостатистикою
Українська медична стоматологічна академія*

Юнда Андрій Миколайович

*Кандидат фізико-математичних наук,
доцент кафедри прикладної математики та моделювання складних систем
Сумський державний університет*

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРУЖНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СЛИЗОВИХ КЛАПТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ КЛАПТЕВИХ ОПЕРАЦІЙ ПОРОЖНИНИ РОТА.

Анотація. На сьогоднішній день існують методики, що дозволяють хірургам-стоматологам відновлювати втрачений об'єм кісткової маси, але рівень ускладнень при проведенні кісткової аугментації залишається стабільно високим. Одними з основних видів післяопераційних ускладнень являються оголення кісткового аугментату та його інфікування в результаті ішемічних чи деструктивних процесів в слизових клаптях, які прикривають аугментат, що виникли в результаті їх перерозтягнення. В якості методу дослідження була обрана двохкомпонентна модель Муні-Рівліна, що враховує показники пружності та статичної міцності з плоскими зразками на розтяг, що дозволяє проаналізувати їх гіперпружну поведінку на малих та помірних деформаціях. Для комп'ютерного моделювання процесу деформації клаптя епітелію під час операції методом скінченних елементів за допомогою програмного середовища ANSYS, оскільки пружні сили потенційні, робота сил не залежить від шляху натягу. Грають роль тільки вихідне (початкова) і кінцеве стану зразка тобто його початкова та кінцева форми. Клапоть 30×25 мм можна розтягнути і таким чином усунути необхідний дефіцит тканини шириною до 5 мм в напрямку осі Y (вертикальна вісь). Відносне подовження при цьому становить $\lambda = 25/20 = 1,25$ натяг клаптя спочатку відбувається в напрямку Y.

Ключові слова: *клаптева операція, пружність слизового клаптя, розтягнення слизового клаптя, математичне моделювання.*

В сучасній стоматологічній практиці все ясніше спостерігається тенденція допомоги хворим на вторинну адентію методом дентальної імплантації [1,16]. Разом з тим, цей діагноз не рідко супроводжується у пацієнтів втратою об'єму кісткової тканини, що унеможливує широке використання дентальних імплантатів. На сьогоднішній день існують методики, що дозволяють хірургам-стоматологам відновлювати втрачений об'єм кісткової маси [3], але рівень ускладнень при проведенні кісткової аугментації залишається стабільно високим. Одними з основних видів післяопераційних ускладнень являються оголення кісткового аугментату та його інфікування в результаті ішемічних чи деструктивних процесів в слизових клаптях, які прикривають аугментат, що виникли в результаті їх перерозтягнення [14,17].

Метою наших досліджень було підвищення ефективності проведення кісткової аугментації у хворих на вторинну адентію та зменшення ризику виникнення післяопераційних ускладнень викликаних ішемією слизових клаптів в результаті їх натягнення, шляхом математичного моделювання границь натягнення та допустимої деформації слизових клаптів порожнини рота.

В якості методу дослідження була обрана двохкомпонентна модель Муні-Рівліна [2,5], що враховує показники пружності та статичної міцності з плоскими зразками на розтяг, що дозволяє проаналізувати їх гіперпружну поведінку на малих та помірних деформаціях. Для комп'ютерного моделювання процесу деформації клаптя епітелію під час операції методом скінченних елементів за допомогою програмного середовища ANSYS [14].

Результати

Майже всі матеріали мають в якійсь мірі пружні властивості. В тому числі це стосується біологічних тканин. Якщо зовнішні сили що викликають деформацію не перевищують деякої межі, то після зняття цих сил деформація зникає. В подальшому ми будемо передбачати, що тіла, які відчувають дію зовнішніх сил, є ідеально-пружними, тобто вони повністю відновлюють свою первісну форму після зняття навантаження.

Будемо вважати, також що матеріал пружного тіла однорідний і безперервно розподілений по всьому об'єму тіла, так що найменший елемент, вирізаний з тіла, має ті ж фізичними властивостями, що і все тіло. Для спрощення міркувань, будемо припускати, що тіло ізотропно – його пружні характеристики в усіх напрямках однакові.

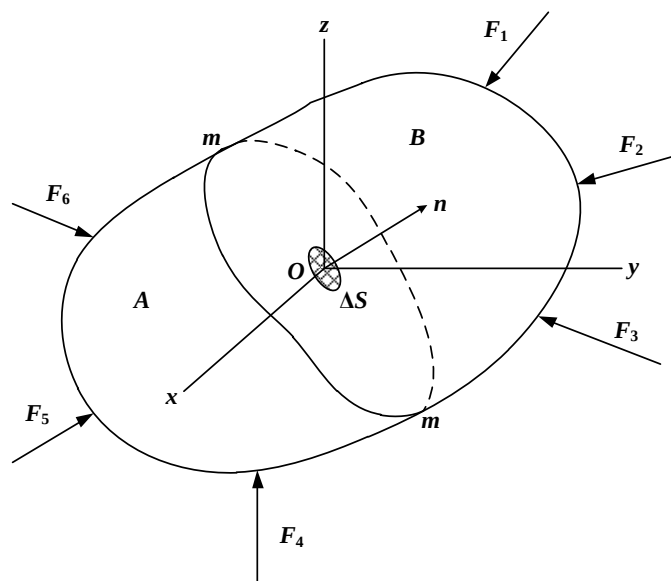


Рисунок 1

На рис. 1 показано тіло, що знаходиться в стані рівноваги. Під дією зовнішніх сил $F_1, F_2, \dots, F_6$ між частинами тіла виникають внутрішні сили взаємодії. Щоб дослідити величину цих сил в довільній точці O , уявімо, що тіло розділене на дві частини A і B поперечним перерізом mm , які проходять через цю точку. Розглядаючи одну з цих частин, наприклад частина A , можна стверджувати, що вона знаходиться в рівновазі під дією зовнішніх сил F_4, F_5, F_6 і внутрішніх сил, розподілених по поперечному перерізу mm і представляють дію матеріалу частини B на матеріал частини A . Припустимо, що ці сили безперервно розподілені по площі перетину mm подібно до того, як розподіляються по поверхні, на яку вони діють, гідростатичний тиск або тиск вітру. Величини таких сил зазвичай визначаються їх інтенсивністю, тобто величиною сили, віднесеної до одиниці площі, на яку вона діє. Інтенсивність внутрішніх сил називається *напруженням*.

У загальному випадку напруження розподілено по поперечному перетину нерівномірно (рис. 1, перетин mm). Щоб отримати величину напруги на деякій малій ділянці ΔS , вирізаної з поперечного перерізу mm в точці O , перш за все відзначимо, що сили, які діють на цю елементарну ділянку з боку частини тіла B на частину тіла A , можна звести до результуючої ΔF . Якщо ми будемо тепер безперервно зменшувати площу елементарної ділянки ΔS , то граничне значення відношення $\Delta F / \Delta S$ дасть нам величину напруження, що діє в поперечному перерізі mm в точці O . Граничний напрям результуючої ΔF є напрямом напруження в даній то-

чці. У загальному випадку вектор напруження нахилений до ділянки ΔS , на яку воно діє, і його можна розкласти на дві компоненти: на нормальне напруження, перпендикулярне ділянці, і на дотичне напруження, що діє в площині ділянки ΔS .

Існує два види зовнішніх сил, які можуть впливати на тіло. Сили, розподілені по поверхні тіла, такі, як тиск одного тіла на інше або гідростатичний тиск, називаються поверхневими силами. Сили, розподілені по масі тіла, такі, як сили тяжіння, магнітні сили або (в разі руху тіла) сили інерції, називаються масовими силами. Поверхневі сили, віднесені до одиниці площі та масові сили, віднесені до одиниці об'єму, звані об'ємними силами, розкладаються на три компоненти, паралельні декартовим координатним осям x, y, z .

Буквою σ позначається нормальне напруження, а буквою τ – дотичне. Щоб вказати орієнтацію площині, по якій діє напруга, до цих букв додаються індекси. Розглянемо дуже малий кубічний елемент (рис. 2) з гранями, паралельними координатним осям. Позначення для компонент напружень, що діють по гранях цього елемента, а також напрямки, які вважаються позитивними, показані на рис. 2. Наприклад, для граней елемента, перпендикулярних осі y , нормальні компоненти напружень, що діють на цих гранях, позначаються через σ_y . Індекс y показує, що напруги діють на ділянці, перпендикулярній осі y . Нормальна напруга вважається позитивним, коли воно викликає розтягнення елемента, і негативним, коли воно викликає стиснення.

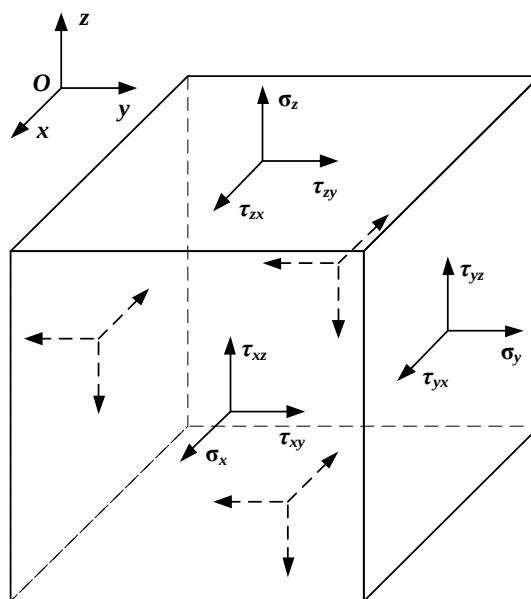


Рисунок 2

Дотичні напруження розкладаються на дві компоненти, паралельні координатним осям. В цьому випадку використовуються вже два індекси, з яких перший показує напрямок нормалі до даної площини, а другий – напрямок компоненти напружень. Наприклад, якщо знову розглянути грані, перпендикулярні осі y , то компонента в напрямку x позначається через τ_{yx} , а компонента в напрямку z – через τ_{yz} . Позитивні напрямки компонент дотичних напружень на межі кубічного елемента приймаються співпадаючими з позитивними напрямками координатних осей, якщо напруження розтягуються для тієї ж грані збігається з позитивним напрямком відповідної осі. Якщо напруження розтягуються мають напрямок, протилежний позитивному напрямку осі, то позитивні напрямки компонент дотичного напруження змінюються на зворотні. Відповідно до цього правила позитивні напрямки всіх компонент напруження на правій грані кубічного елемента (рис. 2) збігаються з позитивними напрямками координатних осей. Якщо ж розглядається ліва грань того ж елемента, то позитивні напрямки змінюються на зворотні.

Щоб позначити напруги, що діють на шести гранях елемента, буде потрібно три символи σ_x , σ_y , σ_z для нормальних напружень і шість τ_{xy} , τ_{xz} , τ_{yx} , τ_{yz} , τ_{zx} , τ_{zy} для дотичних. З умови рівноваги елемента щодо моментів сил діючих на елемент слідує, що на двох перпендикулярних один одному гранях кубічного елемента компоненти дотичного напруження, перпендикулярні лінії перетину цих граней, рівні між собою:

$$\tau_{xy} = \tau_{yx}, \tau_{xz} = \tau_{zx}, \tau_{yz} = \tau_{zy}.$$

Таким чином, для опису напруг, що діють на координатних площинах, що проходять через будь-яку точку, досить шести величин σ_x , σ_y , σ_z , τ_{xy} , τ_{xz} ,

τ_{yz} . Вони називаються компонентами напружень в цій точці.

При розгляді деформацій пружного тіла будемо припускати, що є достатня кількість зв'язків, які перешкоджають руху тіла як жорсткого цілого, в силу чого переміщення частинок тіла неможливі без його деформації.

Переміщення частинок деформованого тіла розкладаються на компоненти u , v , w , паралельні відповідно координатним осям x , y , z . Вважається, що ці компоненти є досить малими величинами, мінливими безперервно за обсягом тіла.

Через ε позначається відносне подовження, а через γ – відносна деформацію зсуву. Для вказівки напрямків деформації використовуються ті ж індекси, що і для компонент напруження. Шість величин ε_x , ε_y , ε_z , γ_{xy} , γ_{xz} , γ_{yz} називаються компонентами деформації:

$$\varepsilon_x = \frac{\partial u}{\partial x}, \varepsilon_y = \frac{\partial v}{\partial y}, \varepsilon_z = \frac{\partial w}{\partial z},$$

$$\gamma_{xy} = \frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x}, \gamma_{xz} = \frac{\partial u}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial x}, \gamma_{yz} = \frac{\partial v}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial y}.$$

Лінійні співвідношення між компонентами напружень і компонентами деформацій називаються законом Гука. Якщо уявити собі елементарний прямокутний паралелепіпед з гранями, паралельними координатним осям, схильний до дії нормального напруги σ_x , рівномірно розподіленого по двох протилежних гранях, як це має місце в дослідженні на розтягнення. Аж до досягнення межі пропорційності відносне подовження елемента дається формулою

$$\varepsilon_x = \frac{\sigma_x}{E},$$

де E – модуль пружності при розтягуванні.

Таке подовження елемента в напрямку осі x супроводжується звуженням в поперечному напрямку (стисненню), що визначаються компонентами деформацій

$$\varepsilon_y = -\nu \frac{\sigma_x}{E}, \varepsilon_z = -\nu \frac{\sigma_x}{E},$$

де ν – константа, яка називається коефіцієнтом Пуассона. Для багатьох матеріалів коефіцієнт Пуассона можна прийняти рівним 0,25. Для конструкційних сталей він зазвичай вважається рівним 0,3.

Якщо розглянутий елемент піддається одночасно дії нормальних напружень $\sigma_x, \sigma_y, \sigma_z$, рівномірно розподілених по його гранях, то шляхом накладення компонент деформацій, викликаних кожним з трьох напружень, можна отримати співвідношення:

$$\begin{aligned} \varepsilon_x &= \frac{1}{E} [\sigma_x - \nu(\sigma_y + \sigma_z)], \\ \varepsilon_y &= \frac{1}{E} [\sigma_y - \nu(\sigma_x + \sigma_z)], \\ \varepsilon_z &= \frac{1}{E} [\sigma_z - \nu(\sigma_x + \sigma_y)]. \end{aligned} \quad (1)$$

Ці співвідношення, підтверджуються численними експериментальними вимірюваннями.

У співвідношеннях (1) залежності між деформаціями і напруженнями повністю визначаються двома фізичними константами E і ν . Ті ж константи використовуються і для визначення залежності між деформацією зсуву і дотичним напруженням:

$$\gamma_{xy} = \frac{\tau_{xy}}{G}, \gamma_{xz} = \frac{\tau_{xz}}{G}, \gamma_{yz} = \frac{\tau_{yz}}{G},$$

де $G = \frac{E}{2(1+\nu)}$ – модуль пружності при зсуві, або модуль зсуву.

Розв'язуючи рівняння (1) відносно $\sigma_x, \sigma_y, \sigma_z$, можна знайти:

$$\begin{aligned} \sigma_x &= \frac{\nu E}{(1+\nu)(1-2\nu)} [\varepsilon_x + \varepsilon_y + \varepsilon_z] + \frac{E}{1+\nu} \varepsilon_x, \\ \sigma_y &= \frac{\nu E}{(1+\nu)(1-2\nu)} [\varepsilon_x + \varepsilon_y + \varepsilon_z] + \frac{E}{1+\nu} \varepsilon_y, \\ \sigma_z &= \frac{\nu E}{(1+\nu)(1-2\nu)} [\varepsilon_x + \varepsilon_y + \varepsilon_z] + \frac{E}{1+\nu} \varepsilon_z. \end{aligned} \quad (2)$$

За законом Лапласа [1] нормальна компонента напруження в окружному напрямку σ_θ яке виникає в стінці судини внутрішнім радіусом r_i під дією внутрішнього p_i та зовнішнього тисків p_o визначається за формулою:

$$\sigma_\theta = \frac{p_i r_i - p_o r_o}{h} \quad (3)$$

де $h = r_o - r_i$ – товщина стінки судини, а r_o відповідно її зовнішній радіус. Напруження розтягування σ_z направлене вздовж осі судини вдвічі менше ніж окружне напруження (див. рис. 3).

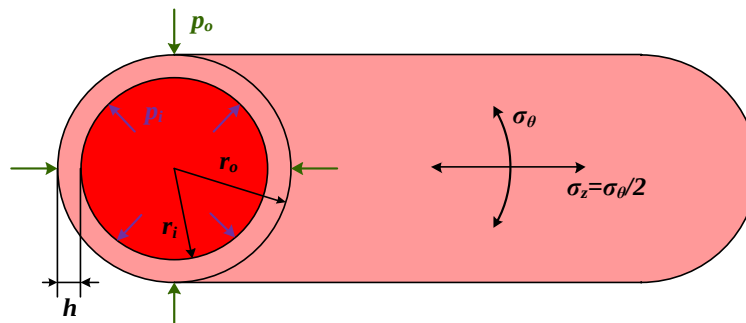


Рисунок 3

З формули (3) видно, що якщо зовнішній тиск p_o буде

$$p_o \geq \frac{p_i r_i}{r_o} \quad (4)$$

окружному напруження σ_θ в стінці судини буде від'ємним, тобто воно буде стискаючим, і відповідно, до цього переріз судинного русла буде зменшуватися. Це саме відбувається при вимірю-

ванні артеріального тиску за методом М.С. Короткова: коли тиск повітря, що нагнітається у манжету, вищий за систолічний (максимальний) тиск в артерії повністю припиняється кровотік.

Аналогічний процес відбувається при розтягуванні клаптя епітелію (див. рис. 4), але в цьому випадку роль тиску повітря у манжеті тонометра відіграє внутрішнє стискаюче напруження у напрямку у.

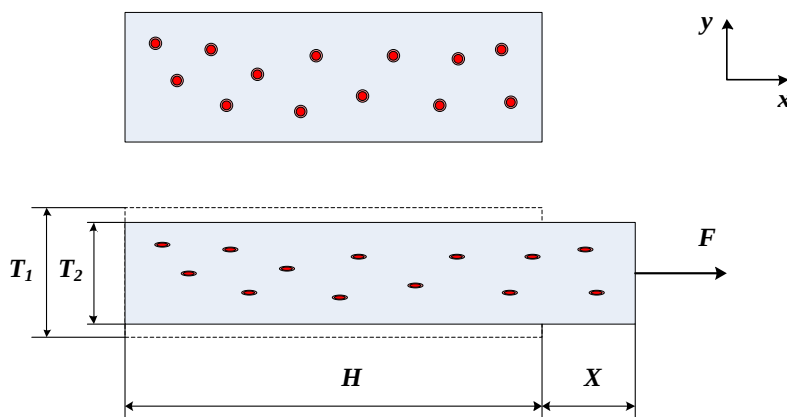


Рисунок 4. Переріз епітелію при витягуванні у напрямку осі x . F – сила розтягування, H – початковий позовжній розмір клаптя епітелію, X – позовжнє видовження, T_1 та T_2 – початкова та кінцева товщина епітелію.

Оцінимо спочатку величину стискаючого напруження у напрямку осі y , при якому відбувається звуження капілярного русла, за даними наведеними для капіляру [2] у таблиці 1 за формулою (4):

$$\sigma_y = \frac{p_i r_i}{r_o} \approx 3 \text{ кПа.}$$

Таблиця 1

Судина	Внутрішній діаметр, мкм	Товщина стінки, мкм	Тиск крові, мм рт.ст.
Капіляр	6	1	30

Далі оцінимо якій деформації у напрямку осі x відповідає стискаюче напруження у напрямку осі y . Зробимо це за формулою:

$$\varepsilon_x = -\nu \frac{\sigma_y}{E}.$$

Коефіцієнт Пуассона для м'яких тканин, у зв'язку із великим вмістом води, яка як відомо нестислива рідина, близький до 0,5 [3-6]. Значення коефіцієнта Пуассона для слизової оболонки ротової порожнини частіше приймається рівним 0,45 [5]. Складніше питання з модулем пружності E , його величина варіюється в дуже широких межах від 0,01 до 20 МПа [5,7-10]. Найчастіше зустрічаються дані про значення модуля пружності від 1 до 5 МПа

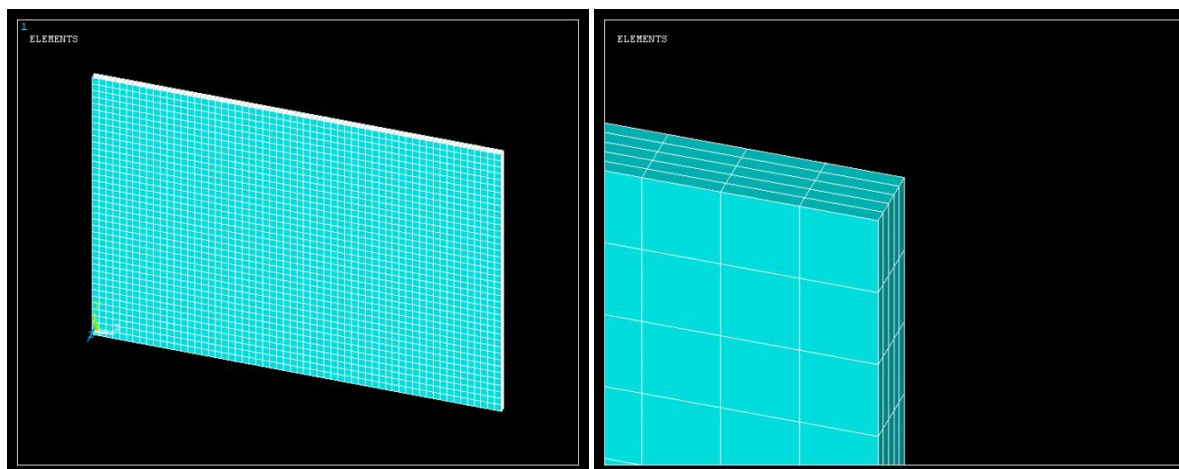
[5]. Візьмемо для оцінки середнє значення модуля пружності 3 МПа. Оцінка деформації дає:

$$\varepsilon_x = 0,135.$$

Таким чином, якщо дефіцит розміру X складає 3 мм то позовжній розмір клаптя епітелію H (величина відшарування) дорівнює 22,2 мм.

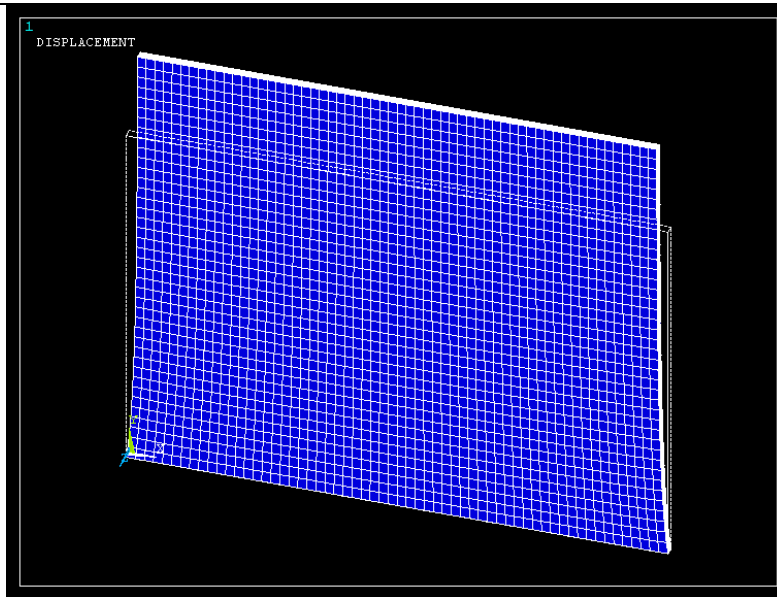
Ця оцінка досить приблизна для більш точних розрахунків треба розв'язувати рівняння (1) і (2) використовувати чисельні методи, а саме метод скінченних елементів. Це і є метою наших подальших досліджень

Результати моделювання методом кінцевих елементів розтягування клаптя епідермісу розміром (ширина $\times$ висота $\times$ товщина) = 30 $\times$ 20 $\times$ 0,5 мм.

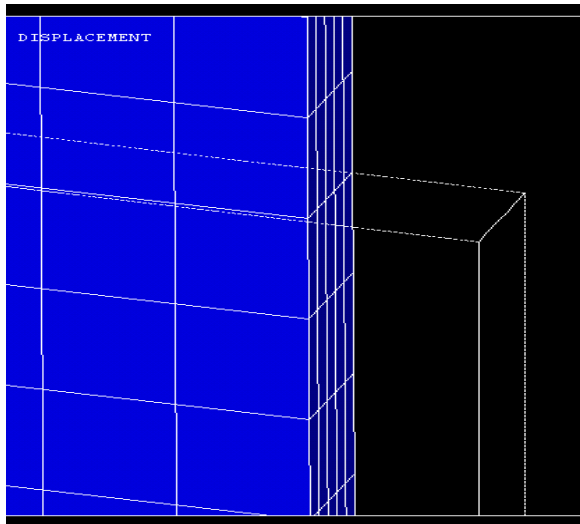


Малюнок 1. Розбиття клаптя на кінцеві елементи.

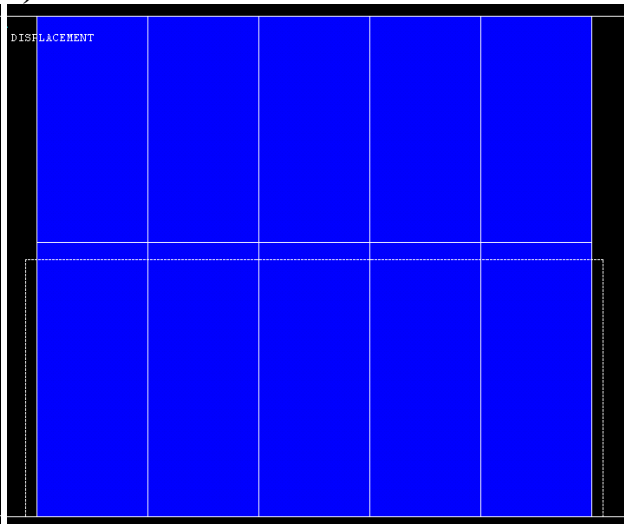
Клаптик натягується на розмір (ширина $\times$ висота) = 30 $\times$ 25 мм. Таким чином усувається необхідний дефіцит тканини шириною 5 мм в напрямку осі Y (вертикальна вісь). Відносне подовження при цьому становить $\lambda = 25/20 = 1,25$ Натяг клаптя спочатку відбувається в напрямку Y .



a)



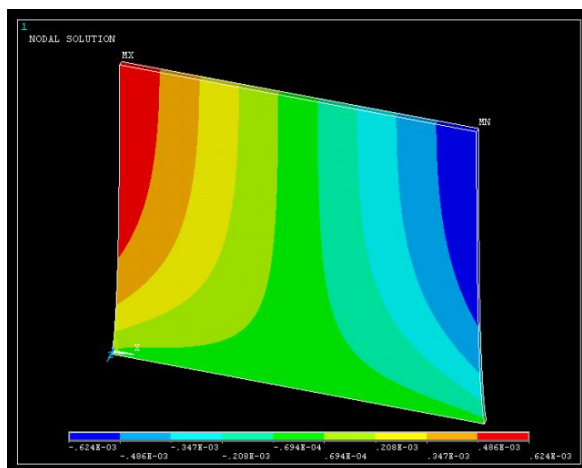
б)



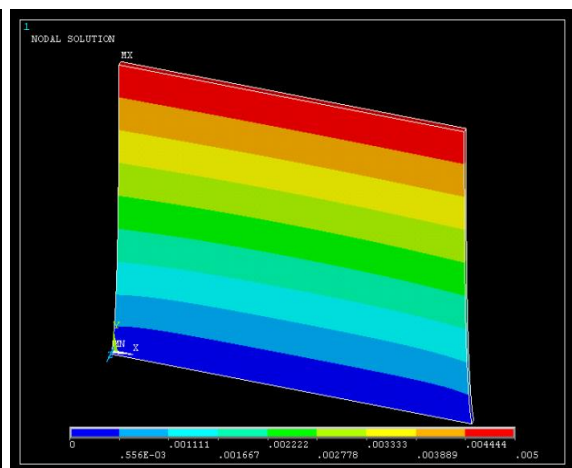
в)

Малюнок 2. Зміна первісної форми зразка при розтягуванні. Пунктиром показаний вихідний розмір.

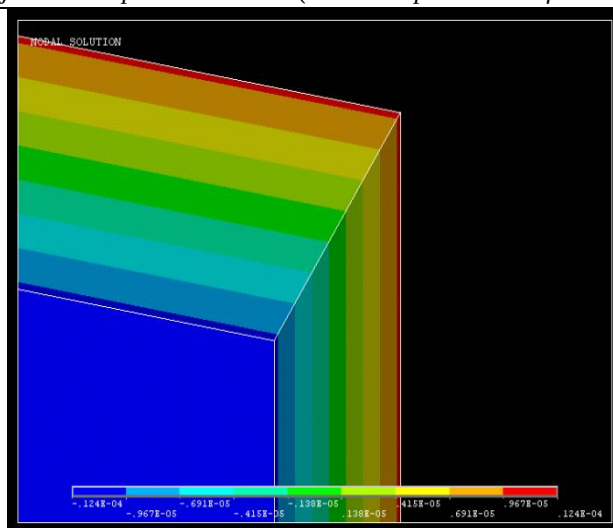
Як видно з малюнка 2 в силу не стисливості матеріалу зразка (збереження обсягу) при подовженні зразка в напрямку Y відбувається його утонення в напрямках X (рис. 2 б) і Z (рис. 2 в). Чисельні значення наведені на малюнку 3.



a)



б)

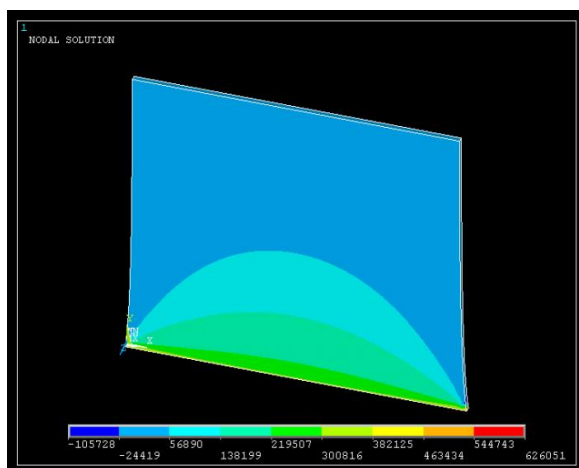


в)

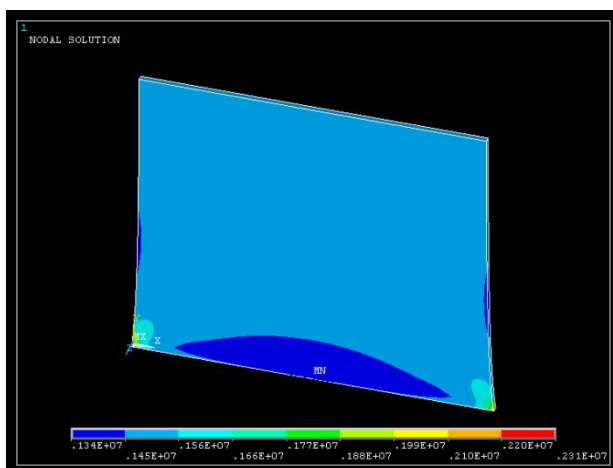
Малюнок 3. Переміщення вузлів елементів в напрямках: а) X; б) Y; в) Z.

З малюнка 3 випливає, що максимальне стоншення зразка в напрямку осі X становить $2 \times 0,624 = 1,248$ мм. А в напрямку осі Z складає $2 \times 0,0124 = 0,0248$ мм.

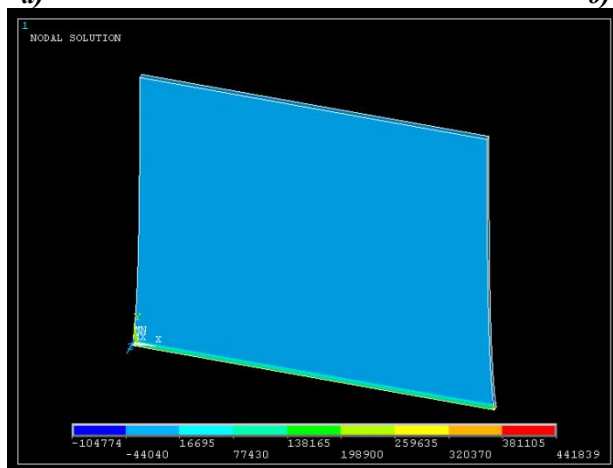
Напруження, що виникають при цьому в зразку показані на малюнку 4.



а)



б)

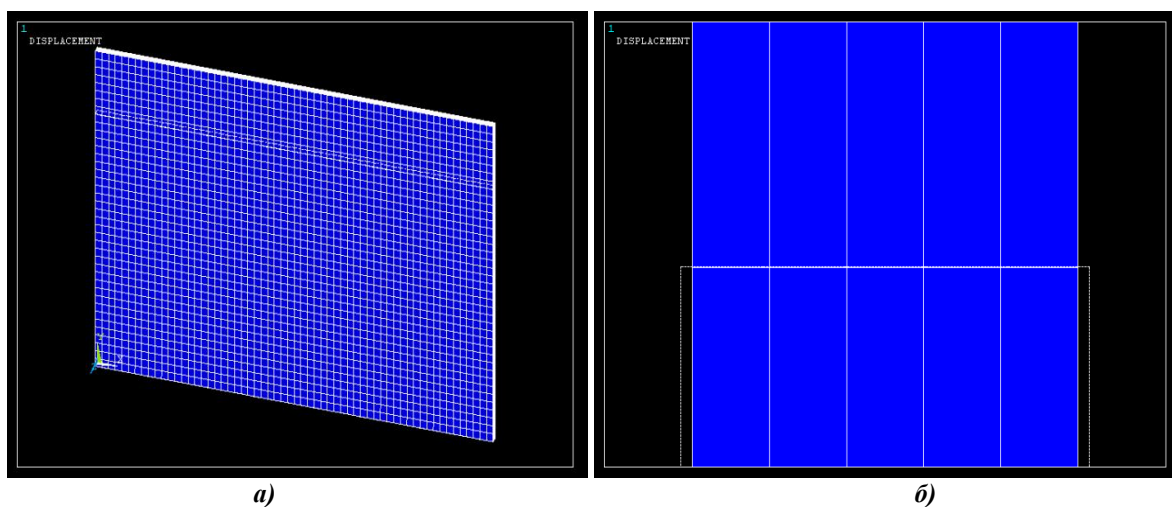


в)

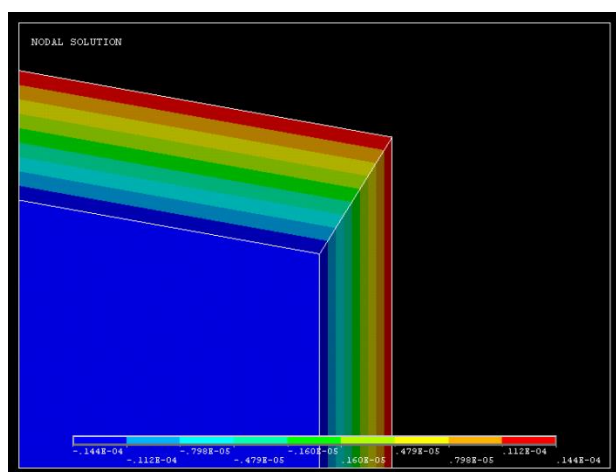
Малюнок 4. Розподіл компонент напружень в зразку виникає в результаті деформації: а) σ_x ; б) σ_y ; в) σ_z .

На малюнку 4 знак мінус компоненти напруги вказує на стискуюче напруження, а знак плюс на розтяжне напруження. З малюнка 4 в видно, що Z-компонента напруги σ_z практично у всьому об'ємі зразка негативна (-44,04 кПа).

Для того, щоб закрити зазори в напрямку X, що виникли в результаті стоншування зразка в цьому напрямку, необхідно дорастягнути зразок в напрямку X.

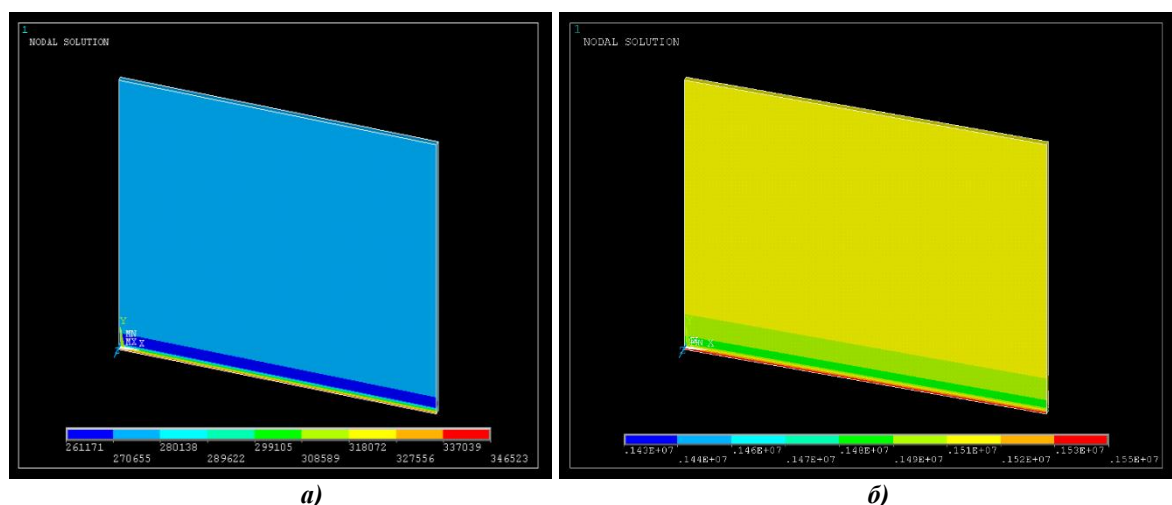


Малюнок 5. Зміна первісної форми зразка при розтягуванні до розміру 30×25 мм. Пунктиром показаний вихідний розмір. б) проекція на площину YOZ.



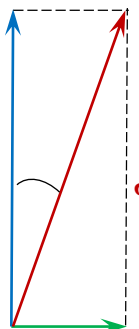
Малюнок 6. Переміщення вузлів елементів в напрямку Z при остаточному розтягуванні зразка.

В остаточному стані зразок змінює свої геометричні розміри тільки в напрямках Y і Z. При цьому в напрямку Y зразок розтягується, а в напрямку Z стискається: максимальне стоншення осі Z складає $2 \times 0,0144 = 0,0288$ мм (див. Рис. 6).



Малюнок 7. Розподіл компонент напружень в зразку виникає в результаті остаточного розтягування зразка: а) σ_x ; б) σ_y .

За розподілом компонент напружень σ_x і σ_y в зразку (див. Рис. 7), що виникають в результаті остаточного розтягування зразка, ми можемо оцінити кут під яким повинна бути спрямована сила, що розтягує, прикладена до кутів зразка. Очевидно, що даний кут буде змінюватися в залежності від геометрії вихідного зразка і його геометрії після деформації.



Малюнок 8. Діаграма напруг в площині XOY.

З малюнка 8 слід, що:

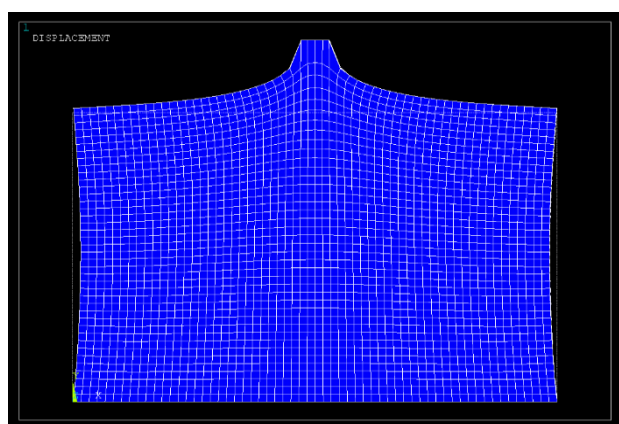
$$\operatorname{tg} \theta = \frac{\sigma_x}{\sigma_y}.$$

Звідки знаходимо кут θ :

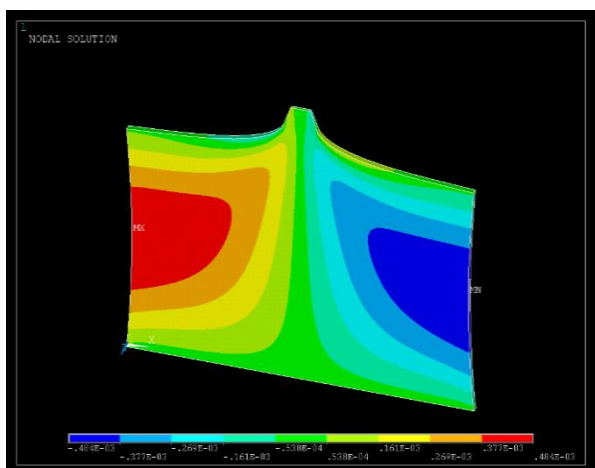
$$\theta = \arctg\left(\frac{\sigma_x}{\sigma_y}\right).$$

Значення компонент напруги дорівнюють відповідно: $\sigma_x = 275$ кПа, $\sigma_y = 1,515$ МПа. Розрахунок дає:

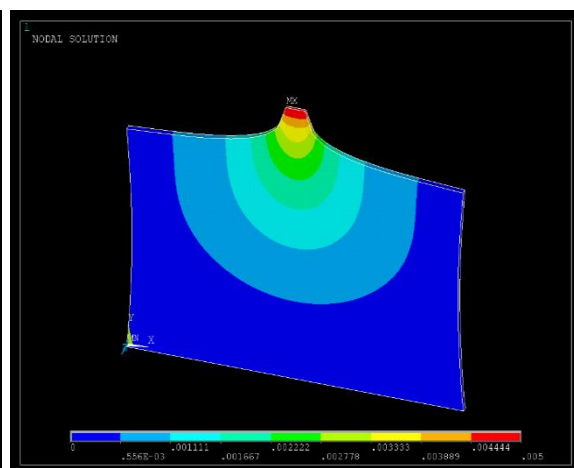
$$\theta = \arctg\left(\frac{2,75 \times 10^5}{1,515 \times 10^6}\right) = \arctg\left(\frac{2,75 \times 10^5}{1,515 \times 10^6}\right) = 10,3^\circ.$$



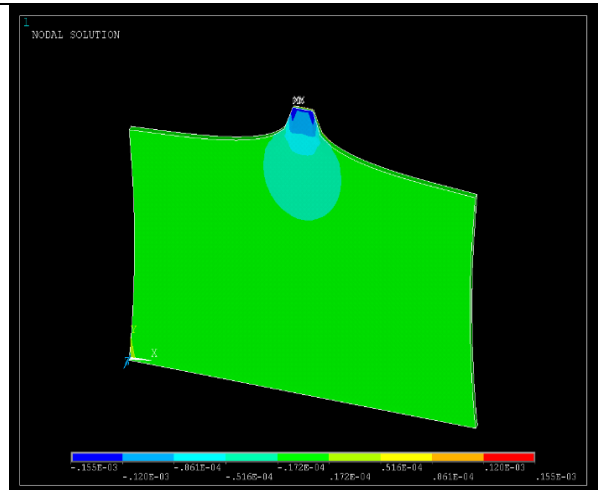
Деформований зразок



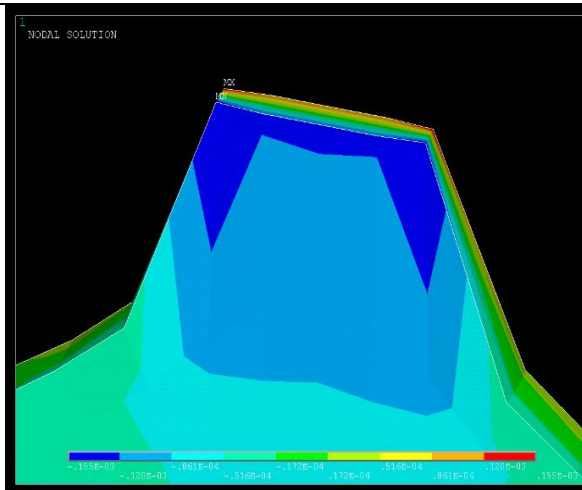
а)



б)



б)



в)

Перемещения узлов элементов в направлениях: а) X; б) Y; в) Z, г) Z (увеличено).

Висновки

Як показав розрахунок, оскільки пружні сили потенційні, робота сил не залежить від шляху натягу. Грають роль тільки вихідне (початкова) і кінцеве стану зразка тобто його початкова та кінцева форми. Клаптом 30×25 мм можна розтягнути і таким чином усунути необхідний дефіцит тканини шириною до 5 мм в напрямку осі Y (вертикальна вісь). Відносно подовження при цьому становить $\lambda = 25/20 = 1,25$. Натяг клаптя спочатку відбувається в напрямку Y. Таким чином можливо підвищити ефективність проведення кісткової аугментації у хворих вторинної адентії і зменшити державну ризик виникнення післяопераційних ускладнень викликаних ішемією слизового клаптя в процесі його натягу, математичне моделювання по запропонованій системі дозволяє підрахувати допустиму силу натягу і допустиму деформацію слизових клаптів порожнини рота.

Список літератури

[1] Avetikov D. Experimental-morphological substantiation of expediency to use the skin glue «Dermabond» for postoperative wound closure / D. Avetikov, K. Loza, I. Starchenko, E.O. Loza, M.I. Marushchak // GeorgianMedicalNews. – 2015. – V.244-245, №7-8. – P.90-93.

[2] Alekseeva V., Lupyr A., Urevich N., Nazaryan R., Gargin V. Significance of Anatomical Variations of Maxillary Sinus and Ostiomeatal Components Complex in Surgical Treatment of Sinusitis. Novosti Khirurgii. 2019 Mar-Apr; Vol 27 (2):168-176 doi: 10.18484/2305-0047.2019.2.168

[3] Fung, Y.C., *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*, New York: Springer, pp. 568, 1993.

[4] Herman, I.P., *Physics of the Human Body*, Cham: Springer, pp. 953, 2016.

[5] Choi, A.P.C. and Zheng, Y.P., Estimation of Young's modulus and Poisson's ratio of soft tissue from indentation using two different-sized indentors: finite element analysis of the finite deformation effect, Med.

Biol. Eng. Comput., vol. 43, no. 2, pp. 258-264, 2005. DOI: 10.1007/BF02345964

[6] Delalleau, A., Josse, G., Lagarde, J.-M., Zahouani, H. and Bergheau, J.-M., Characterization of the mechanical properties of skin by inverse analysis combined with the indentation test, J. Biomech., vol. 39, no. 9, pp. 1603-1610, 2006. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2005.05.001

[7] Denga O, Pyndus T, Gargin V, Schneider S. Influence of metabolic syndrome on condition of microcirculatory bed of oral cavity. Georgian Med News. 2017 Dec;(273):99-104.

[8] Chen, J., Ahmad, R., Li, W., Swain, M., and Li, Q., Biomechanics of oral mucosa, J. R. Soc. Interface, vol. 12, no. 109, pp. 20150325, 2015. DOI: 10.1098/rsif.2015.0325

[9] Gross, W. and Kress, H., Simultaneous measurement of the Young's modulus and the Poisson ratio of thin elastic layers, *Soft Matter*, vol. 13, no. 5, pp. 1048-1055, 2017. DOI: 10.1039/c6sm02470j

[10] Geerligs, M., van Breemen, L., Peters, G., Ackermans, P., Baaijens, F. and Oomens, C., *In vitro* indentation to determine the mechanical properties of epidermis, J. Biomech., vol. 44, no. 6, pp. 1176-1181, 2011. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2011.01.015

[11] Goktas, S., Dmytryk, J.J., and McFetridge, P.S., (2011). Biomechanical Behavior of Oral Soft Tissues, J. Periodontol., vol. 82, no. 8, pp. 1178-1186, 2011. DOI: 10.1902/jop.2011.100573

[12] Kovach I, Buniatian K, Makarevych A, Verbyts'ka A, Gargin V. Influence of tricalcium silicate on course of traumatic pulpitis. Georgian Med News. 2018 Mar;(276):130-134.

[13] Hara, Y., Masuda, Y., Hirao, T., and Yoshikawa, N., The relationship between the Young's modulus of the stratum corneum and age: a pilot study, Skin Res. Technol., vol. 19, no. 3, pp. 339-345, 2013. DOI: 10.1111/srt.12054

[14] Weickenmeier, J., Jabareen, M. and Mazza, E., Suction based mechanical characterization of superficial facial soft tissues, J. Biomech., vol. 48,

no. 16, pp. 4279-4286, 2015. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2015.10.039

[15] Аветіков Д. С. Біомеханічне обгрунтування одноосної деформації шкірно-жирових клаптів скроневої та виличної ділянок при виконанні верхньої рідідектомії / Д. С. Аветіков, А. А. Гутник, І. В. Бойко, О. С. Іваницька, Н. В. Цветкова // Клінічна хірургія. – 2015. – Вип. 5 (873). – С. 55-57.

[16] Ву Вьет Куонг. Возникновение одонтогенной флегмоны ассоциированной с полиморфным вариантом 896A/G гена TLR4, но не 2258G/A гена TLR2 / Ву Вьет Куонг, Д.С. Аветиков, О.А. Шлыкова [и др.] // Клінічна хірургія. – 2014. – № 10. – С. 54-56.

[17] Лоза Х.О. Клінічна характеристика стану рубцево-змінених тканин шкіри після операції / Х.О. Лоза, С.О. Ставицький, Є. О. Лоза, Л.І. Волошина, Д.С. Аветіков // Клінічна хірургія. – 2016. – № 4 (885). – С.61-63.

Markarian David

MD Department of Andrology-reproductology clinic "Health Line" Moscow

ASSOCIATION OF FATHERS ASTENOTERATOZOOSPERMIA AND MENTAL DISEASES IN OFFSPRINGS. THE NEED OF PRECONCEPTIONAL CARE FOR MEN WITH THE ASTENOTERATOZOOSPERMIA BEFOR CONCEPTION FOR THE PREVENTING OF MENTAL DESORDERS IN OFFSPRINGS.THREE CLINICAL CASE.

Маркарян Давид Серопович

д.м.н Отделение Андрологии-Репродуктологии М.Ц. "Health Line" Москва

АССОЦИАЦИЯ АСТЕНОТЕРАТОЗООСПЕРМИИ У ОТЦОВ И ПСИХИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ У ПОТОМСТВА. НЕОБХОДИМОСТЬ ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ МУЖЧИН С АСТЕНОТЕРАТОЗООСПЕРМИЯМИ ДО ЗАЧАТИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПОТОМСТВА. ТРИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ.

Abstract. On the material of three Families (13-25 years observatons) it is described the association between infection in semen,cigarette smoking. Astenoteratozoospermia and Mental Diseases in Offsprings. Preconceptional care of Men, treatment of Teratozoospermia, opens huge opportunities for Prevention of Mental disorders in Offsprings. The New mutations in sperm in our cases was the main cause of Mental disorders in Offsprings (autism,schizotipical disorders). Key words: astenoteratozoospermia,new mutations in sperm,mental diseases, autism, prevention mental disorders, preconceptional care

«Хочеш получить здоровое племя посей здоровое семя»

Народная мудрость.

Резюме. На материале трех семей (13-25 лет наблюдений) описана ассоциация между астенотератозооспермиями у отцов, инфекциями в сперме, курением сигарет, Новыми мутациями в спермиях отцов (тератозооспермия)и психическими болезнями у потомства. Снижение **уровня тератозооспермии на этапе ППМ открывает большие перспективы** для профилактики большей части психических и других болезней человека.На нашем материале «новые мутации» в спермиях отцов были главной причиной психических расстройств у потомства (аутизм, шизотипические расстройства). Ключевые слова: астенотератозооспермия, психические болезни, аутизм, новые мутации в спермиях, профилактика психических болезней прегравидарная подготовка.

Введение. Психическими болезнями страдает до 25% населения развитых стран.Причем в большей части случаев причины остаются не ясными. Установлено, что большая часть всего спектра психических болезней (аутизм, шизофрения, расстройства эмоций и поведения, социальная дезадаптация

и др.) возникает de novo в потомстве здоровых родителей.Т.е в большей части случаев не передаются по вертикали, а возникают на уровне гаметогенеза и эмбрионального развития. Описано более 20 генных, хромосомных, эпигеномных мутаций, ассоциированных с аутизмом, шизофренией и другими расстройствами психики. Например, синдром ХУУ характеризует мужчин с крайне агрессивным поведением, что однозначно указывает на мутационное событие в мейзе сперматогенеза-повреждение механизма расхождения удвоенной У-хромосомы в разные гаметы. В мировой литературе приведено много фактов доказывающих, что все мутации, ведущие к психическим болезням, возникают в гаметах de novo до зачатия и в период беременности. Есть основания считать, что практически все мутации, ведущие к психическим болезням, возникают de novo в спермиях отцов и Астенотератозооспермия может быть интегральным маркером этих мутаций. Большая роль мужчины в передаче новых мутаций потомству определяется тем фактом, что на одно деление яйцеклетки в месяц у женщин (2-й мейоз при оплодотворении), приходится миллиарды митозов и миллионы мейозов в сперматогенезе у мужчин. А митоз и мейоз, когда происходят преобразования и разделение хромосом, синтез новой молекулы ДНК –являются периодами в жизни

клетки наиболее чувствительными к широкому спектру мутагенов химической (например бактериальные токсины, свободные радикалы, токсины табачного дыма), физической (радиация, перегрев семенников) и биологической природы (токсины бактерий, вирусов, простейших). Ценность настоящего исследования в том, что возможно впервые, одному и тому же специалисту по сперматогенезу и мужскому бесплодию, удалось не только исследовать сперматогенез у мужчин с тяжелыми формами астенотератозооспермии до зачатия и начать их лечение, но и собрать сведения о состоянии психического здоровья их потомства спустя 13-25 лет.

Материалы и методы. В работе обобщен материал по 3 семьям, которые в 1991-1999 гг. обратились для лечения по поводу мужского бесплодия. 1. **Семья «А».** Обратилась в 1992 г. У мужа тотальная тератозооспермия (Астенотератозооспермия. Инфертильность). Причины- обильная смешанная инфекция в сперме, алкоголизм, курение до 40 сигарет в сутки. 2. **Семья «В».** Обследована в 1991 г. Диагноз тотальная тератозооспермия. Причины-

обильная инфекция в сперме и рентгеноблучение области таза (была травма). 3. **Семья «С».** Обследована в 1999 г. Тотальная тератозооспермия. Причина- обильная смешанная инфекция в сперме, алкоголизм, курение 20-40 сигарет в сутки, периодическая работа с аппаратом сварки металлов. Во всех случаях индекс Крюгера менее 3.

Будущие матери и физически здоровы, и фертильны. Манифестными психозами семьи неотягощены. Спермограммы делали по рекомендации ВОЗ (6,7). Уровень тератозооспермии оценивали по строгим критериям Kruger (7,8). Наличие микрофлоры в сперме оценивали по результатам микроскопии после окраски Methylene blu и бактериальным посевам. Микрофотографии эякулята и отделяемого уретры у названных выше пациентов мы тот период не делали. Приведенные ниже фотографии сделаны много позже на других пациентах с практически идентичной картиной той, которую мы наблюдали у мужчин из описываемых семей. Нам представляется, что они представят для специалистов определенный интерес.

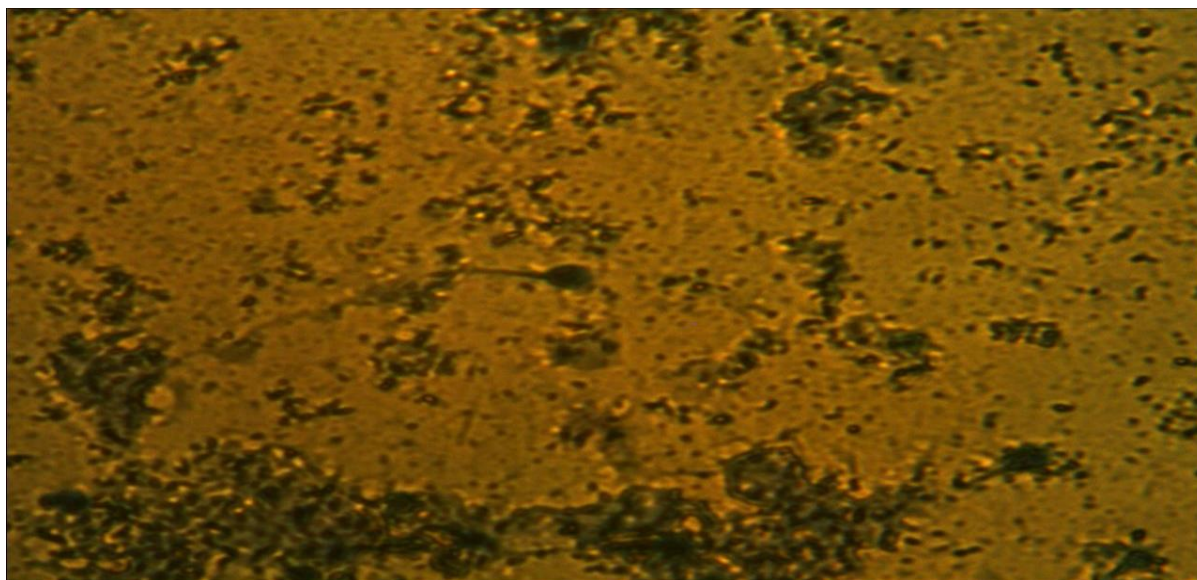


Рис.1 Пример астенотератозооспермии у пациента проходящего лечение по поводу мужского бесплодия.

Обильная смешанная аэробно-анаэробная микрофлора, сходная с кишечной. Бактериальные пленки. Аномальный спермий. Данная микрофлора индуцирует ОС-оксидативный стресс и продуцирует токсины-мощные мутагены –протеазы и липазы. Протеазы разрушают ферменты репарации ДНК. Липазы-повреждают оболочки спермиев и митохондрий. У супруги бактериальный вагиноз.

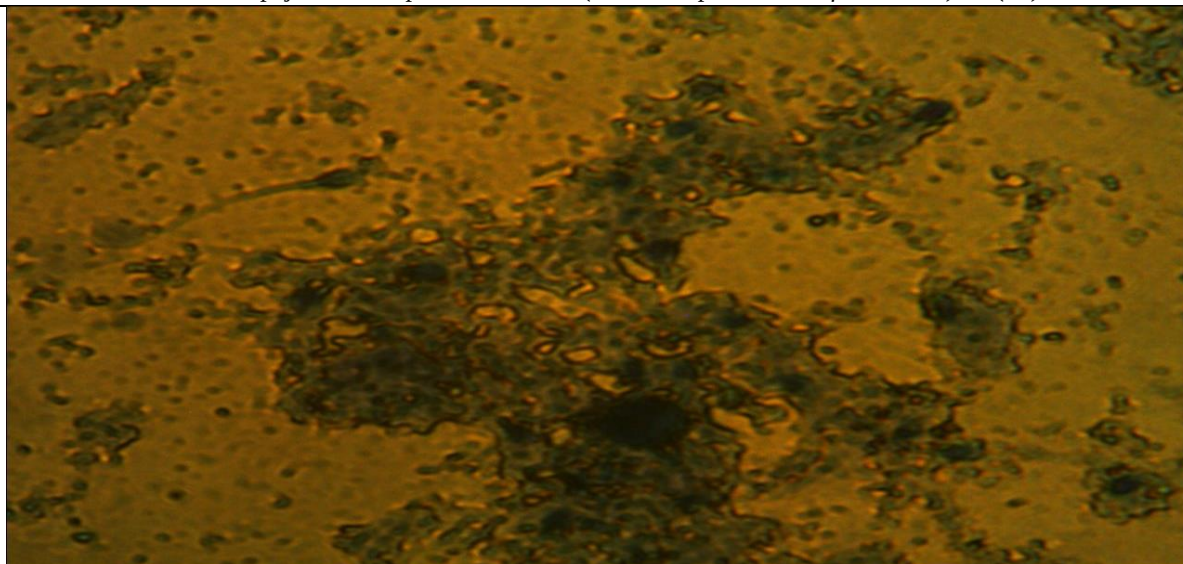


Рис.2. Тот же пациент. Обильная смешанная микрофлора. Сpermий и бактериальные пленки.

У супруги бактериальный вагиноз.

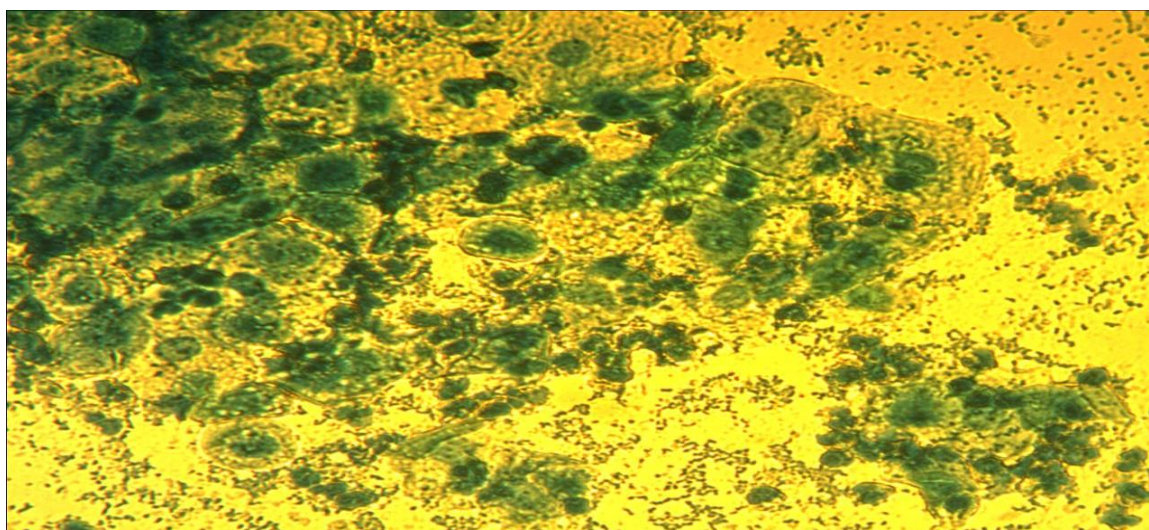


Рис.3. Пример бактериального уретропростатита у пациента с астенотератозоосpermией и мужским бесплодием.

У супруги эндометрит и бактериальный вагиноз. Клетки воспаления, обильная смешанная микрофлора и единичные трихомонады (слева по центральной оси).

Состояние психики у потомства описана на основании выписок из историй болезни и сведений, полученных от родителей. **Результаты.** Семьям был разработан 4-6 месячный курс терапии для восстановления нормального сперматогенеза. Его первый этап был направлен на устранение инфекции из половых желез и мочеполовой системы, запрет на алкоголь и курение. Здоровый образ жизни. Рацион, состоящий из примерно 500 гр. фруктов, зелени, овощей. Орехи, мед и морепродукты. Отказ от нездоровой пищи (выпечка, переработанное мясо – колбасы, фаст-фуды и др.), ограничения по количеству красного мяса в неделю и др. Обязательная ежедневная физическая активность – бег, ходьба, фитнес. Всем были рекомендованы курсы Цернилтона, Спемана, витамина Д, В9 (фолиевая кис-

лота), витамины А, Е, С. Пациентам было разъяснено, что минимальный период для восстановления сперматогенеза 3-4 месяца, с необходимостью посещения врача и анализа спермограмм один раз в месяц для коррекции лечения при необходимости. В письменном виде был указан строгий запрет на зачатие в этот период и необходимость барьерной контрацепции до окончания лечения и реабилитации сперматогенеза до нормы. Однако все три семьи этот запрет нарушили и после второго посещения врача исчезли из поля зрения по причине выезда за пределы моей территории. Как рассказали потом родители, они выполнили только рекомендации на первый месяц лечения, поскольку почувствовали улучшения сексуальной функции, больше не лечились и к врачу не обращались. В течение 6-12

месяцев во всех трех семьях возникла беременность. Роды в срок доношенными плодами без видимых пороков развития. В семье «А» родилась внешне здоровая девочка (1993) в семье «В» внешне здоровые девочка и потом мальчик (1992 и 1994) в семье «С» два внешне здоровых мальчика (2001 и 2003). На момент написания данной работы (2018 г) у девочки из семьи «А» и у девочки из семьи «В» - шизотипические расстройства эмоций и поведения с явлениями анорексии. У мальчика из семьи «В» и у мальчика из семьи «С» – аутизм, склонность к депрессиям. Были периоды суицидальных расстройств. Есть и другие пороки развития. **Заключение.** Тератозооспермия – важнейший фактор мужского бесплодия. Является следствием мутагенных воздействий на митозы и мейозы в сперматогенезе, а также на хроматин в головках зрелых спермиев в половых путях и в половых железах. Список мутагенов для сперматогенеза очень длинный, от курения табака до пестицидов и мобильных телефонов. Но наибольшее практическое значение на сегодня имеют токсины инфекций, курение табака, избыточный алкоголь, нездоровое питание и связанный с ними оксидативный стресс (свободный кислород, свободные радикалы) - ОС. На нашем материале обнаружена Ассоциация названных Мутагенов и Тератозооспермии, как интегрального маркера мутационных событий в сперматогенезе и в спермиях с одной стороны и возникшими заново психическими болезнями у потомства с другой (на нашем материале это аутизм, шизотипические расстройства и др). Вырисовывается цепочка **событий- А) Генитальные инфекции, курение, алкоголь, Оксидативный стресс. В) Мутагенное воздействие на сперматогенез и индукция новых мутаций. С) Спермии-мутанты в виде тератозооспермии. Снижение индекса Крюгера. Д) Перинатальная патология, пороки развития и психические болезни.**

Выводы на трех семьях выявлена ассоциация между Астенотератозооспермией и Психическими расстройствами у потомства. Учитывая глобальную значимость психической патологии среди людей, требуются дальнейшие подтверждения наших данных на десятках и сотнях новых случаев, для чего необходимо финансирование таких работ из государственных или частных источников. Наш уникальный по длительности, но ограниченный по объему опыт позволил сделать вывод, что Прегравидарная (Преконцепционная) Подготовка Мужчин (ППМ) и лечение тератозооспермий, для уменьшения доли мутантных спермиев в эякуляте, открывает огромные возможности для первичной, до зачатия, Профилактики Психических и других Болезней, значительная часть которых является результатом Новых мутаций в спермиях (5). Это будет качественно новая, намного более эффективная репродуктивная медицина. ПП мужчин обеспечит получение более качественного, более здорового поколения и резко снизит затраты на их лечение на

протяжении всей дальнейшей жизни. Поэтому необходимы новые широкие исследования в этом направлении. Сегодня есть эффективные способы снижения уровня астенотератозооспермий и патологии морфологии спермиев до безопасных для потомства значений - более 15% спермиев с нормальной морфологией по критериям Крюгера (8,9) при лечении мужского бесплодия и при подготовке мужчин к зачатию (ППМ). Это резко повышает шансы на здоровое зачатие, благополучное течение беременности и минимизирует пороки развития и генетическую патологию у потомства. ППМ стоит дешево, не создает практически никаких проблем для будущих отцов. Улучшает не только их сперматогенез, но и общее здоровье и работоспособность мужчин и пригодна к массовому применению в амбулаторных условиях. ПП мужчин, лечение астенотератозооспермии, нормализация сперматогенеза, улучшение качества семени по морфологии спермиев, открывает новые колоссальные возможности для снижения уровня психической патологии у детей, подростков, взрослых и вообще всей патологии, идущей от момента зачатия ребенка. А это большая часть патологии у детей, подростков и взрослых. Поэтому необходимы новые многоцентровые, широкие исследования в этом направлении. Наш опыт применения ППМ на большой популяции (около 90 тысяч населения), в контакте с гинекологами в 2005-2015 гг, позволил в 3-4 раза улучшить перинатальные показатели, в 4 раза снизить частоту пороков развития, частоту болезни Дауна снизить до нуля. (3,4).

Работа выполнена на собственные средства, на собственном материале, конфликтов интересов нет.

Литература. Referencies.

1. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол. Status Praesens, Москва, 2016, 41-42
2. Preconceptional care. WHO. Geneva. 2012. Cambridge press, 2013
3. Маркарян Д.С. В Материалах 14-го Конгресса урологов России. 2014 Саратов, с. 438-440
4. Маркарян Д.С. Тезисы 5-й Всеросс. Конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья». М. 2013. с. 98-99
5. Contton C., et al., Hum. Reprod. Update. 2015. Jul-Aug 21 (4) 455-85
6. WHO 1999. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействию сперматозоидов с цервикальной слизью. 4-е изд. Москва. МедПресс. 2001 г.
7. WHO 2010. Laboratory manual for the examination and processing of human semen. 2010, 5th Ed.
8. Kruger T.F. et al. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization, Fertil. Steril. 1988, 49; p.112-117
9. Kruger T.F. et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization, Fertil. Steril. 1986; 46; p.1118-1123.

Хохлачева Наталья Александровна

доктор медицинских наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней,
Ижевская государственная медицинская академия,
Удмуртская республика, Россия

Михайлова Ольга Дмитриевна

кандидат медицинских наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней,
Ижевская государственная медицинская академия,
Удмуртская республика, Россия

Вахрушев Яков Максимович

заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор
кафедра пропедевтики внутренних болезней,
Ижевская государственная медицинская академия,
Удмуртская республика, Россия

Глазырина Наталья Николаевна

кафедра пропедевтики внутренних болезней,
Ижевская государственная медицинская академия,
Удмуртская республика, Россия, аспирант

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С I СТАДИЕЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В ШКОЛЕ ЗДОРОВЬЯ

Khokhlacheva N.A.

PhD, Professor, Department of Propedeutic of Inner Diseases,
Izhevsk State Medical Academy, Udmurt Republic, Russia,

Mikhaylova O.D.

PhD, professor assistant, Department of Propedeutic of Inner Diseases,
Izhevsk State Medical Academy, Udmurt Republic, Russia,

Vakhrushev Ya.M.

PhD, Professor, Department of Propedeutic of Inner Diseases, Head of Department,
Izhevsk State Medical Academy, Udmurt Republic, Russia,

Glazyrina N.N.

Izhevsk State Medical Academy,
Department of Propedeutic of Inner Diseases,
Udmurt Republic, Russia, Postgraduate

EDUCATION OF THE PATIENTS WITH I STAGE OF CHOLELITHIASIS AT THE HEALTH SCHOOL

Summary. Patients with stage I cholelithiasis were taught at the school of health according to the special structured program. The psycho-emotional state, sanitary education and medical activity of patients were investigated in dynamics.

It was revealed that the training of patients at the school of health as part of complex therapy contributed to the better therapeutic effect, that was manifested in the early pain and dyspeptic syndromes reduction, the restoration of psycho-emotional balance. There was a positive dynamics of sanitary education and medical activity, that was expressed in increasing the knowledge level on the problem of cholelithiasis and readiness to apply this knowledge in practice.

Thus, we evaluate the therapeutic training of patients with stage I of CL at the school of health as clinically justified and promising direction of treatment of CL and prevention of gallbladder stone formation.

Key words: cholelithiasis, school of health, psycho-emotional status, health literacy, medical activity.

PROBLEM STATEMENT. Many risk factors for various diseases directly depend on the person [1,2]. Low medical culture of a significant part of the population is an important obstacle to the formation of active health promotion behavior [3,4].

As it turned out, health education – passive receiving of medical information – is not an effective way to promote healthy lifestyles. A very important role here belongs to the active educating to hygienic medical skills (trainings, role-playing games) for their subsequent use in life [5,6,7]. Such task is faced by schools

of health for patients, that are widely introduced in the practice of health care in recent years [8,9]. This approach contributing to the improvement of the preventive direction with the using of resource-saving technologies, is also relevant due to realization of the national project "Health", started on 01.10.2018.

ANALYSIS OF RECENT RESEARCHES AND PUBLICATIONS.

The literature covers the organization of health schools for patients with various pathologies [10,11],

but we have not found information about the organization of training for patients with cholelithiasis (CL). Meanwhile, this issue is extremely important and relevant today due to the ever wider and year-on-year increasing spread of this pathology [1,2,6].

FORMULATING THE PURPOSE OF THE ARTICLE. The training of patients in the school of health was organized with the **aim** to improve the effectiveness of therapy of cholelithiasis and to prevent the gallbladder stone formation.

MATERIAL AND METHODS.

210 patients with I (pre-stone) stage of CL (classification of CSIIG, 2001) were examined. [12]. The study was spent during their hospitalization to the gastroenterology Department of Municipal Clinical Hospital due to various pathologies of the hepatobiliary system (biliary dysfunction, chronic non-calculous cholecystitis, non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease).

The age median was 48 (32-65) years, there were 96 males and 114 females. Criteria for inclusion in the study were the next: age 20-65 years, the presence of biliary sludge on ultrasound examination (USE) of the gallbladder, the presence of an informed voluntary consent signed by patient (due to order No. 390n of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from 23.04.2012). Criteria for exclusion from the study: age less than 20 and more than 65 years, severe condition, cancer, mental disorders. This study was allowed by the ethical Committee of the Izhevsk State Medical Academy.

The diagnosis was verified by ultrasound investigation of the gallbladder. In addition to the clinical study (anamnesis, physical study), the study of psycho-emotional status of patients was performed. The levels of reactive anxiety (RA), as a state at the moment, and personal one (PA), as a stable characteristic of a person were investigated with the help of the Spielberg-Hanin test. The level of depression (D) was studied using the self-assessment scale of depression by V. Zung.

The examined patients were divided into two groups. The observation group (123 patients) together with base therapy in accordance with medical and economic standards (MES), were toughed at the school of health. The comparison group (87 patients) received only MES therapy. The groups were balanced by gender and age. The results were compared with the data of the control group, which included 50 healthy volunteers aged 30 to 60 years.

The organization of the school of health was guided by the Order of MH of the Russian Federation № 455 from 23.09.2003 "Improvement of activity of health organizations for disease prevention in the Russian Federation" and Order of Ministry of Health UR № 449 dated 13.09.2011 "Organization of health schools activity on issues of formation of healthy lifestyle". The duration of the training cycle was 10 lessons for 50-60 minutes. Classes were carried out by the method of active learning. The distribution of time was as follows: 30 % - information lecture, 30 % - discussion, 30 % - practical work (case-method, role-playing games), 10 % - individual consultations.

The effectiveness of health school education was evaluated by the levels of health literacy (HL) and medical activity (MA) determined before and after the cycle of classes. The criteria for assessing the levels of GL and MA were the results of tests and questionnaires developed according to the conceptual model of health literacy proposed in the European survey of population health literacy (2012). They included questions on risk factors for CL and the ability to apply the information in practice.

The calculation of the required number of observations was based on the calculation of the sample size with the level of statistical power of the study $p=0.80$ and was performed using statistical software packages Statistica 6.1 (Stat Soft), allowing to estimate the sample population as corresponding to the normal distribution. Randomization of patients was carried out at the stage of group formation using the method of simple randomization with random number tables. To determine the relationship between the analyzed qualitative characteristics, the criterion χ^2 was used. The data in the table are presented as average values (M) with the determination of their errors ($\pm m$). The reliability was evaluated by the Student's criterion, the difference is considered reliable in $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

At USE biliary sludge in the cavity of the gallbladder (suspension of hyperechogenic particles, putty bile, microlithiasis) was found in 100% of patients, it was the criterion for inclusion in the study. In anamnesis, pain abdominal syndrome was revealed. As a rule, the pain was localized in the right hypochondrium, was dull, oppressive, intensified after eating, less often the pain was acute, colic-like. Among the symptoms of biliary dyspepsia prevailed eructation, slight nausea, bitter taste in the mouth, unstable stool with alternation of diarrhea and constipation.

In the examined patients, both reactivity to external and internal stimuli (RA) and the level of personal anxiety (PA), characterizing the tendency to perceive a large range of situations as threatening, were significantly increased; the level of depression (D) as one of the manifestations of psycho-emotional disadaptation, was high (table 1). These results are consistent with the previously described in the literature data about high anxiety of patients with pathology of the biliary system [13].

To develop a structured training program for the cycle among the patients of the observation group, a survey was conducted, that revealed that 74 patients (60.16%) preferred a conversation with a doctor to all other sources of information about their health. 89 patients (72.35%) wanted to receive detailed information about proper nutrition in CL, 64 patients (52.03%) – about rational moving activity and 47 patients (38.21%) needed data about the harmful effects of smoking and alcohol for health. The main source of medical information for the majority of respondents was the media (TV and radio programs, newspapers, computer sites). 75 patients (60.97%) smoked and (or) used alcohol.

Insufficient was the level of medical activity (MA) of patients (negligent attitude to their health, non-compliance with medical recommendations'). So, in case of complaints only 47 patients (38.21%) addressed to the doctor in time, the rest ones – only when independent treatment was ineffective. Only 54 patients (43,90%) exactly followed to doctor's recommendations.

Based on the results of the survey, a training program for course was developed, that aimed to improve the prevention of gallbladder stone formation. Classes at the school of health were held in a group consisting of 8-12 people. The group was a "closed group", i.e. new patients did not join it in the learning process. The program of the cycle included the following topics: anatomy and physiology of the gallbladder, the concept

of CL and its complications, diet and rational work and rest regimen, necessary for the prevention of gallbladder stone formation, non-drug therapy of CL, the negative role of alcohol and smoking in the development of CL. To increase adherence to treatment two lessons were conducted in conjunction with a psychotherapist. During classes patients were encouraged to express their views on the issues discussed, to discussions, to exchange life experiences (positive or negative), thus patients received psychological support. At the end of the lesson, the results were summed up together, the key points of the topic were once again emphasized, the doctor and the accomplices noted the successes of each person.

Table.

The dynamics of psycho-emotional status in the learning process at the School of Health

Parameter	Surveyed groups				
	Control (n=50)	Observation group (n=123)		Comparison group (n=87)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
(PA) Personal anxiety (unit)	34,6± 1,14	57,47±1,15 P ¹ =0,0002	49,41±1,14 P ² =0,003	58,61±0,65 P ¹ =0,0001	58,54±0,36 P ² =0,23
(RA) Reactive anxiety(unit)	26,4±2,15	56,35±2,2 P ¹ =0,0001	31,56±1,33 P ² =0,002	58,92±0,64 P ¹ =0,00001	58,10±0,40 P ² =0,40
(D) Depression (unit)	36,7±1,18	58,75±1,31 P ¹ =0,0002	39,91±2,23 P ² =0,001	59,77±0,36 P ¹ =0,0002	59,10±0,52 P ² =0,31

Note: n - number of observations; P¹ – reliability with respect to the control level; P² – reliability with respect to the level before treatment

Indicators of psycho-emotional status of patients were studied in the dynamics of treatment (table).

The inclusion of therapeutic training in the treatment regimen (observation group) contributed to a distinct decrease in D, PA and RA, that reflected the normalization of the psycho-emotional background.

It is important that during the training the level of RA decreased more than PA level, that probably indicated the normalization of the patient's situational response to such stressful situations as illness and fear, due to lack of necessary and adequate medical information. The level of PA remained higher than control

values (the same was noted by us in earlier studies [14,15]), may have been associated with the increasing responsibility of the patient for his health in obtaining reliable knowledge about the CL and methods of preventing gallbladder stone formation. In the group of comparison it was not noted the dynamics of indicators of the psycho-emotional status.

Normalization of psycho-emotional background contributed to a more manifested dynamics of clinical symptoms. Thus, abdominal pain and biliary symptoms in the observation group were stopped to 3-5 days of treatment, and in the comparison group – to 7-10 days.

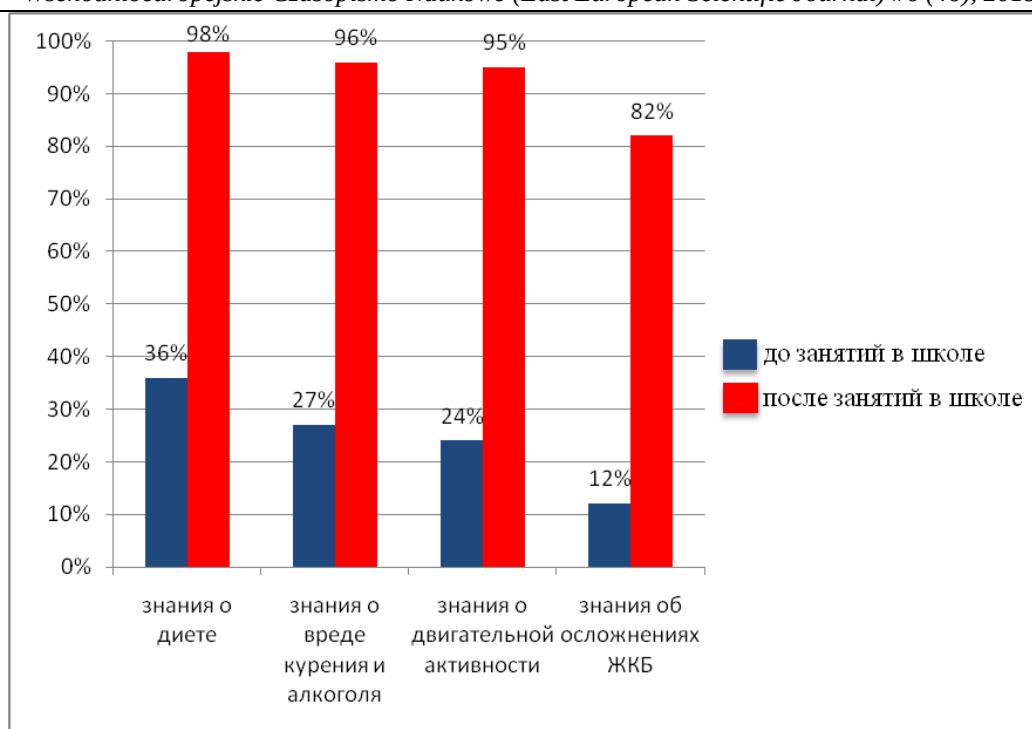


Figure 1. Changes in the level of hygienic literacy of patients during treatment

In the course of training, patients improved their knowledge on the CL problem (health literacy), as evidenced by improved test results (Fig.1). Those who studied at the health school began to orient better in matters of rational nutrition - by 62% ($\chi^2=19,35$, $p=0,01$), the negative impact of smoking and alcohol on the biliary tract - by 69% ($\chi^2=20,98$, $p=0,01$), the benefits of motor activity - by 71% ($\chi^2=34,9$, $p=0,001$), possible complications of CL - by 70% ($\chi^2=5,4$, $p=0,04$).

Getting knowledge about the CL and preventive measures of gallbladder stone formation contributed to the increase of MA, that was expressed in the willingness to apply the knowledge in practice. Due to results of a survey lessons at school of health has led to increased patients motivation to the keeping the recommended health procedures, for compliance with proper diet and rational motor activity: 48 of the 56 patients who consumed alcohol (85,71%, $\chi^2=27,35$, $p=0,001$), decided to stop its use, 46 of the 62 smoking patients (74,19%, $\chi^2=16,81$, $p=0,001$) wished to refuse from smoking, 67 patients (54,47%, $\chi^2=6,7$, $p=0,05$) decided to increase motor activity and 56 patients (45,52%,

$\chi^2=5,87$, $p=0,05$) - to balance the nutrition. A similar trend was observed after training in schools of health of patients with other system organs pathology [14,15].

The methodology of the educational process made it possible to evoke interest to learning, as a result of it 104 patients (84.55%) wished to take a second course of classes to obtain a deeper knowledge about CL, 95 patients (77.23 %) began to independently study popular scientific medical literature.

Follow-up after 1 year (Fig.2) after discharge from the hospital showed that the level of preservation of self-control and compliance with a healthy lifestyle among patients of the observation group was higher than in the comparison one.

68% and 62% of observation group patients, respectively, refused to take alcohol and smoking, while in comparison group 31% and 25% ones, respectively, could give up these bad habits ($\chi^2=6.2$, $p=0.03$ and $\chi^2=9.7$, $p=0.03$). 82% of patients in the observation group and 35% in the comparison group followed the correct diet ($\chi^2=11.4$, $p=0.02$). The rules of rational motor activity were observed by 79% respondents and 42% ones, accordingly ($\chi^2=5.5$, $p=0.04$).

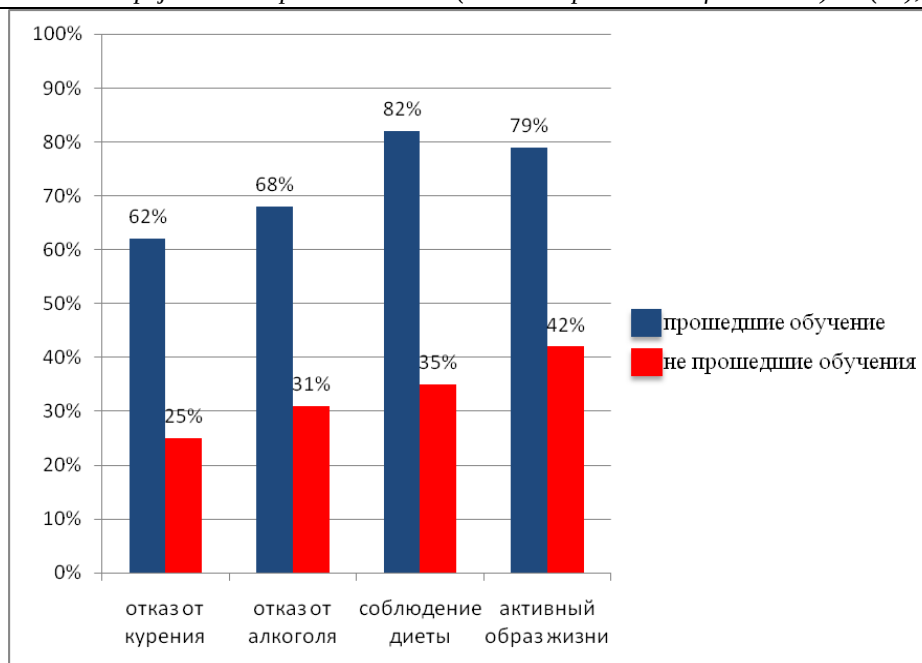


Figure 2. Patient compliance with a healthy lifestyle in the remote period.

CONCLUSION.

The use of the developed structured program of active training of patients with early stage of CL as part of the complex therapy contributed to the improving of the therapeutic effect, that was manifested in a faster reduction of pain and dyspeptic syndromes, in the restoring of psycho-emotional balance. After the training it was marked the positive dynamics of HL and MA, which was expressed in increasing of the knowledge level on the problem of CL and willingness to apply this knowledge in practice. Motivation to maintain health-saving behavior remained after 1 year after training.

Thus, the therapeutic training of patients with stage I of CL at the school of health seems to us clinically justified and perspective direction of CL treatment and prevention of gallbladder stone formation.

References:

1. Vakhrushev Ya.M., Kkhokhlacheva N.A. Gallstone disease: epidemiology, risk factors, clinical features, prevention. *Archive of Internal Medicine*. 2016; 3: 30-35. doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35
2. Vakhrushev, Ya.M., Khokhlacheva N.A., Glazyrina N.N., Bystrova A.V. Clinical supervision of patients with gallstone a disease. *Izhevsk*, 2019: 142.
3. Myshkina L.V., Susloparova G.I., Shkatova E.Yu. The experience of health schools for patients of the Kirov Regional Clinical Hospital. *Home Nurse*. 2013; 2: 22-37.
4. Vasiliev O.V. Health schools for patients is one of the measures of secondary and primary prevention. *Nurse*. 2013; 4: 8-12.
5. Gorbunova I.V. Experience of the School of patient care in the district hospital. *Home Nurse*. 2016; 4: 17-25.
6. Suchkova E.V., Khokhlacheva N.A., Gorbunov A.Yu. The effectiveness of classes in school health for patients with hepatobiliary pathology. *Public Health and Healthcare*. 2012; 1: 63-67.
7. Maklaeva N.N., Osychenko M.E., Kamynina N.N. School nutrition correction as one of the forms of preventive work with the population. *Nurse*. 2016; 5: 51-54.
8. Gridnev O. Some aspects of the organization of preventive work of health centers. *Health care*. 2014; 1: 36-40.
9. Lobykina E.N. Nutritional assistance to the population in the municipal health care system in terms of the activities of health centers. *Healthcare of the Russian Federation*. 2012; 2: 53-55.
10. Filippov N.E., Ignatin I.M. School of Health for Diabetics. *Nurse*. 2012; 4: 38-39.
11. Myshkina, L.V., Shkatova, E.Yu., N. M. Popova, N.M. The use of nursing education programs to improve the quality of life of patients with peptic ulcer. *Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples*. 2017; 4: 14-17.
12. Ilchenko A. A. Classification of gallstone disease . *Experimental and clinical gastroenterology*. 2002; 1: 131.
13. Medvedev V.E. Therapy of anxiety disorders in patients with cardiovascular diseases. *Archive of Internal Medicine*. 2013; 3: 70-76.
14. Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Sergeeva N.N. Psycho-emotional state and vegetative status of patients with cholelithiasis. *Therapeutic archive*. 2017; 4: 64-68. DOI: 10.17116 / terarkh201789464-68
15. Khokhlacheva N.A., Glazyrina N.N. Clinical and pathogenetic rationale for the treatment of patients with cholelithiasis stage I in the elderly. *Clinical Gastroenterology*. 2017; 11-12: 56-61. DOI:10.26347/1607-2499201711-12023-029

Магеррамбейли И.Ш., Мирзоева В.С.,
Алиев М.Х., Гурбанова С.Ф.
Азербайджанский Медицинский Университет,
г. Баку, Республика Азербайджан

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПРИ ЧЕРЕПНО—МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Реферат. Проведена сравнительная оценка клинической эффективности различных схем иммунокоррекции при тяжелой черепно—мозговой травме (ЧМТ), комбинированного применения иммунофана и внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) на показатели иммунного статуса у 320 больных. У 112 больных (I группа) проводили стандартную интенсивную терапию (СИТ); у 81 (II группа) — дополнительно применяли иммунофан; у 67 (III группа) — наряду с СИТ проводили ВЛОК; у 60 (IV группа) — на фоне СИТ вводили раствор иммунофана и проводили сеансы ВЛОК. Показатели иммунитета анализировали на 1 — 2, 5 — 6-е и 9 — 10-е сутки после травмы. При оценке эффективности комбинированной терапии установлено, что при тяжелой ЧМТ она оказывает выраженный иммунокорректирующий эффект уже на 5 — 6-е сутки, на 9 — 10-е сутки параметры иммунного статуса фактически нормализовались, отмечено уменьшение частоты осложнений — на 26%, летальности — на 8,6%.

Ключевые слова: черепно—мозговая травма; интенсивная терапия; иммунофан; внутривенное лазерное облучение крови; комбинированная иммунокоррекция.

В настоящее время установлено, что при ЧМТ возникают значительные изменения иммунного статуса организма пострадавших [1, 2], что обуславливает гнойносептические осложнения [3, 4]. В связи с этим необходим поиск рациональных и безопасных методов иммунокоррекции при ЧМТ.

По данным литературы, применяемые в настоящее время методы иммунотерапии (моноиммунотерапия, эфферентная терапия и др.) полностью не решают проблему устранения иммунных нарушений при тяжелой ЧМТ [2,5], что является основанием для поиска более эффективных методов иммунокоррекции.

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка клинической эффективности различных схем иммунокоррекции при тяжелой ЧМТ, в частности, медикаментозной (иммунофан), эфферентной моноиммунокоррекции (ВЛОК) и двухкомпонентной иммунокоррекции (в виде их комбинированного применения).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проанализированы результаты лечения 320 пострадавших с тяжелой ЧМТ, госпитализированных реанимационное отделение. Клинического методического центра г. Баку и 2008-2018 гг. через 1-1,5 ч после травмы в состоянии выраженной декомпенсации (степень нарушения сознания по шкале ком Глазго менее 8 баллов). Возраст пострадавших в среднем (43 ± 5) лет: мужчин — 210, женщин — 110. Тяжелая открытая ЧМТ отмечена в 34,4% наблюдений, закрытая — в 66,6% хирургическое лечение проведено в 14,4% случаев, консервативное — в 78,6%. Всем пострадавшим после госпитализации проводили СИТ (стабилизация газообмена, нормализация системной гемодинамики, корригирующая инфузионно—трансфузионная терапия, противоотечные мероприятия, антиноцицептивная защита, нейропротективная терапия, стабилизация кровообращения головного мозга, профилактическое введение антибактериальных

препаратов и др.). В зависимости от вида лечения пациенты распределены на группы. В I группу включили 112 пострадавших, которым проводили СИТ; во II группу—81 больных, которым одновременно с СИТ в целях иммунокоррекции внутримышечно вводили раствор иммунофана 0,005% по 1 мл (50 мкг) в течение 7-10 сут; в III группу — 67 больных, которым на фоне СИТ, начиная со 2-3-х суток после травмы, проводили сеансы ВЛОК 3—4 раза в день с помощью аппарата "Мустанг—2000" (излучающая головка КЛ—ВЛОК, длина волны 0,63 мкм, мощность на конце световода 1,5 мВт), продолжительность процедуры 15-20 мин; в IV группу — 60 больных, которым с 1-х суток лечения на фоне СИТ вводили раствор иммунофана в течение 7 — 8 сут, со 2 -3-х суток — проводили сеансы ВЛОК (3 — 4 сеанса в день).

Иммунофан обладает иммунорегулирующим, дезинтоксикационным, гепатопротекторным эффектом, способствует инактивации свободнорадикальных и перекисных соединений, коррекции нарушений иммунной и окислительно-антиоксидантной системы организма, увеличению пролиферации Т-лимфоцитов, продукции интерлейкина-2, синтеза антител, ингибированию синтеза арахидоновой кислоты, нормализации перекисного окисления липидов [6].

ВЛОК также оказывает иммуномодулирующее действие, благоприятно влияет на антиоксидантную систему, улучшает кислородтранспортную функцию эритроцитов и реологические свойства крови [7]. Наряду с этим, под влиянием ВЛОК улучшается сократительная способность миокарда, оптимизируется баланс кислорода в организме [8], повышается активность комплемента, лизоцима в плазме крови, естественных и иммунных антител, стимулируются клеточное и гуморальное звенья иммунитета [7].

Нами изучены показатели клеточного и гуморального иммунитета: общее количество Т-лимфоцитов — Е-РОК [2]; количество Т-супрессоров (Тс)

и Т-хелперов (Тх) [9]; соотношение Тх/Тс; количество В—лимфоцитов [10]; содержание в сыворотке иммуноглобулинов — IgA, IgM, IgG [11]; циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [12]. Показатели иммунитета исследовали в 1-2, 5-6-е и 9-10-е сутки после травмы. Для определения показателей нормы обследовали 25 практически здоровых лиц без указаний в анамнезе на ЧМТ.

Статистическая обработка данных проведена с использованием критерия Стьюдента с помощью пакета прикладных программ Statistica фирмы Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пострадавших всех групп в 1—е сутки посттравматического периода формируется вторичное иммунодефицитное состояние, что проявляется нарушениями как клеточного, так и гуморального звена иммунитета (см. таблицу). Отмечено уменьшение Е—РОК — в среднем на 15% ($p < 0,05$), Тх — на 16% ($p < 0,05$), Тс — на 11%, В—лимфоцитов — на 6%, соотношения Тх/Тс — на 5,7%. Изменения показателей гуморального звена иммунитета в эти сроки проявлялись достоверным снижением уровня IgG — на 17%, IgM — на 38%, IgA — на 20% по сравнению с их значениями в норме.

На последующих этапах исследования в группах выявлены значительные различия показателей. На 5-6-е сутки у больных I группы на фоне СИТ отмечено дальнейшее уменьшение количества субпопуляций Т—лимфоцитов, в частности, Тх — на 37%, Тс — на 29% по сравнению с нормой; уменьшение содержания IgG, IgM, IgA соответственно на 20, 42 и 40%, что свидетельствовало об отрицательной динамике показателей иммунитета. У больных II группы на 5-6-е сутки отмечена слабая положительная динамика: увеличение показателей клеточного иммунитета в среднем на 0,5—3,6%, гуморального — на 5, 3-10% по сравнению с таковыми на предыдущем этапе. Количество Е-РОК, Тх и содержание IgA было достоверно больше, чем у больных I группы, соответственно на 30, 38 и 20%. Однако, несмотря на такие различия показателей, они значительно меньше нормальных значений. На 5-6-е сутки после травмы у больных III группы наблюдали отрицательную динамику показателей: увеличение количества Е-РОК — на 5,3%, Тх — на 8,6%, Тс — на 6,6%, В-лимфоцитов — на 3,6%, IgG — на 6,6%, а также содержания IgM — на 10,7%, и IgA — на 16,5% ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими показателями у больных I группы.

У больных IV группы на 5-6-е сутки наблюдали слабую положительную динамику иммунологических показателей. Вследствие этого, в I и IV

группах показатели клеточного и гуморального иммунитета достоверно различались в среднем на 36%.

На 9—10—е сутки у больных I группы иммунодефицитное состояние не установлено, содержание Е—РОК и Тх было достоверно меньше, чем в норме — соответственно на 44 и 49,4%, то есть их динамика незначительна по сравнению с предыдущим этапом. При этом уменьшение соотношения Тх/Тс свидетельствовало об усилении апоптоза. К этому периоду появляется незначительная положительная динамика содержания IgG и IgM, хотя оно было на 12 и 18% меньше нормы ($p < 0,05$), уровень IgA незначительно изменялся по сравнению с предыдущим этапом.

На 9—10—е сутки у больных II группы отмечено дальнейшее динамическое увеличение показателей клеточного иммунитета по сравнению с таковыми в 1-2-е сутки, они достоверно превышали показатели у больных I группы в среднем на 39-76%. При исследовании гуморального звена иммунитета так же выявлена более значительная положительная динамика по сравнению с I группой: повышение уровня IgG, IgM и IgA соответственно на 14,2, 29,3 ($p < 0,05$) и 6,3% по сравнению с показателями в 1-2-е сутки.

У больных III группы на 9—10—е сутки показатели клеточного и гуморального иммунитета увеличивались в среднем на 13% по сравнению с таковыми на предыдущем этапе, однако были намного меньше их нормальных значений, но в среднем на 22% больше, чем у больных I группы в эти сроки.

Динамика показателей Т—системы иммунитета у больных IV группы на 9—10—е сутки характеризовалась стабильными значениями в пределах нормы, показатели гуморального звена иммунитета — также приближались к норме. Показатели клеточного иммунитета были на 42-87% больше, чем у больных I группы в эти сроки.

В 1-е сутки после травмы отмечали повышение активности ЦИК (до 87,2% положительных реакций). На 5-6-е и 9-10-е сутки уровень ЦИК снижался во всех группах. Однако, если у больных I группы он оставался высоким по сравнению с нормой, в остальных группах на 9-10-е сутки приближался к норме. Из 32 больных I группы у 17 (53,1%) возникли гнойный трахеобронхит и пневмония, у 6 (18,8%) больных на 2-10-е сутки наблюдали желудочно—кишечное кровотечение на фоне стрессовых язв и эрозий.

Динамика показателей иммунного статуса у пострадавших при тяжелой ЧМТ

Показатель	Группы больных	Величина показателя (x±m)			
		В норме	в сроки после ЧМТ, сутки		
			1-2-е	5-6-е	9-10-е
Е-РОК, %	I	63,8 ± 2,67	54,3 ± 2,25*	43,36 ± 1,65***	35,61 ± 1,47*
	II		54,5 ± 2,41*	56,3 ± 1,84*#	57,7 ± 1,92*#
	III		54,1 ± 2,32*	45,7 ± 1,5*Δ#	50,72 ± 1,51*#
	IV		54,2 ± 2,27*	57,3 ± 1,72*#	60,3 ± 1,55*Δ#
Тх, %	I	43,3 ± 2,61	36,3 ± 1,52*	27,2 ± 0,97*	21,9 ± 0,92**
	II		36,2 ± 1,39*	37,5 ± 1,27*#	38,6 ± 1,24#
	III		36,2 ± 1,45*	30,2 ± 0,85*	34,1 ± 0,73*#
	IV		36,4 ± 1,43*	38,2 ± 1,22#	40,9 ± 1,28#
Тс, %	I	20,5 ± 1,31	18,2 ± 1,14	14,52 ± 0,85*	13,7 ± 0,72
	II		18,9 ± 1,28	19,0 ± 1,23	19,1 ± 1,25#
	III		18,3 ± 1,22	15,48 ± 0,73*	16,62 ± 0,65*
	IV		18,5 ± 1,23	19,1 ± 1,15#	19,4 ± 0,85#
Тх/ Тс	I	2,11 ± 0,19	1,99 ± 0,15	1,91 ± 0,13	1,6 ± 0,12
	II		1,92 ± 0,11	1,97 ± 0,14	2,0 ± 0,15#
	III		1,95 ± 0,17	1,95 ± 0,12	2,05 ± 0,11#
	IV		1,97 ± 0,12	2,0 ± 0,14	2,11 ± 0,13#
В– лимфоциты, %	I	8,21 ± 0,68	7,72 ± 0,51	7,18 ± 0,37	7,82 ± 0,57
	II		7,76 ± 0,45	7,8 ± 0,49	8,22 ± 0,63
	III		7,75 ± 0,48	7,44 ± 0,28	8,12 ± 0,61
	IV		7,75 ± 0,43	7,92 ± 0,28	8,23 ± 0,62
IgG, г/л	I	1463 ± 84,1	1214 ± 80,2*	1170,3 ± 74,2*	1287,4 ± 85,2
	II		1223 ± 77,8*	1291,4 ± 81,1	1396,1 ± 91,1
	III		1218 ± 75,7*	1247 ± 81,5	1391,2 ± 90,3
	IV		1217 ± 77,6*	1356,2 ± 80,5	1425,7 ± 91,5
IgA, г/л	I	212 ± 14,2	169,6 ± 9,47*	127,2 ± 8,36*	128,4 ± 8,7*
	II		167,7 ± 9,19*	152,8 ± 9,8*#	178,3 ± 10,2#
	III		165,8 ± 9,82*	148,2 ± 8,3*	160,11 ± 9,81*#
	IV		167,4 ± 9,38*	172,3 ± 9,2#	185,4 ± 9,15#
IgM, г/л	I	169 ± 11,6	104,7 ± 9,23*	98,2 ± 8,6*	138,5 ± 9,28
	II		109,2 ± 8,25*	110,2 ± 8,5*	141,2 ± 9,74
	III		104,8 ± 9,27*	108,7 ± 8,5*	140,9 ± 9,25
	IV		107,5 ± 9,21*	141,5 ± 8,7Δ#	152 ± 9,26Δ#
ЦИК, усл. ед.	I	62,3 ± 3,21	87,2 ± 3,17*	86,7 ± 3,59*	84,3 ± 3,72*
	II		83,9 ± 3,81*	76,2 ± 2,7*#	70,1 ± 2,28#
	III		85,9 ± 3,92*	72,5 ± 3,6*Δ#	67,1 ± 4, Δ#
	IV		85,6 ± 3,25*	76,3 ± 2,8Δ#	64,8 ± 3,47Δ#

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – В норме; – в 1 – 2-е сутки;

– в I группе (p<0,05).

Посттравматический гнойный менингит выявлен у 4 (12,5%) больных на 8-10-е сутки. У 2(6,3%) больных наблюдали поражение мягких покровов головы (пролежни, нагноение ран, подкожные флегмоны, абсцессы и др.). У больных II группы внутричерепных осложнений не было, у 7 (33,4%) — наблюдали различные внечерепные осложнения, в частности, легочные — у 5 (23,8%), стрессовую язву — у 1(4,8%), подкожную флегмону и пролежни — у 1 (4,8%). У пациентов III группы внутричерепные гнойные осложнения также не наблюдали, у 8(32%) больных посттравматический период осложнился пневмонией, у 3(12%) — возник флебит периферических вен, у 2 (8%) — подкожные флегмоны и абсцессы. Таким образом, частота гнойно—воспалительных осложнений у больных III группы составила 52%.

У больных IV группы внутричерепных осложнений не было, внечерепные осложнения возникли у 4 (15%) больных, из них у 2 — флебит периферических вен, у 1 — стрессовая эрозия, у 1 — пролежни. У больных II группы ухудшение состояния не наблюдали. Эффект ВЛОК объективно проявлялся уменьшением беспокойства и психического возбуждения, интенсивности боли, нормализацией артериального давления и пульса. При клинической оценке эффективности лечения в IV группе отмечены благоприятное течение посттравматического периода, хорошая переносимость лечения.

ВЫВОДЫ

1. При тяжелой ЧМТ, начиная с—1х суток, возникают значительные изменения клеточного и гуморального иммунитета с формированием вторичного выраженного иммунодефицитного

состояния, которое при применении СИТ сохраняется довольно долго, на этапах исследования наблюдали усугубление состояния больных, что обуславливало возникновение многочисленных осложнений.

2. Назначение иммунофана в ранние сроки после тяжелой ЧМТ способствовало снижению тяжести посттравматической болезни, увеличению показателей иммунитета в среднем на 30,4%, хотя даже через 9 — 10 сут они не достигали нормальных значений. Иммунофан обеспечивает уменьшение частоты возникновения инфекционных осложнений (в среднем на 12%) и летальности (на 6,1%).

3. Курсовое применение ВЛОК у больных при тяжелой ЧМТ способствовало достоверному увеличению показателей иммунитета в среднем на 22,8%, хотя позитивную тенденцию к их нормализации в конце периода лечения не наблюдали, уменьшению частоты гнойно—воспалительных осложнений (в среднем на 3,8%) и летальности (на 3,6%).

4. Включение в комплекс лечения иммунофана и сеансов ВЛОК у больных при тяжелой ЧМТ обеспечивало высокий иммунокоррирующий эффект уже на 5- 6-е сутки лечения, а на 9-10-е сутки пара метры иммунного статуса фактически достигали нормальных величин(увеличение показателей клеточного и гуморального иммунитета в среднем на 35,8%); уменьшение частоты возникновения инфекционных осложнений (в среднем на 26%) и летальности (на 8,6%).

Литература

1. Иммунологические аспекты травматической болезни головного мозга / А. А. Ахунбейли, И. С. Исмаилов, В. С. Мирзоева [и др.] // *Saglamliq*. — 2009. — № 1. — С. 7 — 16.
2. Старченко А. А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга / А. А. Старченко. — СПб, 2001. — 325 с.
3. Мурашкин С. В. Профилактика и лечение инфекционных осложнений при черепно—мозговых ранениях и травмах / С. В. Мурашкин // Новые технологии в нейрохирургии: материалы VII Междунар. симпозиума. — СПб. 2004. -С. 44 - 45.

4. Парфенов А. Л. Гнойно—воспалительные осложнения у больных с острой тяжелой ЧМТ / А. Л. Парфенов, В. Г. Амчеславский // *Нейроанестезиология*. — СПб, 2002. — С. 426 — 429.

5. Эффективность иммунофана в комплексном лечении тяжелой черепно—мозговой травмы / А. А. Ахунбейли, И. С. Исмаилов, В. С. Мирзоева [и др.] // *Azerb. Tibb. J.* — 2009. — № 2. — С. 15 — 18.

6. Лебедев В. В. Иммунофан — синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения / В. В. Лебедев // *Иммунология*. — 1999. — № 1. — С. 25 — 30.

7. Гейниц А. В. Внутривенное лазерное облучение крови / А. В. Гейниц, С. В. Москвин, Г. А. Азизов. — Тверь: Триада, 2006. — 144 с.

8. Мустафаев Р.Д., Тихов Г.В., Дербенев В.А., Федченко Ф.М. Применение ВЛОК длиной волны 405 нм в комплексном послеоперационном лечении больных перитонитом // *медицина*. - 2015. -Т. 19. -№ 4.- С. 35-39.

9. Мустафаев Р.Д., Тихов Г.В., Смольников П.В. ВЛОК в послеоперационном лечении перитонита // *Лазерная медицина*. Москва: -2016. - Т.20 - №4. - С.

10. Рагимов А. А. Трансфузиологические методы гемокоррекции / А. А. Рагимов, И. Н. Соловьева. — М.: Практ. медицина, 2005. — 110 с.

11. Theophylline modulation of E—rosette formation: an indicator of T—cell maturation / S. Limatibul, A. Shone, H. Dosch [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 1978. — Vol. 3. — P. 503 — 513.

12. Череев А. Н. Оценка иммунологического статуса человека: метод. рекомендации. / А. Н. Череев, Л. В. Ковальчук, Р. В. Петров. — М., 1980. — 20 с.

13. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A. Carbonara, J. Heremans

// *Immunochemistry*. — 1965. — Vol. 2. — P. 235 — 254.

14. Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А. Н. Алферова // *Лаб. дело*. — 1981. — № 8. — С. 493 — 495.

Nika O.M.

Higher State Educational Establishment of Ukraine
«Bukovinian State Medical University», Chernivtsi**INFLUENCE OF CEREBRAL ISCHEMIA-REPERFUSION ON THE CONDITION OF BCL-2-DEPENDENT ANTIAPOPTOTIC MECHANISMS IN THE HIPPOCAMPUS OF RATS WITH DIABETES MELLITUS**

Ника О.М.

ВЛИЯНИЕ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА СОСТОЯНИЕ BCL-2-ЗАВИСИМЫХ АНТИАПОПТОТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ГИППОКАМПА КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Abstract. In animals without diabetes mellitus (DM), after 20 min ischemia/1 hour reperfusion, the activity of Bcl-2 anti-apoptotic mechanisms increases in the hippocampal fields CA1, CA2, CA4, and reduces – in the field CA3. On the 12th day of the post-ischemic period, anti-apoptotic activity in the fields CA1 and CA4 returns to the level of activity in animals of the control group; in the field CA2 it decreases compared to the controls; and, in the field CA3 – depression of the anti-apoptotic activity becomes deeper. Four-month DM activates Bcl-2 anti-apoptotic mechanisms in the fields CA3 and CA4; suppresses them in the CA1 field and does not affect them – in the field CA2. In rats with four-month diabetes, in early post-ischemic period, the activity of Bcl-2 anti-apoptotic processes increases in the fields CA1 and CA4, and reduces – in the fields CA2 and CA3. On the 12th day of ischemia-reperfusion period in rats with diabetes, Bcl-2 anti-apoptotic activity returns to level of activity in diabetic rats without disturbing the cerebral blood flow in the field CA1; decreases – in the CA4, and undergoes even greater depression than in the early period, in the fields CA2 and CA3.

Резюме. У животных без сахарного диабета (СД) после 20-минутной ишемии/одночасовой реперфузии активность Bcl-2-антиапоптотических механизмов повышается в полях гиппокампа CA1, CA2, CA4 и снижается – в поле CA3. На 12-е сутки постишемического периода антиапоптотическая активность в полях CA1 и CA4 возвращается к уровню у животных контрольной группы, в поле CA2 – снижается относительно контроля, а в поле CA3 ее депрессия нарастает. Четырехмесячный СД активизирует Bcl-2-антиапоптотические механизмы в полях CA2 и CA3, подавляет их в поле CA1 и не влияет на них – в поле CA4. У крыс с четырехмесячным СД в раннем постишемическом периоде активность Bcl-2-антиапоптотических процессов в полях CA1 и CA4 повышается, в полях CA2 и CA3 – снижается. На 12-е сутки ишемически-реперфузионного периода у крыс с СД Bcl-2-антиапоптотическая активность возвращается к уровню у крыс с диабетом без нарушения церебрального кровообращения в поле CA1, снижается – в поле CA4 и подвергается еще большей, чем в раннем периоде, депрессии в полях CA2 и CA3.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемия-реперфузия мозга, белок Bcl-2.

Key words: hippocampus, diabetes mellitus, brain ischemia-reperfusion, Bcl-2 protein.

Introduction. Numerous experimental studies are indicative of the fact that proteins of Bcl-2 family are key determinants of the cellular survival or death under effect of unfavorable factors [5, 8]. Among their number, protein Bcl-2 and related with it protein Bcl-x-l are widely found in the brain of mammals and possess the ability to protect neurons against apoptosis in case of ischemic effect both in vivo and in vitro [3, 9, 10, 12]. The hippocampus is known to be one of the brain structures most susceptible to ischemic-reperfusion damage [1, 2, 12]. Both focal and global cerebral ischemia caused by heart arrest is found to intensify apoptosis in the hippocampus [2, 13]. Structural changes in the hippocampus are also found in animals with experimental diabetes [14]. Cognitive disorders are indicated to occur in DM patients and animals with simulated diabetes due to structural-functional changes in the hippocampus, which is a key portion of the brain for these forms of higher thinking processes, and especially susceptible to changes of glucose homeostasis [4, 11]. Experimental and clinical studies determined that DM causes apoptosis of the hippocampus neurons due to oxidative stress, caspase inhibition, mitochondrial dysfunction,

disorders of expression of apoptotic genes-regulators [14]. The patterns of type 1 and 2 diabetes demonstrates imbalance between pro- and anti-apoptotic signals in the hippocampus resulting in apoptosis induction and loss of nerve cells in its different fields [14]. Therefore, a considerable amount of scientific facts have been accumulated concerning apoptosis role in pathogenesis of ischemic-reperfusion brain injuries and diabetic encephalopathy. Though, we have found only single works dealing with investigation of anti-apoptotic hippocampal potential under conditions of DM complicated by acute disorders of cerebral circulation at the early post-ischemic period [1], and these processes in dynamics remain understudied.

Objective: to study dynamics of Bcl-2-dependent anti-apoptotic activity in the hippocampal fields of rats with DM complicated by incomplete global ischemia-reperfusion of the brain.

Materials and methods. DM was simulated by intraperitoneal administration of streptozotocin («Sigma», USA, 60 mg/kg) to albino nonlinear male rats, two months of age [1]. Incomplete global cerebral ischemia was simulated in a part of animals with DM

four months later and six-month rats from the control group by means of applying clips on both common carotid arteries during 20 minutes. The early consequences of ischemic-reperfusion injury of the hippocampus were investigated 1 hour after the initiation of reperfusion, and remote ones – on the 12th day of the post-ischemic period. Surgery and euthanasia of animals were performed under calipso narcosis (75 mg/kg intraperitoneally). The brain was quickly removed at a cold temperature, and using the stereotaxic atlas coordinates [7] the hippocampal fields CA1, CA2, CA3 and CA4 were isolated. The samples were fixed in 10% Bouin solution (a compound fixative used in histology) during 24 hours. After standard histological processing they were placed into paraffin blocks, histological sections were made 5 mcm thick. The content of Bcl-2 protein was determined by means of the immune indirect fluorescent method. Rehydrated histological sections of the thymus were placed into the incubator for 18 hours in a moist chamber at the temperature of 4⁰ C with primary murine monoclonal antibodies to Bcl-2 of a rat (mouse IgG1 isotype) produced by «Sigma Chemical» (USA). After washing off the excess of the primary antibodies in 0,1 M phosphate buffer the sections were placed into the incubator for 60 minutes at the temperature of 37⁰ C with secondary antibodies (goat antibodies to a complete murine molecule IgG conjugated with FITC («Sigma Chemical», USA) diluted in ratio 1:64). Then the sections were washed in 0,1 M phosphate buffer and placed into the mixture of glycerin and phosphate buffer in the ratio 9:1 for further luminescence microscopy. Identified Bcl-2 – cells of the hippocampus by means of the fluorescent microscope AXIOSKOP (Zeiss, Germany) and high-sensitivity video camera COHU-4722 (COHU Inc., USA) were entered into the computer system of image analysis VIDAS-386 («Kontron Elektronik», Germany) [6]. The experiments were conducted keeping to the main principles of GLP (1981) the *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes* (1986); EU Directives № 609 dated 24.11.1986, and the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 690 dated 23.09.2009. Numeric data were statistically processed in the applied programs “Statistica 6.0” and “SPSS 13” using parametric Student t-criterion. Critical significance level while checking statistical hypotheses was equal 0,05.

Results and discussion. The studies conducted demonstrated that in rats without DM 20-minute ischemia with 1-hour reperfusion in the hippocampal fields CA1 and CA2 resulted in decreased concentration of Bcl-2 protein (22 and 25 % respectively) with simultaneous increase of the area of immune-reactive material (Bcl-2-IPM) (40 and 63 %), and specific content of Bcl-2 protein (24 and 32 %). In the field CA4 the latter two parameters increased (1,6 times for both parameters), and in the field CA3 – decreased (28 and 25 %). Thus, at the early stage of ischemic-reperfusion injury of the hippocampus a selective sensitivity of its different portions to this effect is found, which is manifested by intensification of anti-apoptotic potential in the fields CA1, CA2, CA4 and its decrease – in the field CA3. On

the 12th day of observation in the field CA1 all the changed parameters returned to the level peculiar for the control rats. As to the early post-ischemic period the concentration of Bcl-2 protein increased reliably (5 %) and the area of Bcl-2-IPM decreased (7 %). In the field CA2 at this term of ischemic-reperfusion injury of the brain decreased concentration of Bcl-2 protein remained on the level of the early period. The parameter of Bcl-2-IPM area returned to the control level. And increased specific content of Bcl-2 protein changed into its reliable decrease (1,4 times). Analysis of the dynamics of changes demonstrated decrease of Bcl2-IPM area (1,9 times) concerning the previous term of observation and specific content of the examined protein (1,8 times). Remote changes of Bcl-2-anti-apoptotic activity in the field CA3 consisted of a reliable increase of Bcl-2 protein (31 %), decreased Bcl-2-IPM area (2,1 times) and specific content of Bcl-2 protein (1,7 times) in comparison with the control. A significant dynamics of changes was observed: concerning the previous term of observation the concentration of Bcl-2 protein 23 % increased, specific content of this protein and Bcl-2-IPM area decreased 1,3 and 1,5 times respectively, which in general is indicative of anti-apoptotic potential of the cells in this field at this term. In the field CA4 on the 12th day of observation reliable changes of the examined parameters were not found concerning the control, though concerning the early period of the experiment Bcl-2-IPM area and specific content of Bcl-2 protein decreased twice as much and it returned these parameters to the control level. Thus, changes of the examined parameters on the whole were indicative of decreased anti-apoptotic capacity in the hippocampal fields CA1-CA3 at the expense of decreased Bcl-2-IPM area in the field CA1, concentration and specific content of Bcl-2 protein in the field CA2 and Bcl-2-IPM area, and specific content of Bcl-2 protein in the field CA3. Sampled sensitivity of the hippocampal fields by the examined parameters was determined before DM as well. In the field CA1 of rats with this pathology in comparison with the parameters of animals from the control group the following was found: decrease of the concentration and specific content of Bcl-2 protein (29 and 25 % respectively), in the field CA2 – 19 % decrease of Bcl-2 protein concentration, increase of its specific content and Bcl-2-IPM area (69 and 55 % respectively), in the field CA3 – increase of Bcl-2-IPM area and specific content of Bcl-2 protein (60 and 61 % respectively), in the field CA4 – any changes were lacking. At the early ischemic-reperfusion period the neurons of the field CA1 of rats with DM responded by the increase of Bcl-2-IPM area and specific content of Bcl-2 protein (twice and 1,95 times respectively), the field CA2 – decreased concentration (19 %) and specific content (18 %) of Bcl-2 protein, field CA3 – decreased Bcl-2-IPM area and specific content of Bcl-2 protein (1,5 and 1,6 times respectively), field CA4 – decreased concentration of Bcl-2 protein (1,4 times), 30% increase of its specific content and 68% – Bcl-2-IPM area. Therefore, at this term of observation in rats with DM response of Bcl-2-dependent anti-apoptotic mechanisms to ischemia-reperfusion in the hippocampal fields CA1, CA3 and

CA4 did not differ much from that of the control rats. Considerable changes were observed in the field CA2. In rats with DM on the 12th day of the post-ischemic period in the field CA1 intensification of Bcl-2 anti-apoptotic activity changed into its return to the level of rats with diabetes and without cerebral circulation disorders at the expense of decrease concerning the parameters in the previous term of observation of Bcl-2-IPM area (2,2 times) and specific content of Bcl-2 protein (twice). In the fields CA2 and CA3 depression of the anti-apoptotic material became deeper, which was evidenced by a negative dynamics of the examined parameters in comparison with the previous term of observation (decrease of the specific content of Bcl-2 protein and Bcl-2-IPM area in the field CA2 - 1,9 and 2 times, in the field CA3 - 1,6 and 1,4 times respectively). In the field CA4 diverse changes of the examined parameters were found in comparison with those during the early ischemic-reperfusion period - 20% increase of Bcl-2 protein concentration against the ground of its decreased specific content (twice) and Bcl-2+ -IPM area (2,3 times). The two last parameters became 1,5 and 1,4 times lower than those in rats with DM and without cerebral circulatory disorders, which is indicative of depression of Bcl-2-anti-apoptotic potential.

Cocnlusions 1. In animals without diabetes mellitus (DM), after 20 min ischemia/1 hour reperfusion, the activity of Bcl-2 anti-apoptotic mechanisms increases in the hippocampal fields CA1, CA2, CA4, and reduces - in the field CA3. 2. On the 12th day of the post-ischemic period, anti-apoptotic activity in the fields CA1 and CA4 returns to the level of activity in animals of the control group; in the field CA2 it decreases compared to the controls; and, in the field CA3 - depression of the anti-apoptotic activity becomes deeper. 3. Four-month DM activates Bcl-2 anti-apoptotic mechanisms in the fields CA3 and CA; suppresses them in the CA1 field and does not affect them - in the field CA4. 4. In rats with four-month diabetes, in early post-ischemic period, the activity of Bcl-2 anti-apoptotic processes increases in the fields CA1 and CA4, and reduces - in the fields CA2 and CA3. 5. On the 12th day of ischemia-reperfusion period in rats with diabetes, Bcl-2 anti-apoptotic activity returns to level of activity in diabetic rats without disturbing the cerebral blood flow in the field CA1; decreases - in the CA4, and undergoes even greater depression than in the early period, in the fields CA2 and CA3.

Prospects of further studies. Apoptotic activity in the hippocampal fields under condition of associated action of experimental diabetes mellitus and ischemia-reperfusion of the brain is planned to be investigated.

References

1. Ткачук С.С. Експресія білків Hif-1 α , p53 та Bcl-2 у головному мозку за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії на тлі цукрового діабету в самців-щурів / С.С. Ткачук, О.М. Леньков // Клін. та експерим. патол. - 2017. - Т. IX, № 2 (32). - С. 111-113.

2. Cardiac arrest triggers hippocampal neuronal death through autophagic and apoptotic pathways / D. Cui, H. Shang, X. Zhang [et al.] // Sci. Rep. - 2016. - Vol. 6. - P. 27642.

3. Ferulic Acid Administered at Various Time Points Protects against Cerebral Infarction by Activating p38 MAPK/ p90RSK/CREB/Bcl-2 Anti-Apoptotic Signaling in the Subacute Phase of Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats / C.Y. Cheng, N.Y. Tang, S.T. Kao, C.L. Hsieh // PLoS One. - 2016. - Vol. 11, № 5. - P. e0155748.

4. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review / S.L.C. Geijselaers, S.J.S. Sep, C.D.A. Stehouwer, G.J. Biessels // The Lancet Diabet. Endocrinol. - 2015. - Vol. 3, №1. - P. 75-89.

5. Hardwick J.M. Multiple functions of BCL-2 family proteins / J.M. Hardwick, L. Soane // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. - 2013. - Vol. 5, № 2. - P. a008722.

6. Kolesnik Y.M. Image analysis system for quantitative immunofluorescence measurement / Y.M. Kolesnik, A.V. Abramov // Microscopy and Analysis. - 2002. - № 5. - P. 12-16.

7. König J. F. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem / J. F. König, P. A. Klippel. - Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1963. - 162 p.

8. Many players in BCL-2 family affairs / T. Moldoveanu, A.V. Follis, R.W. Kriwacki, D.R. Green // Trends Biochem. Sci. - 2014. - Vol. 39, № 3. - P. 101-111.

9. Nampt/PBEF/visfatin exerts neuroprotective effects against ischemia/reperfusion injury via modulation of Bax/Bcl-2 ratio and prevention of caspase-3 activation / S. Erfani, M. Khaksari, S. Oryan [et al.] // J. Mol. Neurosci. - 2015. - Vol. 56, №1. - P. 237-243.

10. Neuroprotective Effect of Resveratrol on Acute Brain Ischemia Reperfusion Injury by Measuring Annexin V, p53, Bcl-2 Levels in Rats / C. Kizmazoglu, H. Emre Aydin, I. Ertan Sevin [et al.] // J. Korean Neurosurg. Soc. - 2015. - Vol. 58, № 6. - P. 508-512.

11. Patients with type 2 diabetes exhibit cognitive impairment with changes of metabolite concentration in the left hippocampus / Y. Wang, X.-Y. Xu, C.-H. Feng [et al.] // Metabol. Brain Dis. - 2015. - Vol. 30, № 4. - P. 1027-1034.

12. Protection of Hippocampal CA1 Neurons Against Ischemia/Reperfusion Injury by Exercise Preconditioning via Modulation of Bax/Bcl-2 Ratio and Prevention of Caspase-3 Activation / N. Aboutaleb, N. Shamsaei, H. Rajabi [et al.] // Basic Clin. Neurosci. - 2016. - Vol. 7, № 1. - P. 21-29.

13. Resveratrol attenuates brain damage in a rat model of focal cerebral ischemia via up-regulation of hippocampal Bcl-2 / Z. Li, L. Pang, F. Fang [et al.] // Brain Res. - 2012. - Vol. 1450. - P. 116-124.

14. The Effect of Diabetes Mellitus on Apoptosis in Hippocampus: Cellular and Molecular Aspects / A. Sadeghi, J. Hami, S. Razavi [et al.] // Int. J. Prev. Med. - 2016. - Vol. 7: Iss. 1. - P. 57.

Klenovska Svitlana Volodymyrivna

Odessa National Medical University

Schnaider Stanislav Arkadiyovich

Doctor of medicine State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery

National Academy of Medical Science of Ukraine»

EFFICACY OF THE MULTIMODAL TREATMENT OF THE ORAL CAVITY CANDIDIASIS IN PATIENTS WITH CARBOHYDRATE METABOLISM VIOLATIONS

Кленовська Світлана Володимирівна

Одеський національний медичний університет

Шнайдер Станіслав Аркадійович

доктор медичних наук

Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії

Національної академії медичних наук України»

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ НА ФОНІ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

Summary. The article presents the results of treatment of oral mucosal candidiasis (OMC) associated with disorders of carbohydrate metabolism (DCM). It was established that the main microbiota in the oral cavity of persons with OMC on the background of DCM is represented by yeast of the genus *Candida albicans*, *S. aureus* and *S. anginosus*. Additional microbiota of the oral cavity forms bacteria *S. epidermitidis*, *S. faecalis*, *E. coli*. It was shown that the redistribution of taxa of the main, additional and random microbiota in patients with OMC on the background of DCM is due to the elimination from the biotope of the bacteria genus *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (60.0 %), *S. salivarius* (72.0 %), *S. eguisimilis*, *S. hofmannti* and colonization of OMC are pathogenic and conditionally pathogenic to the habitué by bacteria, Enterobacteria and yeasts *C. albicans*. It has been shown that the increase in the level and pathogenetic activity of *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *P. mirabilis* forms a candidous lesions of OMC against the background of DCM.

Резюме. У статті наведені результати лікування кандидозного ураження слизової оболонки ротової порожнини (СОПР), асоційованого з порушеннями вуглеводного обміну (ПВО). Встановлено, що головна мікробіота у порожнині рота у осіб з КС на фоні ППВО представлена дріжджоподібними грибами роду *Candida albicans*, *S. aureus* і *S. anginosus*. Додаткову мікробіоту порожнини рота формують бактерії *S. epidermitidis*, *S. faecalis*, *E. Coli*. Показано, що перерозподіл таксонів головної, додаткової та випадкової мікробіоти у пацієнтів з КС на фоні ППВО зумовлений елімінацією із біотопу бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (60,0%), *S. Salivarius* (72,0 %), *S. eguisimilis*, *S. Hofmannti* і колонізацією СОПР патогенними і умовно патогенними для біотопу бактеріями, ентеробактеріями і дріжджоподібними грибами *C. albicans*. Доведено, що зростання рівня і патогенетичної активності *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *P. Mirabili* формують канидозне ураження СОПР на фоні ППВО.

Key words: candidiasis, oral mucosa, carbohydrate metabolism disorder, diagnosis, treatment.

Ключові слова: кандидоз, слизова оболонка порожнини рота, порушення вуглеводного обміну, діагностика, лікування.

Вступ. Із 500 видів мікроорганізмів, які персистують у ротовій порожнині, індигенна мікробіота ротоглотки представлена численними видами анаеробних, факультативно-анаеробних та аеробних мікроорганізмів, серед яких за фізіологічних умов виявляються стрептококи, лактобактерії, пропіоновокислі бактерії, біфідобактерії, актиноміцети, дріжджові і дріжджоподібні гриби роду *Candida* [2, 4, 6, 7]. Видове різноманіття мікробіоти порожнини рота нормофлори біотопу до 60-80 % представляють різновиди стрептококів, яким притаманна висока біохімічна активність.

Динамічна рівновага мікробіоти СОПР характеризується стабільним складом мікробіоценозу і повноцінним об'ємом їхніх фізіологічних функцій [2,3,5]. Наявність значної кількості антигенів, до яких відносять генетичні особливості, вік людини, клімато-географічні

умови проживання, особливості харчування, формування первинного біоценозу, інфекційні і неінфекційні процеси, коморбідні стани, зміни імунного статусу, застосування фармакологічних засобів і порушення обміну речовин та ін., здатні змінити таксономічний склад, популяційний рівень і фізіологічні властивості мікробіоценозу СОПР [1, 2, 5, 6, 8].

Мета дослідження. Визначити ефективність комплексного лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у осіб з порушенням вуглеводного обміну.

Матеріали і методи. Обстежено 50 осіб із кандидозом СОПР, асоційованого з ППВО. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Рівень глюкози крові визначали експрес-методом з використанням медичного тестеру «Глюкофорт II» ПВП «Норма» (Україна) з індикаторними смужками «Гемоплан». Стан

ротової порожнини оцінювали за допомогою стандартних методів клінічного дослідження. Мікробіоценоз СОПР діагностували мікробіологічним методом за індексами видового багатства Маргалефа і різноманіття Уінтнера. Рівень домінування таксону біотопа визначали за індексом Сімпсона і Бергера-Паркера.

У комплексному лікуванні кандидозного ураження СОПР, яке включало протигрибкову, проти-запальну, десенсибілізуючу терапію і локальну санацію ротової порожнини, для корекції ППВО застосовували препарат «Інуган» по 2 капсули (600 мг) двічі на добу впродовж чотирьох тижнів. Препарат знижує підвищений рівень цукру в крові, не впливаючи на нормальну глікемію, розвантажує інсулярний апарат, регулює рівень гормонів і біологічно активних речовин, володіє вибірково детоксуючою дією і сприяє активації життєдіяльності біфідо- і лактобактерій, елімінація яких спостерігалася у даної категорії осіб.

Результати дослідження та їх обговорення.

Ефективність профілактики і комплексного лікування кандидозу СОПР у пацієнтів з ППВО проведена за оцінкою позитивної динаміки лікування, зниження вмісту грибів роду *Candida* і ступеня дисбіозу порожнини рота до абсолютної нормалізації мікробіоценозу порожнини рота (табл.). Комплексне лікування із застосуванням «Інугану» сприяло підвищенню рівня випадкової мікробіоти порожнини рота осіб, хворих КС, переважно представленою автохтонними облігатними таксонами: бактероїдами роду *Lactobacillus*, стрептококами (*S. mutans*, *S. Mitisma*), *S. salivarius*, *N. lactamica*, *P. vulgaris*, *C. krusei*. При тому знизився рівень бактерій роду *Bacteroides*, *Prevotella*, *S. Sanguvis*. У результаті комплексного лікування КС на фоні ППВО відбувся перерозподіл таксонів головної, додаткової та випадкової мікробіоти порожнини рота, який зумовлений колонізацією порожнини рота переважно автохтонними облігатними і факультативними мікроорганізмами та елімінацією патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Колонізація порожнини рота важливими за представництвом і значенням бактеріями роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *S. Salivarius*, *S. eguisimilis*, *S. Hofmanni* призводила до підвищення бар'єрної функції СОПР та елімінації патогенних для біотопу (*S. anginosus*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. proteus*, *S. faecalis*, *E. Coli*) та умовно патогенних (*S. haemolitions*, *P. aeruginosa*), ентробактерій роду *Proteus* і дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans*), на фоні яких виник КС.

У результаті лікування дисбактеріозу ротової порожнини підвищився антагонізм нормофлори СОПР проти дріжджоподібних грибів роду *Candida*, створилися умови для зниження їх росту, розмноження і персистенції з різким зниженням популяційного рівня, часткової, а в подальшому - повної елімінації.

За результатами лікування встановлена контамінація найважливіших представників мікробіозу

порожнини рота пацієнтів з ППВО: на 45,5 % знизився дефіцит бактерій роду *Lactobacillus*, визначена контамінація *S. Salivarius* і *S. eguisimilis* на 66, 5 %. Популяційний рівень *S. Epidermidis* підвищився на 64, 9 %, а *N. Lactamica* – на 35, 9 %.

Одночасно знизився популяційний рівень патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів: *C. Albicans* досяг низького рівня (2, 05+0, 19 lg КУО/мл), рівень *C. tropicalis* знизився на 23, 5 %, *C. krusei* і *P. mirabilis* – елімінували. Бактерії, які колонізували порожнину рота до лікування (*S. pyogenes*, *S. anginosus*), мали низький популяційний рівень, інші (*S. Faecalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*) підлягали елімінації в процесі лікування. Зазначені зміни призвели до зміни домінуючого положення таксону у мікробіоценозі. У порожнині рота пацієнтів основної групи домінуюче положення посіли *S. Salivarius* і бактерії роду *Lactobacillus* з коефіцієнтом кількісного домінування – відповідно 165,5 і 101,4. Інші мікроорганізми мали значно менший коефіцієнт, що засвідчило провідне значення стрептококів і лактобактерій у нормобіоценозі порожнини рота.

Домінуюча роль *S. salivarius* у мікробіоценозі підвищилася у 9,7 рази, лактобактерій – у 12,8 рази, *N. lactamica* – у 7,2 рази, *S. epidermidis* – на 42,3%, *S. mitisma* – на 25,6 %. Спостерігали відсутність патогенних мікроорганізмів мірабіозного протея і *C. tropicalis*. Зміни популяційного рівня і домінування таксонів, які формували мікробіоценоз порожнини рота осіб з ППВО на фоні комплексного лікування призводили до стабілізації ролі кожного таксону у саморегуляції мікробних асоціативних угруповань мікробіоценозу за умов, наближених до практично здорових пацієнтів. Стабілізація таксономічного складу, популяційного рівня мікробіоти порожнини рота регулювалася *S. salivarius*, бактеріями роду *Lactobacillus* і в меншій мірі коагулазонегативними *S. Epidermidis*, *N. Lactamica*, *S. hofmanni*, *S. mitisma*, *mutans* і бактероїдами. Регулююча активність лактобактерій у формуванні мікробіоценозу порожнини рота у пацієнтів з ППВО підвищилася у 35 разів, бактероїдів – у 2,5 рази, *S. salivarius* – майже у 20 разів, *S. mutans* – у 1,8 рази, *S. mitis* – у 3 рази, *S. epidermidis* – у 2,4 раза, *N. Lactamica* – у 9 разів.

Таким чином, застосування «Інугану» у комплексному лікуванні кандидозу СОПР у пацієнтів з ППВО сприяло елімінації дріжджоподібних грибів роду

Candida (*C. albicans*), коагулазопозитивних стрептококів, умовно патогенних стрептококів, для яких створилися умови, які сприяли припиненню росту, розвитку і проліферації, кількісного домінування і провідної ролі у саморегуляції мікробіоценозу.

Висновки. 1. Комплексне лікування кандидозу СОПР на фоні ППВО призводить до перерозподілу таксонів головної, додаткової та випадкової мікробіоти і зумовлено елімінацією із біотопу бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (60,0 %), *S. Salivarius* (72,0 %), *S. eguisimilis*, *S. Hofmanni*

і колонізацією СОПР патогенними для біотопу (*S. anginosus*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. proteus*, *S. faecalis*, *E. Coli*) і умовно патогенними (*S. haemolitions*, *P. aeruginosa*) бактеріями, ентробактеріями роду *Proteus* і дріжджоподібними грибами *C. albicans*.

Перспективи подальших досліджень передбачають дослідження впливу комплексного лікування кандидозу на показники імунного гомеостазу.

References

1. Beloklitskaya G.F., Tsentilo T.D., Reshetnyak O.V. et al. Antifungal and immunomodulatory activity of the drug "Givalex" in the treatment of Candida stomatitis in women with chronic and urogenital pathology of fungal origin. *Sovremennaya stomatologiya*. 2006; 2: 68-71. (In Russian).
2. Beloklitskaya G.F., Reshetnyak O.V., Lisyanyaya T.A., Ponomareva I.G. Features of microecology of the oral cavity in women with different clinical forms of Candida stomatitis. *Sovremennaya stomatologiya*. 2008; 1:77-80. (In Russian).
3. Boyko A.I. Comparative analysis of the Arsenal of drugs for the treatment of diabetes in Ukraine, the

UK and the USA. *Farmatsevtichnyy zhurnal*. 2003; 2: 25-30. (In Ukrainian).

4. Vakhitov T.Ya., Petrov L.N., Bondarenko V.M. The concept of a probiotic preparation containing original microbial metabolites. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2005; 5: 108-114. (In Russian).
5. Skiba V.Ya., Pochtar' V.N., Rossakhanova L.N. Complex treatment of Candida stomatitis with the inclusion of dental elixir "Biodent-3". *Visnik stomatologii*. 2006; 1: 56-58. (In Ukrainian).
6. Skyba O.V. Structural and metabolic changes in oral tissues in diabetes mellitus and their prevention: Dissertation of candidate of medical sciences. Kyiv, 2006; 171 s. (In Ukrainian).
7. Skiba A.V. Biophysical parameters of oral fluid, oral mucosa and hard tissues of teeth in the prevention and treatment of dental diseases in type 2 diabetes Modern Science — Moderní Veda. 2015; 5: 90-96. (In Czechia).
8. Skiba A.V. Metabolic changes in the dynamics of experimental type 2 diabetes in rats. *Vestnik stomatologii*. 2012; 4: 22-25. (In Ukrainian).

Таблиця 1

Вплив комплексного лікування на мікроекологічні показники слизової оболонки порожнини рота у осіб, хворих на кандидозні ураження на фоні початкових порушень вуглеводного обміну

Таксони	Мікрофлора хворих на кандидоз з ППВО до лікування, (n=50) Мікрофлора після лікування, (n=30)											
	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Індекс видового		Індекс видового домінування		Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Індекс видового		Індекс видового домінування	
			багатства Маргалефа	розмаїття Уїтеккера	Сімпсона	Бергера-Паркера			багатства Маргалефа	розмаїття Уїтеккера	Сімпсона	Бергера-Паркера
<i>Lactobacillus spp.</i>	4	8,00	0,01	0,88	-	0,015	13	43,33	0,214	3,75	0,019	0,019
<i>Bifidobacterium spp.</i>	0	-	-	-	-	-	1	3,33	-	0,25	-	0,011
<i>Bacteroides spp.</i>	7	14,00	0,02	1,54	0,001	0,026	8	26,66	0,06	2,0	0,008	0,086
<i>Prevotella spp.</i>	9	18,00	0,03	1,97	0,001	0,034	3	10,00	0,02	0,75	0,001	0,033
<i>Streptococcus salivarius</i>	9	18,00	0,03	1,97	0,001	0,034	21	70,00	0,23	6,25	0,064	0,263
<i>S. mutans</i>	4	8,00	0,01	0,88	-	0,015	4	13,33	0,03	1,0	0,004	0,043
<i>S. mitis</i>	2	4,00	-	0,44	-	0,007	1	3,33	-	0,250	-	0,011
<i>S. pneumoniae</i>	2	4,00	-	0,44	-	0,007	0	-	-	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	11	22,00	0,04	2,41	0,002	0,041	0	-	-	-	-	-
<i>S. equisimilis</i>	0	-	-	-	-	-	1	3,33	-	0,25	-	0,011
<i>S. anginosus spp.</i>	31	62,00	0,11	6,80	0,014	0,116	0	-	-	-	-	-

Таксони	Мікрофлора хворих на кандидоз з ППВО до лікування, (n=50) Мікрофлора після лікування, (n=30)											
	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Індекс видового багатства Маргалефа		Індекс видового домінування		Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Індекс видового багатства Маргалефа		Індекс видового домінування	
S. sanguis	8	16,00	0,02	1,75	0,001	0,030	3	10,00	0,02	0,75	0,001	0,033
Staphylococcus aureus	36	72,00	0,13	7,89	0,018	0,135	0	-	-	-	-	-
S. epidermidis	24	48,00	0,09	5,26	0,008	0,090	14	46,66	0,14	3,25	0,020	0,134
S. haemolyticus	11	22,00	0,04	2,41	0,002	0,041	4	13,33	0,03	1,00	0,004	0,043
Streptococcus faecalis	14	28,00	0,05	3,07	0,003	0,052	0	-	-	-	-	-
Neisseria lactamica	2	4,00	-	0,44	-	0,007	6	20,00	0,05	1,5	0,004	0,065
Pseudomonas aeruginosa	9	18,00	0,03	1,97	0,001	0,034	0	-	-	-	-	-
Corynebacterium hofmannii	0	-	-	-	-	-	4	13,33	0,03	1,00	0,004	0,043
E. coli	23	46,00	0,08	5,04	0,007	0,086	0	-	-	-	-	-
Proteus vulgaris	2	4,00	-	0,44	-	0,007	0	-	-	-	-	-
P. mirabilis	5	10,00	0,01	1,10	-	0,019	3	10,00	0,02	0,75	0,001	0,033
Candida albicans	47	94,00	0,17	10,31	0,030	0,022	0	-	-	-	-	-
C. tropicalis	6	12,00	0,02	1,32	-	0,022	3	10,00	0,02	0,75	0,001	0,033
C. krusei	3	6,00	0,01	0,66	-	0,011	2	6,67	0,01	0,5	-	0,027

Topov Ivan Georgijovich,
Shnajder Stanislav Arkadijovich
 Doctor of medical Sciences
Makarenko Ol'ga Anatolijovna
 Doctor of biology

State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery
 National Academy of Medical Science of Ukraine»

DYNAMICS OF CHANGES IN BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL PARAMETERS OF THE STATE OF ORAL CAVITY IN CHILDREN OVER THE INFLUENCE OF HIGH-OLEIC SUNFLOWER OIL

Топов Іван Георгійович,
Шнайдер Станіслав Аркадійович,
 д. мед. н.

Макаренко Ольга Анатолійовна,
 д. біол. н., Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
 Національної академії медичних наук України»

ДИНАМІКА ЗМІН БІОХІМІЧНИХ ТА БІОФІЗИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СТАНУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ДІТЕЙ ПІД ВПЛИВОМ ВИСОКООЛЕЇНОВОЇ СОНЯШНИКОВОЇ ОЛІЇ

The purpose of the study was to evaluate the effect of high oleic sunflower oil on the biochemical and biophysical parameters of the oral cavity in children.

Materials and methods. The study involved 39 boys aged 14-15, studying in military lyceum, eating and living in an educational institution.

The children were divided into 3 groups. The first group included 15 children, whose diet included the usual sunflower oil "Shchedry Dar". The second group consisted of 12 children, who were assigned a treatment and prophylactic complex, which included the use of the following drugs: "Supradin" internally in 1 tablet 1 time per

day for a month; "Lizomokid" for 1 tsp. of elixir on $\frac{1}{4}$ cup of water, rinse for 1 min. after each meal in a month and the treatment of teeth with the preparation "Gluftored". The course was repeated three times a year. The third group included 12 children who were assigned a similar treatment and prophylactic complex, but instead of the usual oil, high-oleic sunflower oil "Olive" was introduced into the diet. The children were given oral fluids, while biochemical analysis of the oral fluid was performed (elastase activity, malondialdehyde content (MDA), urease activity, lysozyme, catalase, degree of dysbiosis (SD), antioxidant-prooxidant index (API), and biophysical analysis of buccal cells epithelium.

Results and discussion. It has been established that with the addition of high oleic sunflower oil "Olive" to the proposed treatment and prophylactic complex instead of the usual, anti-inflammatory effect increases (the level of activity of inflammation markers decreases – elastase and MDA by 14,8 % and 16,7% respectively), the level of microbial fertility of the oral cavity reduction of activity of urease by 26.8 %), microbiocenosis improves in the oral cavity (1.46 times the degree of dysbiosis decreases), the state of the antioxidant system of the organism improves (the level of catalase increases by 16.2 % and the index of API by 38.9 %) and, finally, the metabolic processes in the buccal epithelium cells improve (an increase in the percentage of electrophoretically mobile nuclei by 16 % and the ratio of the displacement amplitudes of nuclei and plasmol BCE by 17 %).

Conclusions. Thus, the high-oleic sunflower oil "Olive" increases the effectiveness of the proposed treatment and prophylaxis complex, which manifests itself in the presence of anti-inflammatory effect, reducing the level of microbial fertility of the oral cavity, improving microbiocenosis in the oral cavity, the state of the antioxidant system of the organism and improving the metabolic processes in the cells of the buccal epithelium.

Мета дослідження. Оцінити вплив високоолеїнової соняшникової олії на біохімічні та біофізичні показники стану порожнини рота у дітей.

Матеріали та методи. У дослідженнях брали участь 39 хлопчиків віком 14-15 років, що навчаються у військовому ліцеї, харчуються і живуть в умовах навчального закладу.

Діти були розподілені на 3 групи. У першу групу увійшли 15 дітей, у раціон харчування яких входила звичайна соняшникова олія «Щедрий Дар». Другу групу склали 12 дітей, яким призначався лікувально-профілактичний комплекс, який передбачав застосування наступних препаратів: «Супрадин» внутрішньо по 1 таблетці 1 раз на добу протягом місяця; «Лізомукід» по 1 ч. л. еліксиру на $\frac{1}{4}$ склянки води, полоскання впродовж 1 хв. після кожного прийому їжі протягом місяця та обробка зубів препаратом «Глуфторед». Курс повторювали тричі на рік. У третю групу увійшли 12 дітей, яким призначався аналогічний ЛПК, але замість звичайної олії до раціону була введена високоолеїнова соняшникова олія «Оливка». У дітей проводився збір ротової рідини, при цьому проводився біохімічний аналіз ротової рідини (активність еластази, вміст малонового діальдегіду (МДА), активність уреаз, лізоциму, каталази, ступінь дисбіозу (СД), антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) та біофізичний аналіз клітин букального епітелію.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що з додаванням високоолеїнової соняшникової олії «Оливка» до запропонованого ЛПК замість звичайної, збільшується протизапальний ефект (зменшується рівень активності маркерів запалення – еластази та МДА на 14,8 % та 16,7 % відповідно), знижується рівень мікробної заплідненості ротової порожнини (зменшення активності уреаз на 26,8 %), покращується мікробіоценоз в порожнині рота (зменшується ступінь дисбіозу в 1,46 разів), покращується стан антиоксидантної системи організму (підвищується рівень каталази на 16,2 % та індекс АПІ на 38,9 %) і, врешті, поліпшуються метаболічні процеси в клітинах букального епітелію (підвищення відсотку електрофоретично рухливих ядер на 16 % та відношення амплітуд зміщення ядер і плазмолем КБЕ на 17 %).

Висновки. Таким чином високоолеїнова соняшникова олія «Оливка» підвищує ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу, що проявляється у наявності протизапального ефекту, зниженні рівня мікробної заплідненості ротової порожнини, покращенні мікробіоценозу в порожнині рота, стану антиоксидантної системи організму та поліпшенні метаболічних процесів в клітинах букального епітелію.

Key words: nutrition, oral liquid, high oleic oil, biochemical parameters, biophysical parameters

Ключові слова: харчування, ротова рідина, високоолеїнова олія, біохімічні показники, біофізичні показники

Незважаючи на стрімкий розвиток стоматологічної галузі, поширеність основних стоматологічних захворювань має сталу тенденцію до зростання, особливо серед дітей [1-3]. Тому пошук шляхів підвищення ефективності профілактики та лікування карієсу зубів та захворювань тканин пародонта у дітей є вкрай актуальним.

Фахівці Всесвітньої організації охорони здоров'я вважають, що стан здоров'я людини наполовину залежить від нашого способу життя і харчування. І раціональне харчування при цьому відіграє головну

роль. Вони стверджують, що скорочення споживання насичених жирів та їх заміна ненасиченими жирами, зокрема поліненасиченими жирами дозволяє знизити ризик розвитку неінфекційних захворювань [4].

В Україні, а також в деяких інших країнах, методом селекції були створені гібриди соняшника, що містять велику кількість (до 90%) олеїнової кислоти, при значно меншій кількості інших жирних кислот, у тому числі лінолевої. За жирнокислотним складом високоолеїнова соняшникова олія наближається до оливкової олії, але містить в 3 рази

менше пальмітинової кислоти, яка може приводити до розвитку атеросклерозу [5]. Високоолеїнова соняшникова олія має антидисбіотичну, пародонто-протекторну та карієспрофілактичну дію, сприяє підвищенню рівня антимікробної системи [6].

Мета дослідження – оцінити вплив високоолеїнової соняшникової олії на біохімічні та біофізичні показники стану порожнини рота у дітей.

Матеріали та методи. У дослідженнях брали участь 39 хлопчиків віком 14-15 років, що навчаються у військовому ліцеї, харчуються і живуть в умовах навчального закладу.

Обстеження проводилося в умовах стоматологічного кабінету навчального закладу.

Діти були розподілені на 3 групи. У першу групу увійшли 15 дітей, у раціон харчування яких входила звичайна соняшникова олія «Щедрий Дар». Другу групу склали 12 дітей, яким призначався лікувально-профілактичний комплекс, який передбачав застосування наступних препаратів: «Супрадин» внутрішньо по 1 таблетці 1 раз на добу протягом місяця; «Лізомукон» по 1 ч. л. еліксиру на ¼ склянки води, полоскання впродовж 1 хв. після кожного прийому їжі протягом місяця та обробка зубів препаратом «Глуфторед». Курс повторювали тричі на рік. У третю групу увійшли 12 дітей, яким призначався аналогічний ЛПК, але замість звичайної олії до раціону була введена високоолеїнова соняшникова олія «Оливка». У дітей проводився збір ротової рідини, при цьому проводився біохімічний аналіз ротової рідини (активність еластази, вміст малонового діальдегіду (МДА), активність уреаз, лізоциму, каталази, ступінь дисбіозу (СД), антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) та біофізичний аналіз клітин букального епітелію.

Результати та їх обговорення.

В таблиці 1 представлені результати зміни біохімічних показників ротової рідини під впливом високоолеїнової олії «Оливка».

Так, під дією олії «Оливка» у дослідній групі, яка отримувала ЛПК із звичайною олією, активність еластази через рік спостережень була нижче вихідного показника на 33,7%. Проте, у групі, що отримувала ЛПК та олію «Оливка», спостерігалось зниження рівня еластази на 45,3% через рік спостережень, тобто це майже в 2 рази менше вихідних показників та на 14,75% менше аналогічного показника групи №2.

Результати дослідження вмісту малонового діальдегіду (МДА) у ротовій рідині свідчать про зниження рівня МДА через рік у 2-ій групі на 30,8%, при цьому у 3-ій групі – на 44,4%, що майже в 2 рази менше вихідних показників та на 16,67% менше аналогічного показника 2-ї групи.

Таким чином, результати дослідження рівня маркерів запалення в ротовій рідині вказує на те,

що вживання високоолеїнової олії дозволяє підвищити протизапальний ефект у дітей.

Динаміка змін рівня активності уреаз, ферменту, який вказує про ступінь мікробної заплідненості ротової рідини, свідчить про те, що у дітей 2-ї групи рівень активності уреаз через рік спостережень був в 2,2 разів менший від вихідного значення, проте у 3-ій групі даний показник через рік був в 3,1 разів менший за вихідні показники, при цьому він менший в 1,4 разів від аналогічного показника 2-ї групи.

Також ми бачимо, що в обох групах з впровадженням ЛПК, спостерігається підвищення рівня активності лізоциму у ротовій рідині, ферменту, що відповідає за неспецифічний імунітет ротової порожнини. Однак, незважаючи на дещо кращі показники у групі №3, достовірного підвищення рівня активності цього фермента порівняно до 2-ї групи ми не спостерігаємо.

На основі даних рівня уреаз та лізоциму було визначено ступінь дисбіозу. Під час аналізу даних ступеня дисбіозу (СД) спостерігається зниження його значень за 1 рік у групі №2 на 68,0%, та у групі №3 на 78,6%. При цьому, показник СД через рік в групі №3 був в 1,46 разів достовірно менший ніж відповідний показник групи №2 ($p < 0,001$).

Це вказує на те, що вживання високоолеїнової соняшникової олії «Оливка» приводить до більш ефективного підвищення рівня неспецифічного антимікробного захисту, зменшення ступеня контамінації патогенної мікрофлори, в результаті чого нормалізується мікробіоценоз в порожнині рота.

Результати змін рівня активності антиоксидантного ферменту – каталази свідчать про те, що у групі №2 через рік спостерігався такий рівень активності каталази, який на 22,4% перевищував показники, отримані на початку досліджень. При цьому у дітей групи №3 через рік відбулось підвищення рівня активності даного ферменту на 39,3%. Наявність підвищення рівня активності каталази на фоні зниження рівня МДА свідчать про наявність антиоксидантних властивостей високоолеїнової соняшникової олії «Оливка».

На підставі даних рівня МДА та рівня активності каталази ротової рідини ми визначили антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), що відображає стан антиоксидантної системи захисту організму. Показники АПІ 3-ї групи через рік спостережень свідчать про достовірне збільшення їх в 2,5 рази ($p < 0,001$), тоді як АПІ 2-ї групи на цьому етапі був вище в 1,8 разів за вихідні значення. При цьому даний показник 3-ї групи перевищував аналогічний показник 2-ї групи в 1,4 разів ($p < 0,01$). Це свідчить про те, що регулярне вживання високоолеїнової соняшникової олії сприяє підвищенню рівня АПІ, підтримці його на високому рівні і, як наслідок, покращує стан антиоксидантної системи захисту організму.

Таблиця 1

Динаміка змін біохімічних показників ротової рідини у дітей

Показники	Група №1 (контроль) n=15		Група №2 (ЛПК) n=12		Група №3 (ЛПК+«Оливка») n=12	
	Вихід. знач.	Через 1 рік	Вихід. знач.	Через 1 рік	Вихід. знач.	Через 1 рік
Еластаза	1,01±0,07	1,05±0,09 p>0,1	0,92±0,06 p1>0,3	0,61±0,03 p<0,001 p1<0,001	0,95±0,07 p1>0,5 p2>0,7	0,52±0,03 p<0,001 p1<0,001 p2<0,05
МДА	0,28±0,03	0,29±0,04 p>0,8	0,26±0,02 p1>0,6	0,18±0,01 p<0,01 p1<0,02	0,27±0,02 p1>0,7 p2>0,7	0,15±0,01 p<0,001 p1<0,003 p2<0,05
Уреаза	0,168±0,017	0,171±0,015 p>0,7	0,154±0,013 p1>0,5	0,071±0,006 p<0,001 p1<0,001	0,161±0,014 p1>0,7 p2>0,7	0,052±0,005 p<0,001 p1<0,001 p2<0,05
Лізоцим	93±9	98±8 p>0,6	89±7 p1>0,7	128±9 p<0,003 p1<0,03	91±8 p1>0,8 p2>0,8	137±10 p<0,002 p1<0,006 p2>0,5
Ступінь дисбіозу	4,87±0,21	4,70±0,16 p>0,5	4,66±0,16 p1>0,4	1,49±0,09 p<0,001 p1<0,001	4,77±0,18 p1>0,7 p2>0,6	1,02±0,08 p<0,001 p1<0,001 p2<0,001
Каталаза	0,188±0,014	0,192±0,012 p>0,8	0,192±0,017 p1>0,8	0,235±0,011 p<0,05 p1<0,02	0,196±0,016 p1>0,7 p2>0,8	0,273±0,014 p<0,002 p1<0,001 p2<0,05
АПІ	0,67±0,07	0,66±0,08 p>0,9	0,74±0,06 p1>0,4	1,31±0,11 p<0,001 p1<0,001	0,73±0,06 p1>0,5 p2>0,9	1,82±0,14 p<0,001 p1<0,001 p2<0,01

Примітка: p – показник достовірності відмінностей в порівнянні з вихідним станом.; p1 – показник достовірності відмінностей по відношенню до групи №1; p2 – показник достовірності відмінностей по відношенню до групи №2.

У таблиці 2 наведені дані щодо зміни біофізичних показників клітин букального епітелію дітей у динаміці, а саме, відсоток електрофоретично рухливих ядер (% я) та відношення амплітуд зміщення ядер і плазмолем (Апл /Ая), після лікувально-профілактичних заходів та вживання олії «Оливка» протягом року. Проаналізувавши отримані дані під час спостережень, ми бачимо, що відсоток рухливості ядер у динаміці групи №2 через рік спостережень був на 22,0 % вищий за вихідний показник, в

той час як у групі №3 даний показник через рік збільшився на 34,9 %. Аналогічна тенденція спостерігається і з показником відношення амплітуд зміщення плазмолем і ядер КБЕ. У 2-й групі через рік цей показник збільшився на 18,7 %, проте у 3-й групі він був на 40,9 % вищий за вихідні значення. Це вказує на поліпшення метаболічних процесів в клітинах букального епітелію у дітей під впливом високоолеїнового раціону.

Таблиця 2

Динаміка змін біофізичних показників клітин букального епітелію у дітей

Показники	Група №1 (контроль) n=15		Група №2 (ЛПК) n=12		Група №3 (ЛПК+«Оливка») n=12	
	Вихід. знач.	Через 1 рік	Вихід. знач.	Через 1 рік	Вихід. знач.	Через 1 рік
Рухливість ядер, %	40±4	41±3 p>0,8	41±3 p1>0,8	50±2 p<0,03 p1<0,02	43±3 p1>0,5 p2>0,6	58±3 p<0,002 p1<0,001 p2<0,04
Апл /Ая	1,29±0,10	1,27±0,12 p>0,8	1,34±0,10 p1>0,7	1,59±0,06 p<0,05 p1<0,03	1,32±0,13 p1>0,8 p2>0,9	1,86±0,11 p<0,005 p1<0,002 p2<0,05

Примітка: p – показник достовірності відмінностей в порівнянні з вихідним станом.; $p1$ – показник достовірності відмінностей по відношенню до групи №1; $p2$ – показник достовірності відмінностей по відношенню до групи №2.

Висновки. Таким чином встановлено, що з додаванням високоолеїнової соняшникової олії «Оливка», покращується протизапальний ефект, знижується рівень мікробної заплідненості ротової порожнини, нормалізується мікробіоценоз в порожнині рота, покращується стан антиоксидантної системи організму і, врешті, поліпшуються метаболічні процеси в клітинах букального епітелію.

References

1. Polishhuk T. V., Trufanova V. P., Padalka A. I., Sheshukova O. V. Characteristics of caries lesions in children and adolescents in Poltava Visnyk stomatologii'. 2014;2:108–111. (In Ukrainian).
2. Ivanov V. S., Den'ga O. V., Rejzvih O. Je. Indicators of the incidence of dental caries in children of Ukraine, Russia and Belarus for 1990 – 2010. Innovacii v stomatologii. 2013;2:30–36. (In Ukrainian).
3. Kovach I. V., Shtompel' G. V. The incidence of dental caries and the level of hygienic condition of

the oral cavity in preschool children of Dnepropetrovsk. Visnyk stomatologii'. 2010;3:75–78. (In Ukrainian).

4. Who.int [Electronic resource] : [Internet portal]. – Electronic data. – [World Health Organisation, 2018]. – Access mode: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (date of treatment 17.10.2018). Healthy diet. (In Russian).

5. Titov V. N., Rozhkova T. A., Ameljushkina V. A. The role of palmitic fatty acid in the initiation of hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, atherosclerosis and atheromatosis Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. 2015; 21, 2(82): 5-14. (In Russian).

6. Shnajder S. A., Topov I. G., Levickij A. P. Condition of rat oral tissues after feeding with high oleic sunflower oil. Visnyk stomatologii. 2016;3:6-10. (In Ukrainian).

УДК 616.315-007.254-036-053.2: 615.32

Kovach Ilona Vasil'evna

Professor, MD, head of the Department of pediatric dentistry of the State institution "Dnipropetrovsk medical Academy of the Ministry of health of Ukraine"

Alekseenko Natalija Vasil'evna

Associate Professor of pediatric dentistry, candidate of medical Sciences State institution "Dnipropetrovsk medical Academy of the Ministry of health of Ukraine",

Zelinskij Andrej L'vovich

Assistant of the Department of pediatric dentistry, candidate of medical Sciences State institution "Dnipropetrovsk medical Academy of the Ministry of health of Ukraine"

ANTIOXIDANT SYSTEM OF THE MOUTH OF CHILDREN WITH CLEFT HARD AND SOFT PALATE IN DYNAMICS

Ковач Илона Васильевна

профессор, д.мед.н., заведующий кафедрой детской стоматологии Государственного учреждения "Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины"

Алексеевко Наталья Васильевна

к. мед. н., доцент кафедры детской стоматологии Государственного учреждения "Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины",

Зелинский Андрей Львович

к. мед. н., ассистент кафедры детской стоматологии Государственного учреждения "Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины"

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С РАСЩЕЛИНАМИ ТВЕРДОГО И МЯГКОГО НЕБА

Purpose: To determine the activity of the enzyme catalase in the oral fluid of children with rosschelinami hard and soft palate .

Methods: biochemical studies of 61 children with congenital cleft hard and soft palate .

Results: The article presents a comparative analysis of the functional state of the antioxidant system after the application of the developed world in the TPC dynamics in children aged 5-6 years with a cleft hard and soft

palate. All of the children surveyed were set too low AOS before the application of TPC, while in children with complete cleft hard and soft palate, the figure was lower.

Conclusions: The use of 10 % solution of colloidal silver, probiotics (Bifiform Baby), antiseptic agent "Lizak" on the preoperative and application Fitogeli "Fitolizotsim" on the post-operative phase contributes to a persistent increase in antioxidant activity in the oral cavity, which, in combination improves local immunity these children.

Цель: Определение активности фермента каталазы в ротовой жидкости детей с расщелинами твердого и мягкого неба.

Методы: Проведены комплексные биохимические исследования 44 ребенка с врожденными расщелинами твердого и мягкого неба.

Результаты: в статье представлена сравнительная характеристика функционального состояния антиоксидантной системы после применения, разработанного нами ЛПК в динамике у детей в возрасте 5-6 лет с врожденными расщелинами твердого и мягкого неба. У всех обследованных детей был установлен низкий уровень АОС до начала применения ЛПК, при этом у детей с полной расщелиной твердого и мягкого неба данный показатель был ниже.

Выводы: Применение 10 % р-ра коллоидного серебра, пробиотика (Бифиформ Бэби), антисептического препарата "Лизак" на дооперационном этапе и применение фитогеля "Фитолизозим" на послеоперационном этапе способствует стойкому повышению антиоксидантной активности в полости рта, что в комплексе способствует улучшению местного иммунитета у таких детей.

Keywords: children, cleft palate, oral liquid, antioxidant system, catalase, biocenosis.

Ключевые слова: дети, расщелина неба, ротовая жидкость, антиоксидантная система, каталаза, биоценоз.

Профилактика и лечение воспалительных заболеваний в полости рта у детей с врожденными расщелинами твердого и мягкого неба, повышения качества оперативного вмешательства, а также снижение процента послеоперационных осложнений являются одной из наиболее важных проблем в современной детской хирургической стоматологии [3,4].

Воспалительные заболевания полости рта как у взрослых, так и у детей сопровождаются существенными изменениями в антиоксидантной системе [5]. Известно, что микробиоценоз полости рта здорового человека представляет собой эволюционно сложившуюся микрoэкологическую систему, в которой симбионтная микрофлора находится в состоянии динамического равновесия, а все патологические процессы компенсированы защитными системами полости рта, одной из которых является АОС [6,7]. Низкая активность ферментов антиоксидантной системы полости рта у детей с расщелинами твердого и мягкого неба поддерживает на определенном уровне существенные дисбиотические нарушения, которые в свою очередь потенцируют развития воспалительных процессов в полости рта по тяжести превышающих аналогичные процессы у здоровых детей [1,2].

Изучение проблем поражения органов и систем в полости рта у таких детей, поиск путей их нормализации и тем самым повышение качества лечения и реабилитации, являются актуальными и не до конца решенными проблемами детской челюстно-лицевой хирургии [7].

Поэтому целью нашего исследования было определение фермента – каталазы в ротовой жидкости детей с врожденными расщелинами твердого и мягкого неба на дооперационном и послеоперационном этапе в динамике.

Материал и методы исследования. Для достижения поставленной цели нами было обследовано 44 ребенка (21 мальчик и 23 девочек) с врожденными расщелинами твердого и мягкого неба в возрасте 5-6 лет, проживающих в г.Днепропетровске и области. Все наблюдавшиеся пациенты были разделены на три группы: группу сравнения и две основных группы. Лечебно-профилактический комплекс, применявшийся для лечения детей с расщелинами твердого и мягкого неба в основной группе (второй вариант) был разделен на два этапа: предоперационный и послеоперационный. В предоперационном этапе все дети на протяжении 14 дней принимали пробиотический препарат "Бифиформ Бэби" в возрастной дозировке, обрабатывали слизистую оболочку полости рта 10% раствором коллоидного серебра два раза в день и рассасывали таблетированный препарат "Лизак" три раза в день. В послеоперационном периоде продолжалось применение "Бифиформ Бэби" и препарата "Лизак" 3 раза в день в течение двух недель, а также проводили аппликацию "Фитолизозимом" под индивидуальную капшу на протяжении 7 дней утром и вечером (каппа изготавливалась по оттиску, снятому в операционной сразу после проведенного хирургического вмешательства). В первом варианте основной группы на всем протяжении лечения (дооперационный и послеоперационный период) использовался только антисептический таблетированный препарат "Лизак" 3 раза в день. Гигиенические мероприятия полости рта и общий режим соблюдались во всех группах, включая группу сравнения.

Метод определения активности каталазы в ротовой жидкости основан на способности перекиси водорода, образовавшейся в присутствии каталазы, соединяться с молями молибдена в стойкий оранжевый комплекс, интенсивность окраски которого пропорциональна активности каталазы и выражается в мкат/л (1 катал – это способность фермента

катализировать образование 1 моля перекиси водорода).

Результаты исследования и их обсуждение.

Изучение активности каталазы в ротовой жидкости представило низкий исходный уровень данного показателя у всех детей в возрасте 5-6 лет, как с изолированной расщелиной мягкого неба, так и у детей с полной расщелиной мягкого и твердого неба и составил $0,09 \pm 0,005$ – $0,07 \pm 0,003$ мкат/л. Возможно, это связано с несостоятельностью механизмов местной антиоксидантной защиты в детском возрасте, а также с врожденным ороназальным сообщением и сформировавшимся патологическим биоценозом полости рта. Однако, применение местных средств лечения в виде обработки полости рта 10% р-ром коллоидного серебра, рассасывание таблетированного препарата "Лизак" и пробиотика "Бифиформ Бэби" в возрастной дозировке у всех детей основной группы, как с изолированной так и с полной расщелиной твердого и мягкого неба (второй вариант лечения) на дооперационном этапе и применение "Фитолизозима" на послеоперационном этапе уже через две недели дало возможность поднять

уровень АОС полости рта в среднем в 3 раза, что достоверно отличалось от исходных показателей и показателей группы сравнения. При этом, применение только лишь препарата "Лизак" при первом варианте лечения, хотя и достоверно повышал показатель АОС, но при этом в среднем на $0,08 \pm 0,004$ мкат/л отличался от основной группы, где применялся второй вариант лечения.

Через месяц наблюдения на послеоперационном этапе в основной группе со вторым вариантом лечения у всех детей с врожденными пороками формирования неба уровень каталазы держался в пределах нормы и составил $0,31 \pm 0,015$ мкат/л у детей с изолированным незаращением мягкого неба, и $0,25 \pm 0,011$ мкат/л у пациентов с полной расщелиной. Тогда как у детей с незаращением только мягкого неба, при первом варианте лечения, через 30 дней наблюдения уровень каталазы, хоть и оставался достоверно высоким по отношению к группе сравнения и исходным данным ($0,17 \pm 0,009$ мкат/л), но практически в 2 раза был ниже, чем у детей, которые получали разработанный нами ЛПК (Рис. 1).

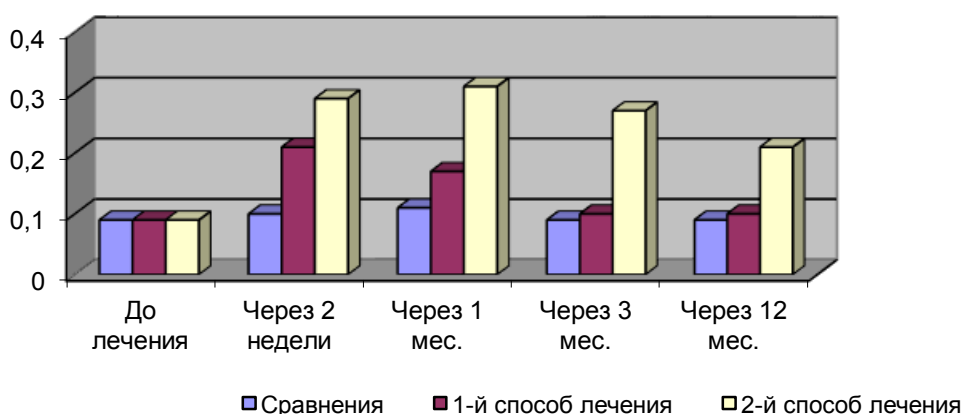


Рис. 1. Динамика изменения уровня каталазы в зависимости от способа лечения у детей 5-6 лет с изолированной расщелиной мягкого неба.

У детей с полной расщелиной твердого и мягкого неба в послеоперационном этапе через месяц наблюдения показатель состояние АОС полости рта практически приближался к исходным данным, не конкурировал с данными группы сравнения и составил в среднем $0,09 \pm 0,007$ мкат/л.

Наблюдение в послеоперационном периоде с контролем через 3 и 12 месяцев, показало, что отрицательная динамика уровня антиоксидантной системы полости рта у детей с врожденными расщелинами твердого и мягкого неба наблюдалась у всех детей, всех групп наблюдения. Стоит отметить, что при использовании авторского комплекса,

уровень каталазы у детей, как с полным незаращением твердого и мягкого неба, так и с изолированной расщелиной мягкого неба, хоть и снижался к 12 месяцу наблюдения, но за границы возрастной нормы не выходил и составил через год $0,18 \pm 0,009$ и $0,21 \pm 0,011$ мкат/л соответственно. Тогда, как через год наблюдения в группе сравнения и основной группе, где применялся лишь таблетированный препарат "Лизак", активность антиоксидантной системы полости рта значительно снижалась по сравнению с месячным периодом наблюдения и приближалась к исходным данным (Рис. 2).

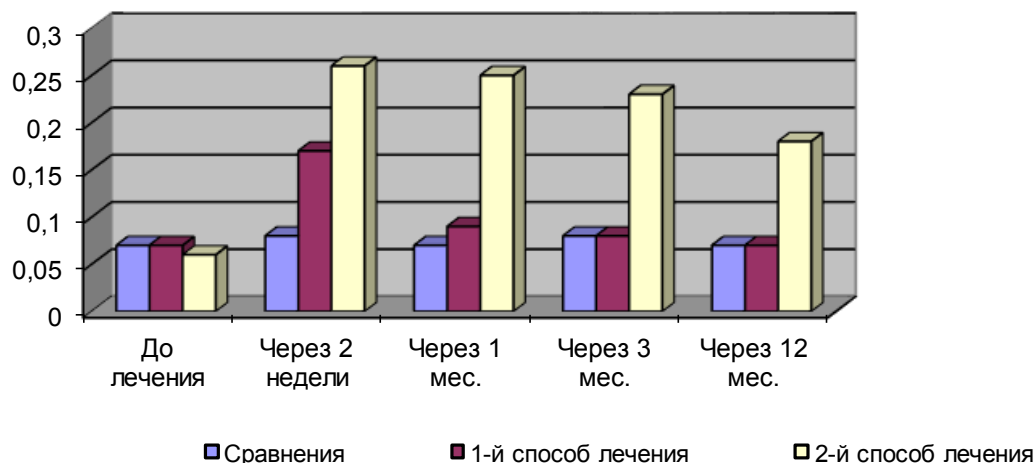


Рис. 2. Динамика изменения уровня каталазы в зависимости от способа лечения у детей 5-6 лет с полной расщелиной мягкого и твердого неба

Таким образом, изучение состояния АОС полости рта у детей с расщелинами твердого и мягкого неба показало, что лишь лечение, включающее на дооперационном этапе применение для обработки полости рта 10% раствор коллоидного серебра, рассасывание таблетированного препарата "Лизак" и пробиотического препарата "Бифиформ Бэби", эффективно оптимизирует активность каталазы и способствует стойкому повышению показателей антиоксидантной системы ротовой полости, что в свою очередь дает возможность в комплексе нормализовать биоценоз полости рта у таких детей и несомненно повлиять на состояние их стоматологического статуса.

References

1. Gavrilova O.A. Factors of local protection of the oral cavity and the state of periodontal tissues in preschool and primary school children with congenital cleft upper lip and palate. Dissertation of candidate of medical sciences. Tver'; 1996:174.

2. Gavrikova L.M. Enzymatic activity of human oral fluid as an indicator of bacterial imbalance of the oral cavity in periodontal disease; Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. Tver'; 1996:22.

3. Dzhumaeva Z.M. Prevention of dental and periodontal diseases in children with congenital cleft upper lip and palate; Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. Moscow; 1988:22.

4. Zolotar'ova O.Ju. Anatomical and physiological features of the dentoalveolar system in children with cleft upper lip, hard and soft palate// Dissertation of candidate of medical sciences Voronezh; 2006:125.

5. Kas'kova L.F., Shepelja A.V. The influence of preventive measures on the biochemical parameters of oral fluid in young children. Ukrai'ns'kyj stomatologichnyj al'manah. 2009; 6:54-57.

6. Savichuk N.O., Savichuk A.V. Microecology of the oral cavity, dysbacteriosis and ways of its correction. Sovremennaja stomatologija. 2002;4:25-27.

Bosenko K.V.

Odessa National Medical University, Ukraine

MODERN VIEW ON THE PATHOGENETIC BASIS OF HEMOSTASIS DISORDERS IN PATIENTS WITH NEOPLASTIC DISEASES

Босенко К. В.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

The complex mechanisms of the pathogenesis of impaired functioning of the hemostasis system in patients with uterine body cancer (UBC) are analyzed. The features of coagulation mechanisms in patients with tumors are associated with tumors' characteristics, disease clinical stage, degree of its progress and differentiation, as well as the presence of comorbidity, heredity, age and other additional factors. It has been shown that many patients with symptoms of venous thromboembolism have been diagnosed with some more types of cancer for 12 months. It

has been established that in patients with tumor diseases, in the event of an episode of venous thromboembolism, the probability of death over the next 6 months increases to 94.0%. It is shown that the diagnosis of the initial state of the hemostatic system in patients with UBC, the constant monitoring of the response of the hemostatic system to surgical intervention during extirpation of the uterus, allow to make adequate correction of the predicted complications such as venous thromboembolism in this category of patients.

Проанализированы сложные механизмы патогенеза нарушений функционирования системы гемостаза у больных раком тела матки. Изучены особенности механизмов свертывания у больных с опухолями, которые связаны с характеристиками опухоли, клинической стадией заболевания, степенью прогресса и дифференцировки, а также наличием сопутствующей патологии, наследственностью, возрастом и другими дополнительными факторами. Показано, что у многих пациентов с симптомами венозного тромбоза, уже в течение 12 месяцев диагностируется один из типов рака. Установлено, что у пациентов с опухолевыми заболеваниями, в случае развития эпизода венозного тромбоза, вероятность смерти в течение последующих 6 месяцев увеличивается до 94,0 %. Показано, что диагностика исходного состояния системы гемостаза у больных раком тела матки, постоянный мониторинг ответа системы гемостаза на оперативное вмешательство при экстирпации матки позволяют адекватно откорректировать прогнозируемые осложнения в виде венозного тромбоза у данной категории больных.

Key words: *pathogenesis of hemostatic disorders, cancer of the uterus, low-frequency piezotromboelastography.*

Ключевые слова: *патогенез нарушений гемостаза, рак тела матки, низкочастотная пьезотромбоэластография.*

Введение. К концу прошлого века рак тела матки (РТМ) приобрел статус ведущей онкогинекологической патологии как в экономически развитых, так и в странах третьего мира. В последние десятилетия отмечен постепенный и неуклонный рост заболеваемости и смертности от данной патологии [1, 2]. На протяжении ряда лет публиковались многочисленные материалы о случаях венозной тромбозии (ТЭ) у больных с опухолевыми заболеваниями (ОЗ), которые являются существенным фактором риска в развитии тромботических осложнений [1, 2]. Активация механизмов свертывания у больных с ОЗ – сложный и многофакторный процесс, связанный с характеристиками опухоли, клинической стадией заболевания, степенью прогресса и дифференцировки, наличия сопутствующей патологии, наследственностью, возрастом и другими дополнительными факторами [1, 2].

Аналитический обзор литературы. Клиническая связь между ОЗ и явлениями гиперкоагуляции у больных с разной локализацией процесса известна уже более века. Тромбогеморрагические осложнения охватывают спектр клинических проявлений, начиная от тромбоза глубоких или поверхностных вен и вплоть до тромбозии легочной артерии. Знаменитому французскому врачу, профессору парижского университета Арману Труссо принадлежит первое описание и распознавание связи между раком и тромботическими осложнениями [3]. Он впервые отметил связь между идиопатическим венозным тромбозом и скрытым раком. Он отмечал, что при ОЗ кровь находится в особом состоянии, приводящем к самопроизвольной коагуляции даже при отсутствии признаков воспаления. По иронии судьбы, обнаружив у себя тромбоз левой ноги в 1867 году, ученый определил прогноз своего заболевания. Современные многоцентровые исследования свидетельствуют, что у больных ОЗ тромбозы и тромбозии возникают значительно чаще, чем у больных с соматической патологией.

Совершенствование методов оперативного лечения, анестезиологического пособия, позволили увеличить количество гинекологических больных, которым возможно оказание хирургической помощи. Это, в свою очередь, привело к возрастанию количества выполняемых оперативных вмешательств, и, в тоже время, к увеличению ряда осложнений, в частности тромботических.

В тоже время, актуальность проблемы профилактики тромбозов обусловлена распространенностью скрытой тромботической предрасположенности в онкохирургической гинекологической практике, что также способствует росту ТЭ осложнений. Высокий уровень современной анестезиологии и реаниматологии неуклонно ведут к снижению операционной летальности и уменьшению числа специфических послеоперационных осложнений у этих групп больных и на этом фоне тромботические и тромбогеморрагические осложнения становятся доминирующими общими послеоперационными осложнениями [4-6].

В настоящее время продолжают исследования, целью которых является установление связи между распространением онкологического процесса и риском возникновения венозного тромбоза, ввиду возможной ее недооценки. В ряде исследований показано, что у многих пациентов с симптомами венозного тромбоза, уже в течение 12 месяцев был диагностирован один из типов рака. Установлено, что у пациентов с ОЗ, в случае развития эпизода венозного тромбоза, вероятность смерти в течение последующих 6 месяцев увеличивалась до 94,0 % [2, 7].

Получены данные о высоком риске рецидива ТЭ, у пациентов с ОЗ, особенно в первые месяцы после отмены антикоагулянтов. Уровень риска в несколько раз выше, чем у больных без онкологической патологии. Установлено, что повторные ТЭ могут возникать даже на фоне проведения антикоа-

гулянтной терапии, что свидетельствует о системном характере процесса, агрессивном течении с более негативным прогнозом [8].

Авторами было показано, что при ОЗ риск развития ТЭ повышался четырехкратно [9, 10]. Частота послеоперационной ТЭ у больных раком в два раза превышала показатель послеоперационной ТЭ у пациентов, не страдающих ОЗ. Длительная иммобилизация и нахождение центральных венозных катетеров повышали риск возникновения ТЭ у этой группы больных. Примерная частота риска возникновения ТЭ в популяции больных с ОЗ может составлять 1 случай на 200 пациентов [7, 8].

При изучении воздействия возможных факторов риска тромбозов установлено, что развитие гиперкоагуляции связано как с основным заболеванием, так и с проводимой терапией. Оперативное вмешательство является важнейшим фактором риска, при котором достоверно выше развитие ТЭ в первые дни после операции. Отмечено, что проведение химиотерапии увеличивает риск ТЭ вдвое. В масштабном многоцентровом исследовании, с участием 17 284 пациентов, получавших химиотерапию в амбулаторных условиях, изучался риск развития ТЭ. Установлено, что в течение 12 месяцев после проведенного или в процессе проведения лечения ТЭ возникала более чем у 12,6% пациентов. Авторами исследования также отмечено, что при проведении первых 4 циклов химиотерапии развитие ТЭ является одним из наиболее частых и независимых факторов риска смерти [10, 11].

Другой группой авторов подчеркивается, что длительная иммобилизация у пациентов, хирургические вмешательства, применение химио- или гормонотерапии, локализация опухоли в области малого таза, длительное нахождение центрального венозного катетера повышают риск развития венозных тромбозов у онкологических пациентов [10, 11].

При изучении патогенетических механизмов развития нарушений в системе гемостаза у пациентов с РТМ установлено множество взаимосвязанных факторов, оказывающих действие на разных этапах гемокоагуляции. Реакция организма на развитие неоплазии является неспецифическим пусковым фактором. В тоже время могут играть роль и более специфические факторы: выброс в кровяное русло высокоактивного тканевого тромбопластина, активаторов фибринолиза, а также поступления в кровоток специфических прокоагулянтов. Отмечено, что большинству солидных опухолей, свойственно повышение уровня опухользависимого тканевого тромбопластина, который является маркером опухолевого роста. Как активаторы тромбообразования клиническую значимость имеют ряд фибринолитических субстанций: активаторы плазминогена урокиназного типа и его ингибиторы (РАI-1, алексин II), плазминоген, D-димер, фибринопептид А, фактор VIIa, фрагменты протромбина 1-2, комплекс тромбин-антитромбин [5, 12].

Авторами изучены иные аспекты реализации патофизиологических механизмов и клинических

проявлений нарушений гемостаза у больных с ОЗ [12]. Согласно учению Вирхова, в основе патогенеза нарушений гемостаза лежит активация как коагуляционного, так и сосудистотромбоцитарного звеньев свертывания крови, которая обеспечивается за счет реализации триады Вирхова: венозного стаза, повреждения эндотелия и гиперкоагуляции. Условия, способствующие развитию венозного стаза: длительный постельный режим и внешнее сжатие кровеносных сосудов опухолевыми массами. Эндотелиальные повреждения, в большинстве случаев, имеют вторичный характер, чаще действуют локально, в том числе, при инвазии опухоли в сосудистую стенку. Описаны повреждения венозных катетером, находящимся в центральной вене. Возможно системное повреждение эндотелия сосудов во время химиотерапии. В эндотелии синтезируются простагландин и оксид азота, которые являются вазодилататорами и поддерживают тромбоциты в неактивированном состоянии, предотвращая их агрегацию. Однако, когда эндотелиальный слой сосуда повреждается, тромбоциты через специфические рецепторы взаимодействуют с субэндотелиальными лигандами, которые их активируют [13].

Установлена сложная комбинация механизмов, благодаря которым у больных раком поддерживается гиперкоагуляция. На первом этапе из опухоли происходит высвобождение микрочастиц, имеющих в своем составе мощные факторы прокоагуляции и цитокины, которые способны вызвать эндотелиальную активацию. В свою очередь нарушаются механизмы защиты эндотелиальных клеток. Описано снижение уровня природных ингибиторов коагуляции антитромбина, белков С и S. Между клетками опухоли, эндотелиальными клетками сосудов, тромбоцитами и моноцитами макрофагами через опосредованные селективные факторы происходит повышенная адгезия [9, 14].

В то время как наиболее распространенным клиническим проявлением синдрома является венозная тромбоземболия (ВТЭ), тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочная эмболия (ЛЭ), у ряда пациентов оказываются тромбозы атипичных локализаций, в том числе вен верхних конечностей, внутричерепных и висцеральных сосудов. Кроме того, для таких пациентов характерны системные коагулопатии, такие как декомпенсированный ДВС, гиперфибринолиз, гемолитическая тромботическая микроангиопатия или неспецифический протеолиз [6, 10].

При анализе современной литературы можно сделать вывод, что, несмотря на многолетнее изучение проблемы, пока нет четкого представления об исходном состоянии системы гемостаза, и о характере ответа, реакции системы гемостаза у больных раком тела матки на оперативное вмешательство в объеме экстирпации. При изучении результатов большинства исследований мы можем констатировать отдельные факты регистрации изменений в той или иной гуморальной подсистеме. Недостаточно изучены методики анестезии и их

влияние на систему гемостаза и гемостатический потенциал крови при оперативном лечении больных раком эндометрия [4, 13]. Существующие методы коррекции системы гемостаза носят эмпирический характер. Применение таких групп препаратов как: антикоагулянты, антиагреганты, активаторы и ингибиторы фибринолиза научно недостаточно обоснованы. Принципы диагностики, профилактики и комплексная коррекция тромбогеморрагических расстройств при лечении больных раком тела матки и оперативного вмешательства в объеме экстирпации матки до сих пор четко не сформулированы. Также к нерешенным проблемам следует отнести частоту проявления расстройств агрегатного состояния крови у больных раком эндометрия, степень взаимного влияния, скомпрометированного микроциркулярного гемостаза и операционного стресса, а также влияние хронического ДВС синдрома на патогенез развития тромбогеморрагических расстройств у больных [4].

Инструментальные методы исследования системы РАСК играют важную роль в арсенале методов исследования системы гемостаза ввиду их надежности и достоверности, и привлекают особое внимание клиницистов в связи с исключительными возможностями оперативной оценки функционального состояния и характера взаимодействия составляющих ее звеньев, а также простотой выполнения исследований и их экономичностью. Вместе с тем подавляющее количество методов, несмотря на их широкое использование в клинической практике, отмечаются малой информативностью и высокой себестоимостью [7, 13].

Существуют инструментальные методы оценки адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, которые позволяют объективно оценить исследовательский процесс – то агрегатография, турбидиметрия, фильтрационные методы. При исследовании методом агрегатографии существует ряд существенных недостатков и, прежде всего, невозможность исследовать адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов цельной крови [7, 13]. Турбидиметрический метод также имеет ряд существенных недостатков, таких как: необходимость применения оптически прозрачных сред, фракционирования крови, значительный объем пробы, длительное время исследования. Фильтрационный метод оценки агрегации тромбоцитов, основанный на измерении гидростатического давления при прохождении стабилизированной крови через фильтр, не является высокоточным вследствие того, что фильтрационное давление вызывает деформацию и разрушение форменных элементов крови, что приводит к активации исследовательского процесса.

Наиболее распространенным инструментальным методом в клинической практике для исследования системы гемостаза является тромбоэластография (ТЭГ). Метод ТЭГ считается у клиницистов «золотым стандартом», независимо от способа регистрации, по сути, определяет четыре показателя: два хронометрических (r , k) и два структурных

(MA , FA), не обеспечивает проведения динамического контроля за функциональным состоянием сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитическими звеньев системы гемостаза. Также необходимо отметить, что для ТЭГ нужны дорогостоящие тест-системы. Это не только способствует удорожанию самого исследования, но и делает невозможным сравнение полученных результатов, выполненных в других лечебных учреждениях, которые используют тест-системы различных производителей [7].

Разработка новых методов исследований системы РАСК является актуальной проблемой для клинической медицины. Нами проанализированы результаты использования в клинике метода низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЕГ), который, в настоящее время может позиционироваться, как метод выбора при оценке всех этапов фибриногенеза. НПТЕГ – стандартизированный тест с единой чувствительностью шкалы всех приборов, валидизированный фирмой производителем по вязкости H_2O (const.) и глицерина 95% (const.) при температуре $37^\circ C$. В основе метода НПТЕГ лежит анализ изменений вязкоупругих свойств исследуемого образца крови, которые происходят в процессе гемокоагуляции – переходе крови из жидкого состояния в твердо-эластичное. Динамика исследуемого процесса определяется изменениями агрегатного состояния исследуемого образца и регистрируется в виде интегрированной кривой, каждая точка которой (A_i) определяется состоянием системы гемостаза в определенный момент (T_i) [6, 9, 13].

Активация свертывания крови у пациентов, больных раком является сложным и многофакторным процессом, что делает их особенно чувствительными к развитию венозного тромбоэмболизма.

На сегодняшний день имеет принципиальное значение прогноз и коррекция с целью предупреждения таких грозных осложнений, как тромбообразование у больных с ОЗ, которым производится хирургическое лечение. С помощью новых методов диагностики важно постоянно мониторировать все этапы работы системы гемостаза, механизмов тромбообразования, вовремя диагностировать расстройства, возникающие на каждом этапе фибриногенеза, для рационального и безотлагательного назначения необходимых лекарственных средств. Актуальность поиска единого алгоритма оценки и мониторинга системы регуляции агрегатного состояния крови продиктована высокой распространенностью тромбогеморрагических осложнений у пациентов с ОЗ, профилактика и лечение которых предусматривает назначение лекарственных средств [4, 9, 12].

Выводы. Таким образом, учитывая современные представления о патогенезе нарушений в системе гемостаза, о сложных механизмах взаимодействия ткани опухоли с системой свертывания, при выполнении хирургического лечения у больных ОЗ необходим постоянный мониторинг гемостатического потенциала методом НПТЕГ. Это позволит

обеспечить пациентов раком тела матки адекватной комбинированной антиагрегантной и антикоагулянтной терапией в периоперационном периоде, найти персонифицированную дозу и кратность назначения препаратов, которые гарантированно обеспечат их гипокоагуляционный и гипоагрегационный эффекты и позволят избежать тромбогеморрагических осложнений.

References

1. Farge D., Debourdeau P., Beckers M. et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venousthromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013 Jan;11(1):56-70. doi: 10.1111/jth.12070.
2. Mitrugno A., Tormoen G.W., Kuhn P., McCarty O.J. The prothrombotic activity of cancer cells in the circulation. *Blood Rev.* 2016 Jan; 30(1): 11–19.
3. Dammacco F., Vacca A., Procaccio P. et al. Cancer-related coagulopathy (Trousseau's syndrome): review of the literature and experience of a single center of internal medicine. *Clin. Exp. Med.* 2013; 13: 85-97.
4. Burgazlı K.M., Bilgin M., Kavukçu E. et al. *Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis and approach to venous thromboembolism in obstetrics and gynecology.* Turk Ger Gynecol Assoc. 2011 Sep 1;12(3).
5. Jacobson B.F., Lou S., Büller H. et al. South African Society of Thrombosis and Haemostasis. Venous thromboembolism: prophylactic and therapeutic practice guideline. *S Afr Med J.* 2013 Feb 15;103(4 Pt 2):261-7. doi: 10.7196/samj.6706..
6. Tarabrin O.A., Mazurenko A.I. Hemostatic disorders in cancer patients. *Onkologinekologija.* 2015;3:48-56.
7. Cohen A.T., Nandini B., Wills J.O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we

stand? - A focus on cancer patients. *Thromb. Res.* 2010; 125(2): 21-9.

8. Franco A.T., Corken A., Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood.* 2015 Jul 30;126(5):582-8. doi:10.1182/blood-2014-08-531582. Epub 2015 Jun 24.

9. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A. et al. American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 10;31(17):2189-204. doi: 10.1200/JCO.2013.49.1118. Epub 2013 May 13.

10. Connolly G.C., Phipps R.P., Francis C.W. Platelets and cancer-associated thrombosis. *Semin Oncol.* 2014 Jun; 41(3):302-10. doi:10.1053/j.seminoncol.2014.04.009.

11. Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2016 Apr;140 Suppl 1:S66-70. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30101-3.

12. Khorana A., Vadhan-Raj S., Kuderer N.M. et al. Rivaroxaban for Preventing Venous Thromboembolism in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer: Rationale and Design of the CASSINI Trial. Rationale and Design of the CASSINI Trial. *Thromb Haemost.* 2017 Nov; 117(11): 2135–2145.

13. Udut V.V., Tjutrin I.I., Kotlovskaja L.Ju. i dr. Technology low frequency pleasurability in the evaluation of the haemostatic potential. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie.* 2016; 10,4:104-113. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27632345>.

14. D'Asti E., Magnus N., Meehan B. et al. Genetic basis of thrombosis in cancer. *Semin Thromb Hemost.* 2014 Apr;40(3):284-95. doi: 10.1055/s-0034-1370766. Epub 2014 Mar 5.

УДК 618.146-006.5-07-084

Nosenko O.M.

Odessa National Medical University

Yurchenko S.V.

Odessa National Medical University;

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CLINICAL FEATURES AND FACTORS OF THE INEFFECTIVITY OF THE TREATMENT OF NON-ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMEN WITH INFERTILITY

Носенко Е.Н.

Одеський національний медичний університет

Юрченко С.В.

Одеський національний медичний університет

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА ФАКТОРІВ НЕЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ НЕАТИПОВОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІА У ЖІНОК З БЕЗПЛІДІАМ

The article contains a retrospective analysis of the clinical course and ineffectiveness factors for the treatment of nonatypical endometrial hyperplasia (NEH) in 96 women with infertility compared with 30 conventionally gynecologically and somatically healthy, fertile women. It has been established that a cohort of infertile patients with NEH is characterized by an age of 31-35 years (42.71%); increase in body mass index by 1.09 times ($p < 0.01$); the duration of menstruation more than 5 days (38.54%, $p < 0.01$); abundant (35.42%, $p < 0.03$), painful (42.71%,

$p < 0.03$) and irregular (25.00%, $p < 0.01$) menstruation; high incidence of chronic adnexitis (73.96%, $p < 0.01$), uterine leiomyoma (45.83%, $p < 0.01$), genital endometriosis (17.71%, $p < 0.02$). Infertility in 40.63% of women with NEH is primary and in 59.38% is secondary, its average duration is 4.60 ± 0.37 years. Reproductive history of patients with NEH is characterized by a high frequency of medical abortions (45.83%, $p < 0.01$), miscarriages (13.54%, $p < 0.04$), ectopic pregnancy (11.46%, $p < 0.05$), an increase in the average number of complicated deliveries by 2.7 times ($p < 0.05$). Treatment of NEH in women with infertility is ineffective in 10.42% of cases, more often with treatment with gestagens than with GnRG agonists (aGnRG) 9.39 times ($p < 0.01$) and 3.22 times in overweight patients ($p < 0.05$). One year after the end of the treatment with gestagens, the relapse of the disease manifests itself in 14.29% of cases, more often in women with an excess weight of 3.82 times ($p < 0.02$). Pregnancy in women with infertility with NEH after termination of treatment during the year occurs in 25.00% of cases, of which 2.33 times ($p < 0.03$) is more common in the treatment of aGnRH than by gestagens. The onset of pregnancy after treatment with gestagens is observed more often in women without overweight by 3.72 times ($p > 0.05$), aGnRG - more often in 2.06 ($p < 0.04$). The obtained results of a retrospective study convincingly show the advantages of using the NEH aGnRG for hormonal treatment and the need to develop more effective and compliant treatment methods taking into account the initial body weight of the patients.

У статті ретроспективно проаналізовано особливості клінічного перебігу та факторів неефективності лікування неатипової гіперплазії ендометрія (НГЕ) у 96 жінок з безпліддям порівняно з 30 умовно гінекологічно та соматично здоровими, плідними жінками. Встановлено, що для когорти безплідних пацієнток з НГЕ характерний вік 31-35 років (42,71%); підвищення індексу маси тіла в 1,09 рази ($p < 0,01$); тривалість менструації понад 5 днів (38,54 %, $p < 0,01$); рясні (35,42%, $p < 0,03$), хворобливі (42,71%, $p < 0,03$) і нерегулярні (25,00%, $p < 0,01$) менструації; висока частота хронічного аднекситу (73,96%, $p < 0,01$), лейоміоми матки (45,83%, $p < 0,01$), генітального ендометріозу (17,71%, $p < 0,02$). Безпліддя у 40,63 % жінок з НГЕ є первинним і у 59,38% – вторинним, середня тривалість його становить $4,60 \pm 0,37$ років. Для репродуктивного анамнезу пацієнток з НГЕ характерна висока частота медичних абортів (45,83 %, $p < 0,01$), викиднів (13,54% ($p < 0,04$), позаматкових вагітностей (11,46 %, $p < 0,05$), збільшення середнього числа ускладнених пологів в 2,7 рази ($p < 0,05$). Лікування НГЕ у жінок з безпліддям є неефективним у 10,42 % випадків, серед яких частіше при лікуванні гестагенами порівняно з агоністами ГнРГ (аГнРГ) у 9,39 рази ($p < 0,01$) і у пацієнток з надлишковою масою – у 3,22 рази ($p < 0,05$). Через рік після закінчення лікування гестагенами рецидив захворювання виявляється у 14,29% випадків, частіше у жінок з надлишковою масою тіла в 3,82 рази ($p < 0,02$). Вагітність у жінок з безпліддям з НГЕ після закінчення лікування протягом року настає у 25,00 % випадків, з яких у 2,33 рази ($p < 0,03$) частіше при лікуванні аГнРГ, ніж гестагенами. Настання вагітності після лікування гестагенами спостерігається частіше у жінок без надлишкової маси тіла у 3,72 рази ($p > 0,05$), аГнРГ – частіше у 2,06 ($p < 0,04$). Отримані результати ретроспективного дослідження переконливо показують переваги щодо використання для гормонального лікування НГЕ аГнРГ та необхідність розробки більш ефективних та комплаєнтних способів лікування з урахуванням вихідної маси тіла пацієнток.

Key words: *nonatypical endometrial hyperplasia, infertility, retrospective analysis, clinic, factors of treatment failure.*

Ключові слова: *неатипова гіперплазія ендометрія, безпліддя, ретроспективний аналіз, клініка, фактори неефективності лікування.*

Гіперплазія ендометрія – основна форма гіперпроліферативних захворювань слизової матки й найбільш часта доброякісна патологія матки у жінок різних вікових груп [1, 2, 4, 7], в основі якої лежать зміни залозисто-стромальних взаємовідносин, зміни функції й морфології ендометрія з втратою координації між залозистим і стромальним компонентами, обумовленою порушеннями апоптозу, дії гонадотропін-релізінг-гормонів (ГнРГ), гонадотропінів та статевих стероїдів на субклітинному рівні або моноклональним розростанням генетично змінених залоз. Відповідно сучасним класифікаціям виділяють атипову і неатипову гіперплазію ендометрія (НГЕ) [2, 8].

Частота виникнення рецидиву НГЕ у жінок репродуктивного віку після гормональної терапії, за даними різних авторів, реєструється у 15-30 %, протягом 5 років досягає в середньому від 20 до 60% [6].

Серед жінок репродуктивного віку з безпліддям гіперпластичні процеси ендометрія зустрічаються до 50 % випадків і приводить до порушень репродуктивної функції. При цьому репродуктивна функція після лікування реалізується лише в 27% випадків [5]. Особлива роль НГЕ в розвитку безпліддя визначає необхідність вивчення факторів, що підвищують ризик неефективності лікування і рецидивного перебігу проліферативних захворювань ендометрія.

Мета дослідження. Виявлення клінічних особливостей та факторів неефективності лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з безпліддям.

Матеріал та методи дослідження. Ретроспективно вивчено 96 історій хвороб пацієнток групи І з НГЕ репродуктивного віку, які звернулися з приводу лікування безпліддя, та 30 умовно гінекологічно та соматично здорових, плідних жінок групи К. У обстежених пацієнток детально вивчено скарги,

гінекологічний, акушерський, соматичний, алергологічний та інфекційний анамнез. Оцінені антропометричні дані. Всім пацієнткам групи І була виконана гістероскопія на 22-й день МЦ з наступним гістологічним дослідженням зразків ендометрія. У всіх випадках діагноз НГЕ був підтверджений гістологічно.

Вибіркові дані оцінювалися за кількісною, номінальною та ранжированою шкалами із застосуванням пакету програм Excel і методів аналітичної статистики: за допомогою вибіркового методу оцінювали параметри генеральної сукупності за даними вибірки; за допомогою статистичних критеріїв визначали правомочність висунутих гіпотез: t-критерій застосовували для порівняння середніх значень незалежних вибірок та зв'язаних (залежних) вибірок; χ^2 -критерій – для аналізу спряження ознак, порівняння частот подій; кореляційний аналіз – для вивчення стохастичної залежності між показниками.

Результати та їх обговорення. Вік обстежених жінок коливався від 21 до 41 року і в середньому склав: у групі Р $31,96 \pm 0,48$ років, у контрольній групі – $30,63 \pm 0,79$ ($p > 0,05$). Серед безплідних пацієнток з НГЕ переважали жінки вікової категорії 31-35 років (42,71 %), жінки у віці до 25 років зустрічалися в 5,13 рази рідше ($p < 0,01$).

Вивчення соціального статусу обстежених пацієнток показало, що найбільш часто серед жінок, що страждають на НГЕ, зустрічалися службовці (59,38 $\pm$ 0,79%). Домогосподарки (34,38 $\pm$ 0,60 %) були представлені рідше в 1,73 рази ($p < 0,01$), робітниці (6,25 $\pm$ 0,26 %) – у 9,50 ($p < 0,01$). Розподіл даного показника в групах обстеження не мав достовірних відмінностей.

Дослідження антропометричних даних жінок груп при порівнянні з контрольною групою показало, що для пацієнток з НГЕ була характерна більша маса тіла на 8,13% ($66,21 \pm 1,23$ проти $61,23 \pm 1,31$ кг, $p < 0,01$). У групі з НГЕ 33 (34,38 %) жінки мали індекс маси тіла (ІМТ) понад 25 кг/м², тоді як в контрольній групі – лише 4 (13,33 %, $p < 0,03$), що й зумовило середнє підвищення ІМТ в групі з НГЕ порівняно з групою К1 на 9,61 % ($24,48 \pm 0,46$ проти $22,33 \pm 0,47$ кг, $p < 0,01$).

Середній вік менархе, склав в І групі $12,92 \pm 0,17$, у контролі – $12,73 \pm 0,16$ років ($p > 0,05$). Розподіл даного показника за віковими категоріями не мав характерних особливостей у групах обстеження.

Середня тривалість менструальної кровотечі ($5,27 \pm 0,13$ проти $5,10 \pm 0,10$ днів, $p > 0,05$) і тривалість МЦ ($27,73 \pm 0,26$ проти $28,10 \pm 0,10$ днів, $p > 0,05$) у пацієнток обстежених груп достовірно не розрізнялася. Однак кількість пацієнток з тривалістю менструації понад 5 днів серед жінок з НГЕ (38,54 $\pm$ 0,64%) була більше, ніж така серед жінок контрольної групи (6,67 $\pm$ 0,48%) у 5,78 рази ($p < 0,01$). Кількість МЦ на рік у групі І достовірно перевищувала таку в контролі ($13,29 \pm 0,14$ проти $12,99 \pm 0,04$, $p < 0,05$).

Найбільш вираженими були відмінності, що стосуються характеру менструацій за кількістю крові, що втрачається, і вираженості больового синдрому. У пацієнток з НГЕ рясні менструації зустрічалися в 2,66 рази частіше ($35,42 \pm 0,61$ проти $13,33 \pm 0,68$ %, $p < 0,03$), помірні – у 1,28 рази рідше ($62,50 \pm 0,81$ проти $80,00 \pm 1,65$ %, $p < 0,03$), скудні – в 4,81 рази рідше ($2,08 \pm 0,15$ проти $10,00 \pm 0,59$ %, $p < 0,05$), ніж у контрольній групі. Болісні менструації реєструвалися в 2,14 рази частіше у безплідних пацієнток з НГЕ, ніж у здорових жінок ($42,71 \pm 1,65$ проти $20,00 \pm 0,83$ %, $p < 0,03$). У 25,00 $\pm$ 0,51 % жінок І групи були виявлені нерегулярні менструації, $p < 0,01$.

Середній вік початку статевого життя у обстежених жінок склав в групі Р $18,88 \pm 0,20$, в контрольній – $18,17 \pm 0,29$ років ($p < 0,05$).

Аналіз анамнестичних даних обстеження жінок на наявність урогенітальних інфекцій показав, що найбільш часто НГЕ супроводжували урогенітальний хламідіоз ($20,83 \pm 0,47$ %, $p < 0,01$), уреоплазмоз ($21,88 \pm 0,48$ %, $p < 0,01$) і цитомегаловірусна інфекція ($27,08 \pm 0,53$ %, $p < 0,01$). З приводу бактеріального вагінозу отримували лікування 13,54 $\pm$ 0,38% жінок з НГЕ ($p < 0,04$).

У структурі гінекологічної патології у пацієнток з НГЕ реєструвалися хронічний аднексит ($73,96 \pm 0,88$ %, $p < 0,01$), лейоміома матки ($45,83 \pm 0,69$ %, $p < 0,01$), генітальний ендометріоз ($17,71 \pm 0,43$ %, $p < 0,02$), ектопія шийки матки ($26,04 \pm 0,52$ %, $p > 0,05$).

Акушерсько-гінекологічні операції, апендектомії та тонзилектомії в анамнезі хворих групи І і контролю зустрічалися з достовірно однаковою частотою.

Частота інфекційних захворювань дитячого віку і соматична захворюваність у групі І і в К1 також не мали статистично значущих відмінностей.

Дослідження даних, що характеризують стан репродуктивної функції в групах спостереження, показало, що в групі з НГЕ безпліддя було первинним у 39 (40,63 $\pm$ 0,65 %) жінок і вторинним – у 57 (59,38 $\pm$ 0,79 %). Середня тривалість безпліддя склала $4,60 \pm 0,37$ років.

Стимуляцію овуляції кломіфен-цитратом в анамнезі отримували 58,33 $\pm$ 0,78 % жінок з НГЕ; з метою прегравідарної підготовки комбіновані оральні контрацептиви – 37,50 $\pm$ 0,63 % і метформін – 31,25 $\pm$ 0,57 %; інсемінації спермою чоловіка – 30,21 $\pm$ 0,56 %; допоміжні репродуктивні технології – 12,50 $\pm$ 0,36 %; резекція яєчників проводилася у 13,54 $\pm$ 0,38 % пацієнток, відновлення прохідності труб – у 8,33 $\pm$ 0,30%, сальпінгоектомії – у 13,54 $\pm$ 0,38%.

Кількість вагітностей в групі з НГЕ і контролі не мала достовірних відмінностей ($1,56 \pm 0,15$ проти $1,47 \pm 0,11$ %). При НГЕ кількість жінок з медичними абортами (45,83 $\pm$ 0,69 %) перевищувала таку в контролі ($13,33 \pm 0,68$ %) у 3,44 рази ($p < 0,01$), а середнє число штучних абортів було в 1,40 рази більше ($1,40 \pm 0,08$ проти $1,00 \pm 0,00$, $p < 0,01$). Слід зазначити, що у 12,50 $\pm$ 0,36 % пацієнток з НГЕ вагітності були

представлені тільки медичними абортми. $13,54 \pm 0,38$ % ($p < 0,04$) жінок з НГЕ мали в анамнезі викидні, середнє число яких складо $1,38 \pm 0,07$. Кількість пацієнток з пологами в анамнезі в групі з НГЕ було менше в 2,18 рази ($45,83 \pm 0,69$ % проти $100 \pm 0,00$ %, $p < 0,01$), при цьому середня кількість пологів в обстежуваних групах не відрізнялася ($1,24 \pm 0,05$ проти $1,33 \pm 0,09$), тоді як середня кількість ускладнених пологів у жінок з НГЕ достовірно перевищувала таку в контролі в 2,7 рази ($0,27 \pm 0,05$ проти $0,10 \pm 0,06$, $p < 0,05$). У $11,46 \pm 0,35$ % жінок з НГЕ вагітності були позаматковими ($p < 0,05$).

З приводу НГЕ після гістероскопії і вишкрібання ендометрія пацієнтки отримували гестагени у $47(48,96 \pm 0,72$ %) випадках і агоністик гонадотропін-релізінг-гормонів (аГнРГ) – у $49(51,04 \pm 0,73$ %) протягом 6 місяців. При контрольній гістероскопії через 6 місяців лікування було неефективним у 10 ($10,42 \pm 0,33$ %) жінок, серед яких лише у 1 ($2,04 \pm 0,21$ %) з 49 пацієнток з НГЕ, які отримували агоністи ГнРГ, та у 9 ($19,15 \pm 0,64$ %) з 47, які отримували гестагени ($p < 0,01$). У жінки з неефективним лікуванням аГнРГ спостерігалася надлишкова маса тіла. З 9 жінок з неефективним лікуванням гестагенами кількість пацієнток з надлишковою масою ($6(33,33 \pm 1,40$ %)) перевищувала таку без надлишкової маси ($3(10,34 \pm 0,61$ %) у 3,22 рази ($p < 0,05$).

Через рік після закінчення лікування під наглядом залишилося 66 жінок, які не завагітніли. При контрольному обстеженні рецидив захворювання у них виявлений у 9 ($14,29 \pm 0,28$ %) випадках, в яких лікування проводилося гестагенами ($p < 0,01$). Серед 9 жінок з рецидивом НГЕ через рік після лікування гестагенами $3(14,29 \pm 0,84$ %) з 21 були без надлишкової маси тіла і $6(54,55 \pm 2,33$ %) з 11 – з надлишковою масою тіла ($p < 0,02$), тобто рецидив НГЕ через рік після закінчення лікування реєструвався вірогідно частіше у жінок з надлишковою масою тіла в 3,82 рази.

Вагітність у групі Р настала після закінчення лікування протягом року у 24 ($25,00 \pm 0,51$ %) пацієнток, з яких у 7 ($14,89 \pm 0,57$ %) після лікування гестагенами і у 2,33 рази частіше при лікуванні агоністами ГнРГ – у 17 ($34,69 \pm 0,85$ %), $p < 0,01$. Настання вагітності після лікування гестагенами спостерігалася частіше у жінок без надлишкової маси тіла у 3,72 рази порівняно з такими з надлишковою ($6(20,69 \pm 0,86$ %) проти 1 ($5,56 \pm 0,57$ %), $p > 0,05$), аналогічно після лікування аГнРГ – частіше у 2,06 рази ($14(41,18 \pm 1,11$ %) проти 3 ($20,00 \pm 1,19$ %), $p < 0,04$).

Висновки. Для когорти безплідних пацієнток з НГЕ характерний вік 31-35 років ($42,71$ %); підвищення ІМТ в 1,09 рази ($p < 0,01$); тривалість менструації понад 5 днів ($38,54$ %, $p < 0,01$); рясні ($35,42$ %, $p < 0,03$), хворобливі ($42,71$ %, $p < 0,03$) і нерегулярні ($25,00$ %, $p < 0,01$) менструації; висока частота хронічного аднекситу ($73,96$ %, $p < 0,01$), лейоміоми матки ($45,83$ %, $p < 0,01$), генітального ендометріозу ($17,71$ %, $p < 0,02$).

Безпліддя у $40,63$ % жінок з НГЕ є первинним і у $59,38$ % – вторинним, середня тривалість його становить $4,60 \pm 0,37$ років. Для репродуктивного анамнезу пацієнток з НГЕ характерна висока частота медичних абортів ($45,83$ %, $p < 0,01$), викиднів ($13,54$ % ($p < 0,04$), позаматкових вагітностей ($11,46$ %, $p < 0,05$), збільшення середнього числа ускладнених пологів в 2,7 рази ($p < 0,05$).

Лікування НГЕ у жінок з безпліддям є неефективним у $10,42$ % випадків, серед яких частіше при лікуванні гестагенами порівняно з агоністами ГнРГ у 9,39 рази ($p < 0,01$) і у пацієнток з надлишковою масою у 3,22 рази ($p < 0,05$). Через рік після закінчення лікування гестагенами рецидив захворювання виявляється у $14,29$ % випадків, частіше у жінок з надлишковою масою тіла в 3,82 рази ($p < 0,02$).

Вагітність у жінок з безпліддям з НГЕ після закінчення лікування протягом року настає у $25,00$ % випадків, з яких у 2,33 рази ($p < 0,03$) частіше при лікуванні агоністами ГнРГ, ніж гестагенами. Настання вагітності після лікування гестагенами спостерігається частіше у жінок без надлишкової маси тіла у 3,72 рази ($p > 0,05$), аГнРГ – частіше у 2,06 ($p < 0,04$).

Отримані результати ретроспективного дослідження переконливо показують переваги щодо використання для гормонального лікування НГЕ аГнРГ та необхідність розробки більш ефективних способів лікування з урахуванням вихідної маси тіла пацієнток.

References

1. Vdovichenko Y.P., Golyanovsky O.B., Lopushan I.V. Hyperplastic processes of endometrium: terminology, etiopathogenesis, diagnosis, treatment. Part 2. Treatment of endometrial hyperplastic processes [Electronic resource]. Women's Health. 2013; 1 (31). Access Mode: http://www.health-medix.com/articles/anti_aging/2012-12-28/woman_1.pdf.
2. Vovk I.S., Gorban NOT, Borisyuk O.Y. Endometrial hyperplasia (Clinical lecture). Woman's health. 2016; 5 (111): 10-18.
3. Dubinina V.G., Vizir K.M., Lysenko M.A. Problems of relapse of non-atypical endometrial hyperplasia in women of reproductive age. Materials of the International Scientific and Practical Conference "Priorities of Modern Medicine: Theory and Practice", Odessa, February 6-7, 2015. Odessa: International Humanitarian University, 2015: 42-45.
4. Kartashova M.A. Diagnosis and treatment of hyperproliferative processes of endometrium in patients with microsatellite instability and methylation of gene ESR [the author's abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences]. Kharkiv: Kharkiv National med. un-ty; 2015. 22 p.
5. Tatarchuk T.F. On the issue of prevention and treatment of hormone-dependent hyperproliferative diseases in women. Woman's health. 2013; 7: 51-57.
6. Shakirova E.A., Artymuk H.B. Risk factors for treatment failure and recurrent endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age with obesity. Fundamental and clinical medicine. 2016; 1; 1: 20-25.

7. Shcherbyna M.O., Tkacheva O.V., Skorbach O.I. Preparation of endometrium for implantation in women of reproductive age. Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine. 2015; 5; 3 (17): 89-93.

8. Ramezanali F., Khalili G., Arabipoor A., Bagheri Lankarani N., Moini A. Relationships between

Serum Luteinizing Hormone Level, Endometrial Thickness and Body Mass Index in Polycystic Ovary Syndrome Patients with and without Endometrial Hyperplasia. Int J Fertil Steril. 2016 Apr-Jun;10(1):36-41.

Chaikovska M. I.

Assistant professor of the Department of Internal Medicine #3
Horbachevsky Ternopil National Medical University

Martynyuk L. P.

MD, professor, head of the Department of Internal Medicine #3
Horbachevsky Ternopil National Medical University

LEVOCARNITINE TREATMENT COMBINED WITH AMINOACIDS AND THE LIPID METABOLISM CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Чайковська Мар'яна Ігорівна,

Асистент кафедри внутрішньої медицини №3

Тернопільського Національного Медичного Університету ім. І. Я. Горбачевського

Мартинюк Лілія Петрівна,

Д. мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №3

Тернопільського Національного Медичного Університету ім. І. Я. Горбачевського

ТЕРАПІЯ ЛЕВОКАРНІТИНОМ У ПОЄДНАННІ З АМІНОКИСЛОТАМИ ТА ЗМІНИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

Abstract. Protein-energy wasting in chronic kidney disease is a progressive complication associated with a decrease in the quality of life and increased mortality. Being associated with systemic inflammation and a number of other disorders that develop in chronic renal failure, protein-energy wasting is a complex problem, which requires a comprehensive approach.

The aim of the work was to investigate the effectiveness of therapy with levocarnitine in combination with amino acids in patients with chronic kidney disease by studying changes in the lipid profile of the blood, and the protein supply of the organism, as well as the thickness of the skin and fat folds under the influence of the above-mentioned therapy.

The results of the study showed a significant effect of levocarnitine on correction of hypoalbuminemia, as well as a decrease in total cholesterol, low density lipoprotein and triglycerides, and an increase in the level of high density lipoprotein. The reliable performance of the modified treatment with a mixture of essential and substitutable amino acids was demonstrated, which was characterized by an increase in the level of albuminemia and the thickness of the skin and fat folds compared with the standard treatment group. Combined therapy with levocarnitine and a mixture of essential and substitutable amino acids showed the best results in correction of protein-energy insufficiency in patients with chronic kidney disease I-V stages.

Conclusion. It is recommended to include levocarnitine and a mixture of indispensable and substitutable amino acids in the treatment regimen of patients with chronic kidney disease I-V stages, especially in the presence of protein-energy wasting.

Анотація. Білково-енергетична недостатність при хронічній хворобі нирок є прогресуючим ускладненням, що пов'язане зі зниженням якості життя та підвищеною смертністю. Будучи пов'язана з системним запаленням та рядом інших порушень, що розвиваються при хронічній нирковій недостатності, білково-енергетична недостатність є складною проблемою, вирішення якої потребує комплексного підходу.

Метою роботи було дослідити ефективність терапії левокарнітином у поєднанні з амінокислотами у хворих на хронічну хворобу нирок шляхом вивчення змін ліпідного спектру крові, та білкового забезпечення організму, а також товщини шкірно-жирової складки під впливом згаданої вище терапії.

Результати дослідження показали достовірну ефективність левокарнітину для корекції гіпоальбумінії, а також зниження рівня загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів, а також зростання рівня ліпопротеїнів високої щільності. Показана достовірна ефективність модифікованого лікування сумішшю незамінних та замінних амінокислот, що характеризувалась зростанням рівня альбумінії та товщини шкірно-жирової складки, порівняно з групою зі стандартним лікуванням. Комбінована терапія левокарнітином та сумішшю незамінних та замінних амінокислот показала найкращі результати щодо корекції показників білково-енергетичної недостатності у пацієнтів із хронічною хворобою нирок I-V стадій.

Висновок. Рекомендовано включати левокарнітин та суміш незамінних та замінних амінокислот у схему лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок I-V стадій, особливо при наявності проявів білково-енергетичної недостатності.

Key words: chronic kidney disease, lipid metabolism, levocarnitine, aminoacids, cholesterol, triglycerides, protein-energy wasting.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, ліпідний обмін, левокарнітин, амінокислоти, холестерин, тригліцериди, білково-енергетична недостатність.

Вступ. Білково-енергетична недостатність є однією з ключових проблем пацієнтів із хронічною хворобою нирок як на додіалізованому етапі, так і після початку нирково-замісної терапії.

Зниження сироваткової концентрації альбуміну, одного з найсильніших предикторів смертності, спричинене як нутриційними розладами, так і підвищеним запальним статусом [1], і прогресує з тривалістю замісної ниркової терапії методом гемодіалізу [2]. Ці зміни, асоційовані з БЕН, є важливими факторами ризику слабкості [3], зниженої реактивності на еритропоез-стимулюючу терапію, низької якості життя, високої частоти госпіталізації та рівня смертності [4, 2, 5].

Розвиток БЕН, що відбувається паралельно зі змінами якісного та кількісного складу ліпопротеїнових фракцій, має ряд причин, серед яких зменшення вживання нутрієнтів [6] при зниженні ШКФ внаслідок анорексії та нудоти, що пов'язано з уремичною інтоксикацією [7], ацидемією, запаленням [8, 9] та депресією, порушення засвоєння харчового білка внаслідок панкреатиту, що часто має місце при хронічній нирковій недостатності, процедурами діалізу, інфекційними захворюваннями, та серцево-судинними захворюваннями. Неадекватне споживання нутрієнтів також може виникати вторинно внаслідок коморбідних захворювань, що знижують функції шлунково-кишкового тракту, депресії, бідної соціально-економічної ситуації чи хронічного відчуття насичення, що виникає на фоні заповнення рідиною перитонеальної порожнини чи абсорбції глюкози через очеревину при перитонеальному діалізі. Крім того, стабільна втрата нутрієнтів, таких як амінокислоти, білки, кров, вітаміни, мікроелементи, глюкоза, впродовж діалізу додатково підвищує ризик виникнення БЕН у цієї категорії пацієнтів [10, 11]. Корекція білково-енергетичної недостатності при ХХН є складним завданням, що потребує комплексного вирішення.

Мета. Дослідити ефективність терапії левокарнітином у поєднанні з амінокислотами у хворих на хронічну хворобу нирок шляхом вивчення змін ліпідного спектру крові, та білкового забезпечення організму, а саме за допомогою визначення динаміки рівня загального холестерину, ліпопротеїнів високої та низької щільності та тригліцеридів, а також альбуміну сироватки крові, та товщини шкірно-жирової складки під впливом згаданої вище терапії.

Пацієнти та методи дослідження. Обстежено 106 осіб, 47 жінок (44%) та 59 чоловіків (56%), віком ($49,6 \pm 13,9$) років із верифікованим діагнозом хронічної хвороби нирок. За розрахованою швид-

кістю клубочкової фільтрації пацієнти розподілялись наступним чином: 15 осіб (14 %) мали ШКФ ≥ 60 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН I, II), 23 пацієнти (22 %) мали ШКФ 30 – 59 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН III), 29 пацієнтів (27 %) було із ШКФ 15 – 29 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН IV), та 39 хворих (37 %) із ШКФ < 15 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН V). ШКФ розраховували за формулою CKD EPI (KDIGO 2012).

За дизайном дослідження всіх обстежених пацієнтів було розподілено на чотири групи, залежно від отримуваного лікування. Середнє значення ШКФ у чотирьох групах статистично не відрізнялося. 1 група (n = 26) отримувала стандартну терапію, що, залежно від швидкості клубочкової фільтрації, включала лікування основної нефрологічної нозології та супутніх коморбідних станів, дезінтоксикаційну терапію та корекцію ускладнень ХНН, таких як вторинна артеріальна гіпертензія, вторинна анемія, гіпокальціємія та гіперфосфатемія. 2 група (n = 26) отримувала стандартну терапію та модифіковану терапію левокарнітином в добовій дозі 1 г (5 мл) внутрішньовенно струминно впродовж 10 днів. 3 (n = 27) група отримувала стандартну терапію та препарат суміші незамінних та замінних амінокислот Нефротект в добовій дозі 0,6 – 0,8 г (6 – 8 мл) на кг маси тіла на добу впродовж 10 днів. 4 група (n = 27), крім стандартної терапії, отримувала комбіновану модифіковану терапію левокарнітином та Нефротектом у згаданому дозуванні впродовж 10 днів.

Лабораторні дослідження включали визначення сироваткового рівня загального холестерину, ліпопротеїнів високої та низької щільності та тригліцеридів сироватки крові. Статистична обробка отриманих даних виконувалася за допомогою програм Microsoft Excell 2010, Statistica 10.0. Дані представлені як середнє значення (M) та стандартна похибка ($\pm m$). Статистичну достовірність відмінностей між кількісними показниками оцінювали за показником Манна-Уїтні (U).

Результати та їх обговорення.

Аналізуючи рівень альбуміну в сироватці крові після лікування, можна відзначити суттєві відмінності даного показника нутриційного статусу хворих між групами, що отримували стандартну та модифіковану терапію. Так, у 1 групі спостерігалось достовірне зниження рівня альбуміну після лікування на 5 % порівняно з вихідним показником. Пацієнти 2, 3 та 4 груп демонстрували зростання рівня альбумінемії після модифікованого лікування на 5 %, 10 % та 14 % відповідно, при цьому найвищий рівень альбуміну спостерігався в 4 групі

пацієнтів, що отримували комбіновану модифіковану терапію Нефротектом та левокарнітином (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень альбуміну в сироватці крові та достовірність його відмінностей між групами після лікування

Групи та достовірності	Альбумін до лікування, г/л	Альбумін після лікування, г/л
I група (n = 26)	38,477 ± 2,840	36,413 ± 2,869*
II група (n = 26)	37,083 ± 4,515	38,914 ± 4,693*
III група (n = 27)	37,001 ± 3,206	40,616 ± 3,649*
IV група (n = 27)	37,993 ± 5,032	43,358 ± 4,569*

Примітка. * - $p < 0,05$.

Виявлено достовірні зміни ліпідного спектру крові пацієнтів 2 та 4 груп, порівняно з пацієнтами 1 групи. Пацієнти, що отримували левокарнітин, демонстрували зниження рівня тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності в динаміці (табл. 2 – 5).

Таблиця 2

Рівень загального холестерину в сироватці крові та достовірність його відмінностей між групами після лікування

Групи та достовірності	Загальний холестерин до лікування, г/л	Загальний холестерин після лікування, г/л
I група (n = 26)	5,287 ± 0,549	5,299 ± 0,566
II група (n = 26)	5,365 ± 0,577	5,114 ± 0,530*
III група (n = 27)	5,144 ± 0,621	5,056 ± 0,592*
IV група (n = 27)	5,338 ± 0,554	4,883 ± 0,479*

Примітка. * - $p < 0,05$.

Таблиця 3

Рівень ЛПНЩ в сироватці крові та достовірність його відмінностей між групами після лікування

Групи та достовірності	ЛПНЩ до лікування, г/л	ЛПНЩ після лікування, г/л
I група (n = 26)	3,382 ± 0,423	3,370 ± 0,438
II група (n = 26)	3,339 ± 0,355	3,185 ± 0,345*
III група (n = 27)	3,202 ± 0,466	3,144 ± 0,471*
IV група (n = 27)	3,463 ± 0,378	3,192 ± 0,350*

Примітка. * - $p < 0,05$.

Таблиця 4

Рівень тригліцеридів в сироватці крові та достовірність його відмінностей між групами після лікування

Групи та достовірності	Тригліцериди до лікування, г/л	Тригліцериди після лікування, г/л
I група (n = 26)	1,703 ± 0,295	1,695 ± 0,296
II група (n = 26)	1,774 ± 0,386	1,692 ± 0,358*
III група (n = 27)	1,579 ± 0,275	1,537 ± 0,279*
IV група (n = 27)	1,713 ± 0,388	1,581 ± 0,368*

Примітка. * - $p < 0,05$.

Таблиця 5

Рівень ЛПВЩ в сироватці крові та достовірність його відмінностей між групами після лікування

Групи та достовірності	ЛПВЩ до лікування, г/л	ЛПВЩ після лікування, г/л
I група (n = 26)	1,193 ± 0,203	1,204 ± 0,183
II група (n = 26)	1,174 ± 0,186	1,234 ± 0,213*
III група (n = 27)	1,224 ± 0,225	1,262 ± 0,230*
IV група (n = 27)	1,191 ± 0,219	1,279 ± 0,234*

Примітка. * - $p < 0,05$.

Аналізуючи значення товщини шкірно-жирової складки, бачимо зростання даного показника у пацієнтів, що отримували модифіковану терапію із достовірно найвищими значеннями у 3 та 4 групі (табл. 6).

Товщина шкірно-жирової складки та достовірність відмінностей між її значеннями до та після лікування

Групи та достовірності	Товщина шкірно-жирової складки (сума) до лікування, мм	Товщина шкірно-жирової складки (сума) після лікування, мм
I група (n = 26)	55,308 ± 8,211	55,423 ± 8,295
II група (n = 26)	58,385 ± 8,764	58,654 ± 8,565*
III група (n = 27)	55,370 ± 7,821	55,741 ± 7,838*
IV група (n = 27)	56,222 ± 9,411	56,852 ± 9,404*
Примітка. * - $p < 0,05$.		

Виявлення хоча й невеликих, проте односторонніх змін товщини шкірно-жирової складки за короткий термін лікування свідчить про його ефективність, а отже необхідність пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю.

Поєднання впливу терапії левокарнітином у поєднанні з амінокислотами на білковий та жировий пул організму веде до найкращих наслідків та тривалого результату. Наявність антиоксидантного, протизапального ефекту згаданої терапії сприяє комплексному вирішенню проблеми білково-енергетичної недостатності у категорії пацієнтів із хронічною хворобою нирок I-V стадій.

Висновки

1. Доведена достовірна ($p < 0,05$) ефективність модифікованого лікування Нефротектом, що характеризувалась зростанням рівня альбумінемії та товщини шкірно-жирової складки, порівняно з групою зі стандартним лікуванням.

2. Доведена достовірна ($p < 0,05$) ефективність модифікованого лікування левокарнітином, що характеризувалась зростанням рівня альбумінемії, зниженням рівня загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів, а також зростанням рівня ліпопротеїнів високої щільності.

3. Комбінована терапія левокарнітином та сумішшю кетоаналогів незамінних та замінних амінокислот достовірно підвищує рівень альбумінемії та товщину шкірно-жирової складки, знижує концентрацію загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів, та підвищує рівень ліпопротеїнів високої щільності у пацієнтів із хронічною хворобою нирок I-V стадій.

Література

- Kim Y, Molnar MZ, Rattanasompattikul M, Hatamizadeh P, Benner D, Kopple JD, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Relative contributions of inflammation and inadequate protein intake to hypoalbuminemia in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2013; 45(1):215–227. [PubMed: 22528583].
- den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MP, van der Weerd NC, Penne EL, Mazairac AH, Levesque R, Blankestijn PJ, Nube MJ, ter Wee PM, van den Dorpel MA. Clinical predictors of decline in nutritional parameters over time in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(2):318–325. [PubMed: 24458074].

- Amparo FC, Cordeiro AC, Carrero JJ, Cuppari L, Lindholm B, Amodeo C, Kamimura MA. Malnutrition-inflammation score is associated with handgrip strength in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr*. 2013; 23(4):283–287. [PubMed: 23046737].

- Su CT, Yabes J, Pike F, Weiner DE, Beddhu S, Burrowes JD, Rocco MV, Unruh ML. Changes in anthropometry and mortality in maintenance hemodialysis patients in the HEMO study. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62(6):1141–1150. [PubMed: 23859719].

- Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Zaritsky JJ, Hatamizadeh P, Jing J, Norris KC, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Association of malnutrition-inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(7):1936–1945. [PubMed: 23045431].

- Wang AY, Sanderson J, Sea MM et al. Important factors other than dialysis adequacy associated with inadequate dietary protein and energy intakes in patients receiving maintenance peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 834–841.

- Anderstam B, Mamoun AH, Sodersten P et al. Middle-sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2453–2460.

- McCarthy DO. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 have differential effects on food intake and gastric emptying in fasted rats. *Res Nurs Health* 2000; 23: 222–228.

- Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 299–307.

- Combarous F, Tetta C, Cellier CC et al. Albumin loss in on-line hemodiafiltration. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 203–209.

- George A. Kaysen, Joel A. Dubin, Hans-Georg Mueller, William E. Mitch, Laura M. Rosales, Nathan W. Levin, and the HEMO Study Group. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney International*, Vol. 61 (2002), pp. 2240–2249.

#6 (46), 2019 część 2
Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe
(Warszawa, Polska)
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)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood (University College London)

#6 (46), 2019 part 2
East European Scientific Journal
(Warsaw, Poland)
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 «Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warszawa, Polska»

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe

Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warszawa, Polska

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

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

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 "Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Poland»

East European Scientific Journal

Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Poland

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

<http://eesa-journal.com>