



#4 (44), 2019 część 1

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)

#4 (44), 2019 part 1

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

Токтомушев А.Т., Саяков У.К., Ибраев Б. М., Саякова, А.У., Жумабаев Н.К., Алымкулов Б.И., Мукамбетов Н.К., Сатыбалдиев О.А., РЕЗУЛЬТАТЫ КОНТИНЕНТНОГО МОЧЕВОГО РЕЗЕРВУАРА ПО МЕТОДИКЕ - "СУХОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ УРОСТОМЫ " ПОСЛЕ ЦИСТЭКТОМИИ ПРИ ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.....	4
Malachkova N. V., Veretelnyk S. P. FOXC1 VARIANT IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA PATIENTS	7
Ідашкіна Н.Г., Чернов Д.В., Самойленко І.А. КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ ЗІ СПОВІЛЬНЕНОЮ КОНСОЛІДАЦІЄЮ ПЕРЕЛОМІВ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ	11
Каплін І.В. ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ТОВЩИНИ РОГІВКИ ТА ВНУТРІШНЬООЧНОГО ТИСКУ З ВИКОРИСТАННЯМ ФАКТОРНИХ МОДЕЛЕЙ	18
Кацова Г.Б., Сергеев И.Н., Каменева В.А. ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ	23
Кленовська С.В., Шнайдер С.А. ОЦІНКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З КАНДИДОЗНИМ СТОМАТИТОМ НА ФОНІ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ	25
Коцавцев А.Г., Морозова Ю.В., Булыгин Д. А., Булыгина А.А. ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ У ЖЕНЩИН ПРИ ДЕПРЕССИИ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ.....	29
Smirnov N.N., Kucher, I.N. MODERN METHODS OF TREATMENT OF AUTISM IN CHILDREN.....	34
Mogulevtseva J.A., Mezentsev A.V. CLONING A SEQUENCE OF SMALL HARPIN RNA DIRECTED TO HUMAN GELATINASE B INTO THE EXPRESSION VECTOR pGPV-17019250	35
Melkonyan A. ANALYSIS AND MODELING OF EQUIVALENT SCHEMES OF BIOLOGICAL TISSUE	41
Старішко О.М., Луста М.В. ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТУ ЖІНОК ДНІПРОВСЬКОГО РЕГІОНУ ЗА ДОПОМОГОЮ ТЕСТ-СИСТЕМИ ФЕМОФЛОР СКРІН	48
Тимощук О. В. ОСОБЛИВОСТІ ПРОВЕДЕННЯ РЕГІОНАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЯКОСТІ ЖИТТЯ УЧНІВ ТА СТУДЕНТІВ СУЧАСНИХ ОСВІТНІХ ЗАКЛАДІВ РІЗНИХ ТИПІВ	53
Шодиева М.С., Хаитова Д.Ш. МОРСКАЯ ГУБКА, БАДЯГА - ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КАК ЛЕЧЕБНОЕ СРЕДСТВО (обзор литературы)	59
Shoyunusov S.I., Karataeva L.A. ASPECTS OF THE VIOLATION OF THE CEREBROSPINAL FLUID SPACE OF THE CRANIAL CAVITY	61
Весна О.А. ОБҐРУНТУВАННЯ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ МІЖ БІОХІМІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ РОТОВОЇ РІДИНИ ТА СИРОВАТКИ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ АПІКАЛЬНИМ ПЕРІОДОНТИТОМ ТА ЙМОВІРНІСТЮ ВИНИКНЕННЯ ТЯЖКИХ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ	63

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Токтомушев А.Т.,
Саяков У.К.,
Ибраев Б. М.,
Саякова, А.У.,
Жумабаев Н.К.,
Алымкулов Б.И.,
Мукамбетов Н.К.,
Сатыбалдиев О.А.,

Научный центр онкологии и гематологии Кыргызской Республики.
Кафедра онкологии Кыргызской Государственной медицинской Академии
им. И.К. Ахунбаева. Бишкек.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОНТИНЕНТНОГО МОЧЕВОГО РЕЗЕРВУАРА ПО МЕТОДИКЕ - "СУХОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ УРОСТОМЫ" ПОСЛЕ ЦИСТЭКТОМИИ ПРИ ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Актуальность темы: Радикальная цистэктомия (РЦЭ) с кишечной деривацией мочи продолжает оставаться операцией высокой степени сложности со значительным потенциалом развития осложнений, большинство которых проявляются в послеоперационном периоде, по данным литературных источников составляют 34,9–59% [1–6]. Послеоперационная летальность – 1,3–6,0 % [3,4]. Существуют различные виды деривации мочи, основанные на улучшение качества удерживающего механизма мочи. К сожалению, до сих пор вопрос об эффективности существующих континентных мочевого резервуар остается дискуссионными.

Summary: The article is devoted to the problem of surgical treatment of invasive bladder cancer. For the first time, a surgical intervention with the derivation of urine by the method: continental - Bishkek pouch was used. There were 40 patients in total, the stage of the disease: T2-3N1M0. Maximum retention of urine (2.5 - 3 hours) in the reservoir was in 70% of patients. With the passage of time, the valves "wear out" against the background of the difference in the environment and inflammatory changes in the artificial bladder. Fibrosis of the artificial valvular system sets in, and therefore, in some patients, the catheterization of urine from the reservoir becomes permanent. For the evacuation of urine is used, no less effective way - "glass method", which was invented by the patients themselves (external use). Such a solution is more effective in all situations of life of patients. Calculations of 3 and 5 years of survival were carried out according to the table of survival of patients according to Kaplan Meyer, the difference in performance was assessed by Student's criterion. They amounted to 58.4 and 47.8%, respectively. Postoperative complications – 11.4%

Ключевые слова: инвазивный рак мочевого пузыря, цистэктомия, континентная деривация мочи, качество жизни пациентов, кишечная пластика искусственного мочевого резервуара.

Key words: invasive bladder cancer, cystectomy, continental urinary diversion, quality of life of patients.

Введение. Статья посвящена проблеме оперативного лечения инвазивного рака мочевого пузыря. Для этой цели с 1992 года использовано оперативное вмешательство с деривацией мочи по методике: сухой абдоминальной уростомы. Всего было 40 пациентов, стадией болезни: T2-3N1M0. Максимальное удержание мочи (2,5 - 3 часа) в резервуаре составило у 70% больных. С истечением времени клапаны "изнашиваются" на фоне разницы среды и воспалительных изменений в искусственном мочевом пузыре. Наступает фиброз искусственной клапанной системы, и в связи с чем, у некоторых больных катетеризация мочи из резервуара становится постоянными. В дальнейшем пациенты для эвакуации мочи используют, не менее эффективный способ - "стаканный метод", который придумано самим пациентами (наружное применение). Такое решение проблемы является более эффективными во всех ситуациях жизни больных.

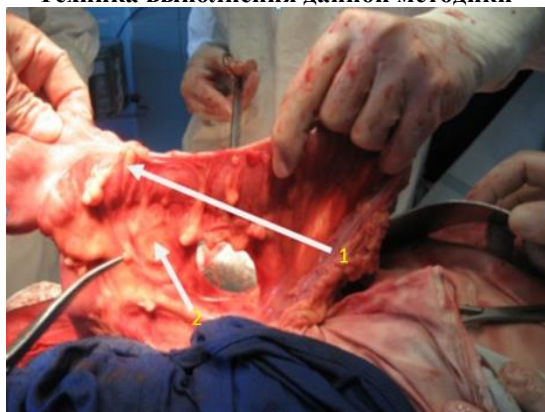
Расчеты 3х и 5 летней выживаемости проведены по таблице дожития пациентов по Каплану Мейеру, разницу показателей оценивали по критерию Стьюденту. Они составили 58,4 и 47,8% соответственно. Послеоперационные осложнения – 11,4%

Материалы и методы.

С 1992 года, нами в этом направлении использовалась методика деривации мочи: "сухая абдоминальная уростома". Вносились соответствующие хирургические коррективы по удерживанию мочи в искусственном мочевом пузыре [1, 2].

Выполнено у 40 больных со стадией болезни: T2-3N0-1M – Мужчин было 35 и - 5 женщин. Возраст больных колебался от 34 до 79 лет.

Техника выполнения данной методики



Цистэктомия выполняется по общепринятым традиционным лапаротомным доступом. Восходящий отдел ободочной кишки резецируется на уровне печеночного изгиба, а подвздошная кишка на расстоянии 20 см от илеоцекального угла пересекаются. Фото 1. 1. Подготовка мочевого резервуара из восходящего отдела ободочной кишки. 2. Мочепроводник.

Таким образом, анатомический илю-цекальный комплекс в будущем будет выполнять функции мочевого резервуара. Комплекс отключается от пищеварительного тракта. Пройдемность кишечного тракта восстанавливается путем тонко-толстокишечного анастомоза на уровне начального отдела поперечно-ободочной кишки. Дистальная часть сформированного кишечного резервуара по ходу часовой стрелки разворачивается на 90° и помещается горизонтально в малый таз. Перитонизация. Отдельными швами фиксируется резервуар. Горизонтальное положение "нового мочевого пузыря" становится более ёмким, этим снижается возможность рефлюкса мочи верхние мочевые пути.

При мобилизации мочеточника, придерживаясь мнения экспериментального исследования некоторых авторов, где констатируется, что мобилизация более 4-5 см мочеточника чревата опасными последствиями, поскольку недостаточное кровообращение в стенках органа заметно уменьшится и в

дальнейшем может привести к стриктуре органа. Следовательно левый мочеточник мобилизуется минимально, так как мобилизованная дистальная часть близко подходит к искусственному мочевому пузырю (ниже представлен окончательный вариант уростомы, схематический рисунок). Такая наша тактика обеспечит полноценное кровоснабжение резецированной части мочеточника и анастомоза. Далее суживается подвздошная кишка (мочепроводник) и выводится на переднюю стенку живота. Снаружи на мочепроводник в двух местах накладываются гофрирующие швы для удержания мочи. Длина мочепроводника составляет 17-20 см. Мочеточники пересаживаются в мочевой резервуар. Перитонизация. Дренаж мочевого пузыря. Конец операции.

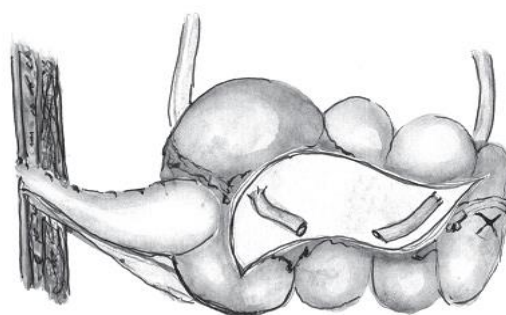


Рис. Обсуждение полученных результатов.

Отметим, что наша методика не сложная для выполнения и характеризуется меньшим количеством анастомозов, причем они упрощены, что является, вполне практичным и приемлемым. Продолжительность оперативного вмешательства не более 4 часа. В процессе выполнения работы сформирована стабильная опытная операционная бригада с участием проктолога! Послеоперационные осложнения наблюдались в 11,3 – 17% случаев.

Ниже, в таблице демонстрирована функциональная способность континентной уростомы и ее эффективность в зависимости от срока мониторинга.

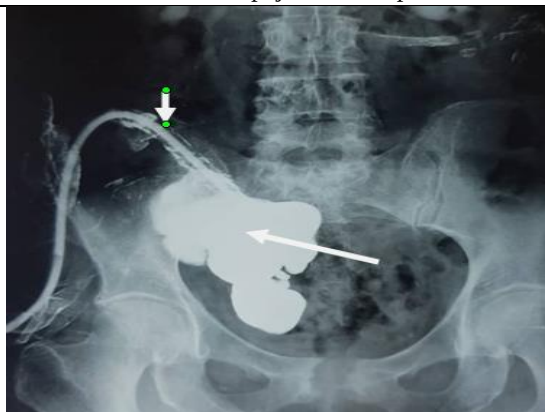
Таблица №1

Динамика эффективности "сухой уростомы" по сроку наблюдения

Процедура	Диспансерный мониторинг (годы)			
	1 год послеоп. периода	2 – год	3 – год	4 – год
Катетеризация через каждые 2-3 часа	69%	24%	8%	5%

Как видно в таблице, в течение первого года после операции, количество пациентов, перенесших операцию с максимально удерживающим объемом мочи достигли в течение 2-3 часов. , из-за "нашивание" клапанных механизмов, на второй год после операции сократилось на 35%, т.е. они перешли на постоянную катетеризацию мочи. Удерживающие мочу в резервуарах, на 4 год жизни, составляло только 5% пациентов. Таким образом, в плане улучшения качества жизни больных, перенесших тяжелое органосохраняющее лечение с выпол-

нением "сухой кишечной уростомы" заметно улучшили качества жизни пациентов первые 2 года после операции.



Наше исследование показывает, что время от времени, внутренние искусственные клапаны резервуара мочи "изнашиваются" и в конечном счете моча безприпятственно изливается наружу. Наступает фиброз искусственных клапанов на фоне хронических изменений слизистой мочевого резервуара. Такое явление наблюдается не у всех больных. В конечном счете резервуар без клапанов превращается на обычный "карман" или англоязычным выражении - pouch. К сожалению при этом, пациент вынужден носить постоянный катетер. Надо отметить, что емкость резервуара у гипостеников сравнительно меньше чем у гиперстеников и следовательно, у первой группы пациентов недержание мочи наблюдалось часто и почти постоянно. Вторая причина недержания мочи наблюдалось при недостаточной фиксации имплантата - резервуара в "новом месте" - бывшего мочевого пузыря. Время от времени горизонтальное положение резервуара частично становится вертикальным и малейшие скопления мочи направляется наружу по мочепроводнику. При этом страдает качества жизни пациента. *Фото. Катетер постоянно находится в полости резервуара. Четко видно следы контраста истекающие мимо катетера.*

Таким образом, стремление улучшить удержание мочи в какой то степени в мочевом "кармане" не выдерживает времени. Все процедуры связанные катетеризацией мочи, их уход, порой изнуряет больных. Консервативный метод, заменяющий постоянную катетеризацию резервуара было предложено самим пациентам. С этого момента этот метод распространен среди больных.

Метод "стаканной эвакуации мочи"



На снимке демонстрирован импровизированный процесс эвакуации мочи из мочевого резервуара. Пациент процедуру выполняет сам, без помощи посторонних персон. Для этого применяются посуда в виде стакана до 200 мл.

Среди пациентов, перенесших цистэктомию сформирован "ассоциация пациентов". Данный специфический социум сформирован 2016 года и функционирует весьма успешно. Целью ассоциации является пропагандировать позитивных приемов, связанные с уходом уростомы, а также помогают друг другу различными советами. Другие вопросы не остаются на стороне.

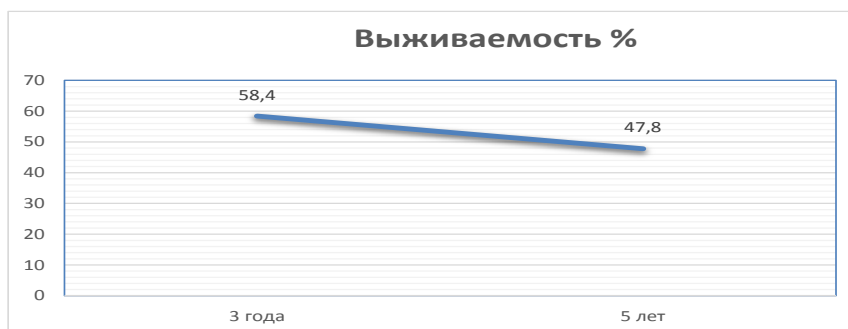
"Ноу хау" поддерживается благодаря мобильных телефонов. В результате 18 % больных перешли к данной методики эвакуации мочи из уростомы. И так ноу хау придуманные самим пациентам успешно дополняют в вопросе "улучшение качества жизни" больных перенёсших цистэктомию.

Техника применения метода "стаканной эвакуации мочи"

Заранее приготовленный двухсотграммовый обычный стеклянный стакан, плотно прижимается кожу по периметру уростомы, и с легкими глубокими массажными движениями: снизу (где расположено мочевого резервуар) по направлению вверх - по ходу мочепроводника подгоняется моча. Подобное движение повторяется до отсутствия мочи. Рекомендуется менять положению тела, лежа с переходом на правый бок и т.

Таблица

Показатели 3-х и 5-летних выживаемости



Как видно в таблице 5 летняя выживаемость больных после операции: цистэктомии с формированием "сухой уростомы" составляло - 47,8%. Обнаружена не существенная разница выживаемости между стадиями опухолевого процесса, в связи, с чем не стали акцентировать внимание.ости.

Заключение

Да, действительно лечение инвазивного рака мочевого пузыря представляется сложной проблемой. На сегодняшний день радикальная цистэктомия является золотым стандартом в лечении рака мочевого пузыря, проблема заключается в попытке уменьшить инвалидности пациентов, создавая адекватные варианты деривации мочи. Приобретаем устойчивый собственный опыт. Постоянно держим с пациентами активную связь. В свою очередь пациенты тоже помогают нам в этом вопросе, предлагая более рациональные консервативные приспособления по уходу и удерживанию мочи. Подобное решение задачи в некоторой степени своевременно облегчает им в улучшении качества жизни.

ВЫВОДЫ

Итак, методика деривация мочи "сухой абдоминальной уростомы" является один из эффективных видов континентной кишечной пластики мочевого резервуара. С изменением некоторых важных деталей методики достоверно улучшилось качество жизни пациентов - максимальное удержание мочи в резервуаре до двух и/или более часов, снизились показатели после операционных осложнений и летальность пациентов. Эти показатели видимо были связаны с упрощением некоторых технических деталей пластики мочевого резервуара. Тем не менее, улучшение качество жизни больных заметно не влияло на отдаленную выживаемость больных. Основным фактором прогноза были стадия болезни.

Специфическая 3х и 5 летняя выживаемость соответственно составила: 58% 47,8%.

Список литературы

- 1 Гоцадзе Д. Т., Пирцхалашвили Г.Г., Алханашвили К.Б. // Урология и нефрология. 1995. № 5. – С. 38-40.
2. Токтомушев А.Т., Саяков У.К., Муқанбетов К.М. и др. Способ деривации мочи при цистэктомии по поводу переходноклеточного рака мочевого пузыря // Урология и нефрология. - 1996. - № 1 -стр. 21-22.
3. Abe T, Takada N, Shinohara N, et al. Comparison of 90-day complications between ileal conduit and neobladder reconstruction after radical cystectomy: a retrospective multi-institutional study in Japan. *Int J Urol.* 2014;21:554–559. [PubMed]
4. Hautmann RE, Hautmann SH, Hautmann O. Complications associated with urinary diversion. *Nat Rev Urol.* 2011;8:667–677. [PubMed]
5. Kim SP, Boorjian SA, Shah ND, et al. Contemporary trends of in-hospital complications and mortality for radical cystectomy. *BJU Int.* 2012;110:1163–1168. [PubMed]
6. Kogan M. I., O. N. Vasiliev, V.A. Perepechay Postoperative complication after radical cystectomy and their influence to survival and postoperative mortality. Rostov State Medical University Department of Urology and reproductive health with a course of pediatric urology, andrology FPC and PPP 29 Nakhichevan Lane, Rostov on Don, 344022, Russia E-mail: dept_kogan@mail.ru, vasilyev_on@mail.ru
7. Krajewski W, Piszczek R, Krajewska M, Dembowski J, Zdrojowy R. Urinary diversion metabolic complications-underestimated problem. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23:633–638. [PubMed] Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 2010;57:983.

Malachkova N. V.

Department of Eye diseases,

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Veretelnik S. P.

Department of Eye diseases

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

FOXC1 VARIANT IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA PATIENTS

Abstract. As a working hypothesis, the assumption is made that point mutations of non-coding regions of developmental genes, including FOXC1, contribute significantly to the onset and progression of the primary open-angle glaucoma (POAG). The study included 93 POAG patients (185 eyes) and 89 volunteers (178 eyes) control subjects. Analysis of the FOXC1 gene was carried out in a real time polymerase chain reaction (PCR) process using TaqMan Mutation Detection Assays Thermo Fisher Scientific (USA). For statistical analysis of the results, MedStat and MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba) were used. The rs984253 polymorphism of the FOXC1 gene had a strong association with the development of POAG (for genotypes $\chi^2 = 65.83$; $p = 0.0E-1$, for alleles $\chi^2 = 46.52$; $p = 0.0E-1$), but not related to it progression through the stages of the pathological process. The heterozygote T / A increased the chances of development of the POAG by 4.2 times (OR = 4.16; 95% CI 2.66-6.51), while the homozygote A / A was 1.7 times (OR = 1.69; 95% CI 0.87-3.28). Thus, the possible pathogenic role of polymorphism in the occurrence of POAG was proved. The carriers of the mutant allele A had significantly increased chance of occurrence of POAG.

Keywords: primary open-angle glaucoma, polymorphism rs984253 of FOXC1 gene.

INTRODUCTION.

Another gene for testing as the genetic marker of the primary open-angle glaucoma (POAG) has become the developmental gene: forkhead box C1 (FOXC1) [1, 2]. This gene plays an important role in the normal morphogenesis of the anterior segment of the eye and is involved in the regulation of intraocular pressure and the function of the trabecular mesh [3]. The disembryogenesis of the anterior segment of the eye may lead to incomplete development or dysfunction of the structures that form the water drainage pathway, which can lead to increased pressure and development of glaucoma [4, 5].

The FOXC1 gene (previously FKHL7) is one of the six known genes of glaucoma [2]. Genetic loci responsible for several predominantly hereditary anomalies of the anterior segment are located on the chromosome 6p25 in the FOXC1 region [4, 5]. Mutations in FOXC1 and / or abnormal regulation of FOXC1 expression are responsible for most types of glaucoma observed in mutations in the chromosome 6p25 [6, 7]. Although FOXC1 expression has not been studied in adults yet, it is possible that prolonging the expression of an abnormal gene product (from age-related, subclinical mutations) throughout life, or altering the expression level of FOXC1 may affect the normal function of the trabecular mesh, thereby leading to an increased risk for the development of POAG through difficulty in drainage and increased intraocular pressure [8]. This assumption is confirmed by the fact that glaucoma, which is associated with mutations in the developmental gene, can begin to develop at any time from birth to adult life, and in some cases - more than 70 years [9].

Thus, as a working hypothesis, it can be assumed that point mutations of non-coding regions of developmental genes and, including FOXC1, make a significant contribution to the POAG. This can occur with age, since the structures of ocular drainage may not have been diagnosed to "cover up" anomalies, which subsequently and under the influence of external factors lead to increase of intraocular pressure [8, 9].

The connection of the polymorphism of the FOXC1 gene with the development of POAG has been studied in individual researches. In a study of British scientists [3] four polymorphisms were studied, among which was rs984253, which is located in a non-coding intron of the FOXC1 gene (1 613 294). The indicated polymorphism is not strictly pathogenic, but it is located in the regulatory region of the gene and can determine the genetic predisposition to the development of POAG. The influence of molecular genetic factors in Ukraine was studied in individual works [10, 11], but similar developments with the developmental gene in Ukraine have not been carried out at this time.

The aim of the study was to determine the relation between the rs984253 polymorphism of FOXC1 gene and POAG in patients from the Ukrainian population.

MATERIALS AND METHODS

The research was performed at the Department of Eye Diseases of the National Pirogov Memorial Medical University and the department of ophthalmology of

Vinnitsa Regional Clinical Hospital Named After N. I. Pirogov.

The study included 93 patients (185 eyes) with POAG I-IV stage and 89 volunteers (178 eyes) control subjects. The patients were divided into groups according to the degree of perimetric changes [12] (Table 1). All patients performed visometry, computer perimetry, tonometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, gonioscopy, keratophymetry, optical coherent tomography of the optic nerve.

The analysis of rs984253 polymorphism of the FOXC1 gene was carried out in a real time polymerase chain reaction (PCR) method in the Gene Amp® PCR System 7500 (Applied Biosystems, USA) automatic amplifier. In the first stage of the study, the genomic DNA from whole venous blood was isolated using the standard reagents PureLink® Genomic DNA Kit for purification of genomic DNA, manufactured by INVITROGEN (USA). The analysis of polymorphism was carried out using unified test systems of TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (USA). For statistical analysis of the results, MedStat and MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba) were used. Association of genotypes and alleles with the disease were determined by the odds ratio (OR); The limits of 95% of the credible interval (CI) were calculated by the method of J. Neyman. The differences were statistically significant at $p < 0.05$. To test the probability of differences between groups, χ^2 was used and Fischer's exact criterion was used.

RESULTS AND DISCUSSION

The distribution of genotypes in the control group was comparable to the data provided in the Program 1000 Genomes Project Phase 3 (<http://www.internationalgenome.org/>). The program for the determination of frequency of genotypes rs984253 of the FOXC1 gene involved 2504 people. The ancestral genotype T / T was determined with a frequency of 0.695 (in our studies - 0.53), heterozygote T / A - 0.246 (in our studies - 0.38), mutant homozygote A / A - 0.059 (in our studies - 0.09), the mutant heterozygote T / S is 0.001 (in our studies - 0). The mutant heterozygote C / T was detected in two people from the population of South Asia. In the European population ($n = 503$), the rates were, respectively, 0.354; 0.465 and 0.181. The distribution of alleles in the control group was also compared with the data of the Program 1000 Genomes Project Phase 3. For all observations, the ancestral allele T was determined with a frequency of 0.818 (in our studies - 0.72), mutant allele A - 0.182 (in our studies - 0.28), mutant allele C - 0.0004 (in our studies - 0); for the European population, the figures were, respectively, 0.586 and 0.414. Consequently, the data obtained in the control group, in general, corresponded to the data of the Program 1000 Genomes Project Phase 3.

In general, compared with control subjects, in groups of patients a clear decrease the frequency of the anterior homozygous genotype T / T was observed 2.5-10.6 times (for all patients - 4.1 times), which had a statistical probability at the level $p = 0.0E-1$. Frequencies of heterozygous T / A and minor A / A genotypes increased significantly – by 1.1-2.8 times (for all patients,

respectively, 1.8 times and 2.1 times), which was also statistically significant ($p = 0.0E-1$). For clarity, these divergence are given in Figure 1.

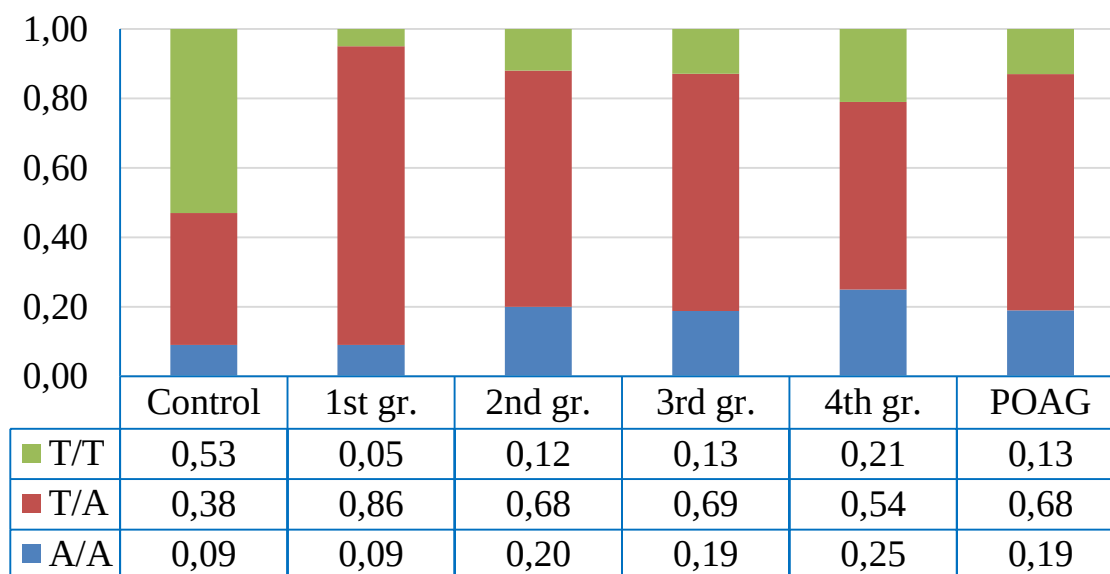


Fig. 1. Distribution of genotypes rs984253 in the studied groups

The smallest degrees of severity this tendency was in the 4th group, where the frequency of genotype T / T among the other groups was highest (0.21 vs. 0.53 in control), as well as the frequency of the genotype A / A (0.25 versus 0.09 in control) Consequently, the general tendency of differences in the distribution of genotypes in the groups of patients was the same.

Discriminative analysis revealed a very significant contribution of genetic polymorphism rs984253 in the distribution of patients in groups ($F = 15.02$; $p = 2.3E-11$), that is, indeed, one or another genotype determined the distribution of patients into groups. The dispersion analysis showed a high effect of polymorphism genotypes rs984253 on the groups ($F = 26.36$; $p = 2.1E-11$).

According to the results of the distribution of genotypes, the alleles of this polymorphism were distributed among the groups of patients. However, unlike genotypes, the distribution of alleles was almost the same in each group when compared to control and quantified the general data. This, in our opinion, already at this stage of the study showed that there is a direct relationship between the rs984253 polymorphism and the occurrence of POAG, but without further influence on its development and progression.

Further evaluation of the statistical significance of differences between genotype and allele distribution between groups according to Pearson's χ^2 criterion is given in Table 1.

Table 1

The statistical significance of differences in the distribution of genotype frequencies and alleles rs984253 between groups

Groups		Genotype			Alleles		
		χ^2	df	p	χ^2	df	p
Control	POAG	65,83	2	0,0E-1	46,52	1	0,0E-1
Control	1-a	18,90	2	7,9E-5	10,43	1	0,001
Control	2-a	38,26	2	0,0E-1	31,66	1	0,0E-1
Control	3-a	27,57	2	1,0E-6	22,76	1	2,0E-6
Control	4-a	11,88	2	0,003	12,63	1	3,8E-4
1-a	2-a	2,62	2	0,270	0,02	1	0,878
1-a	3-a	2,21	2	0,332	0,01	1	0,969
1-a	4-a	5,74	2	0,057	0,01	1	0,953
2-a	3-a	0,05	2	0,974	0,02	1	0,874
2-a	4-a	2,11	2	0,349	0,06	1	0,804
3-a	4-a	2,02	2	0,365	0,01	1	0,909

Notes: The POAG group combines all observations (1st to 4th groups); χ^2 - the Pearson's χ -square criterion; df - number of degrees of freedom; p - the significance of the differences.

The analysis of the calculated indices showed the statistical significance of the differences in the control group as with all POAG patients, and with each group

separately, which related to the genotypes (for all patients $\chi^2 = 65,83$; $p = 0,0E-1$) and alleles (for all patients $\chi^2 = 46,52$; $p = 0,0E-1$).

Comparing groups among themselves, it was found that the probable differences were not determined in any case ($p > 0,05$).

Thus, it has been proved that the rs984253 polymorphism of the FOXC1 gene had a strong association with the development of POAG, but was not related to its progression in the stages of the pathological process.

The differences between the frequencies of the genotypes and rs984253 alleles in the control group and the patients with POAG were further analyzed.

Distribution of ancestral homozygote T / T and T / A heterozygotes in the control group and in POAG patients showed statistically significant differences ($p = 0.0E-1$ in both cases). At the same time, the frequency of homozygote T / T significantly decreased (by 4.1 times), and the frequency of heterozygotes - increased (by 1.8 times). Despite the fact that the frequency of minor homozygote A / A in patients increased (by 2.1 times), this shift was not statistically significant ($p = 0.232$).

According to this kind of redistribution of genotypes, a probable shift of the allele frequency in the direction of the minor allele A was noted. The frequency of the ancestral allele T in the POAG was 1.5 times lower ($p = 0.0E-1$), while the frequency of the minor allele T was 1, 9 times higher ($p = 0.0E-1$).

Thus, the dependence of the presence or absence of POAG according to the distribution of genotypes and alleles rs984253 of the FOXC1 gene was finally confirmed.

Forward, the influence of the distribution of the rs984253 polymorphism alleles on the POAG was revealed.

The analysis of the contingency table (3×3) indicated that the effect of the genotype rs984253 on the development of POAG ($\chi^2 = 65,83$; $p = 0,0E-1$). The genotypes of risk were heterozygote T / A and minor homozygote A / A. The heterozygote T / A increased the chances of development of the POAG by 4.2 times (OR = 4.16; 95% CI 2.66-6.51), while the homozygote A / A was 1.7 times (OR = 1.69; 95% CI 0.87-3.28). The ancestral homozygote T / T significantly reduced the chance of development of POAG- by 7.1 times (OR = 0.14; 95% CI 0.08-0.24).

The comparison of the frequencies of alleles (the contingency table (2×2)) showed that there was a significant difference between the patients and the control of the differences ($\chi^2 = 46,52$; $p = 0,0E-1$). Minor allele A increased the chances of development of POAG by 2,6 times (OR = 2.98; 95% CI 1.90-3.54), and the ancestral allele T reduced such chances by 2.6 times (OR = 0.39; 95% CI 0.28-0.53).

An analysis of the comparison of the control subjects with the individual groups of patients showed similar results of the distribution of genotypes and alleles, their association with the disease and the chances of the development of POAG.

Comparison of dominant and recessive patterns of inheritance of rs984253 genotypes showed a significant advantage of the dominant model.

The distribution of the genotypes rs984253 according to the dominant pattern of inheritance (T / T vs. T / A + A / A) was statistically significant by Pearson's χ^2 criterion ($\chi^2 = 60,61$; $p = 0,0E-1$). The distribution of genotypes according to the recessive model of inheritance was not significant ($\chi^2 = 2,41$; $p = 0,120$).

Consequently, it is possible to clearly determine that the presence of the allele predetermined the development of the POAG. The action of the protective allele T was manifested only in the homozygous state.

CONCLUSIONS

1. The rs984253 polymorphism of the FOXC1 gene had a strong association with development of the POAG (for genotypes $\chi^2 = 65,83$; $p = 0.0E-1$, for alleles $\chi^2 = 46,52$; $p = 0.0E-1$), but not relevant to its progression through the stages of the pathological process.

2. The heterozygote T / A increased the chances of development of the POAG by 4.2 times (OR = 4.16; 95% CI 2.66-6.51) and the homozygote A / A by 1.7 times (OR = 1, 69; 95% CI 0.87-3.28). The ancestral homozygote T / T significantly reduced the chance of development of the POAG - by 7.1 times (OR = 0.14; 95% CI 0.08-0.24). Minor allele A increased the chances of development of the POAG by 2.6 times (OR = 2.98; 95% CI 1.90-3.54), and the ancestral allele T reduced such chances by 2.6 times (OR = 0.39; 95% CI 0.28-0.53).

3. The significance of the dominant pattern of inheritance for rs984253 ($\chi^2 = 60,61$; $p = 0,0E-1$) proved that the presence of the allele A caused the development of the POAG.

References

1. Bailey JN, Loomis SJ, Kang JH et al. Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open angle glaucoma. *Nat Genet.* 2016 Feb; 48(2): 189–194.
2. Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2017 Aug 1;26(R1):R21-R27. doi: 10.1093/hmg/ddx184.
3. Park S, Jamshidi Ya, Vaideanu D, Fraser S, Sowden J.C. Common TGF β 2, BMP4, and FOXC1 variants are not associated with primary open-angle glaucoma. *Mol Vis.* 2012; 18: 1526–1539.
4. Ito YA, Walter MA. Genomics and anterior segment dysgenesis: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014 Jan-Feb;42(1):13-24. doi: 10.1111/ceo.12152. Epub 2013 Jul 29.
5. Lewis CJ, Hedberg-Buenz A, DeLuca AP, Stone EM, Alward WLM, Fingert JH. Primary congenital and developmental glaucomas. *Hum Mol Genet.* 2017 Aug 1;26(R1):R28-R36. doi: 10.1093/hmg/ddx205.
6. Medina-Trillo C, Sánchez-Sánchez F, Aroca-Aguilar J-D, Ferre-Fernández J-J, Morales L, Méndez-Hernández C-D. Hypo- and Hyperomorphic FOXC1 Mutations in Dominant Glaucoma: Transactivation and Phenotypic Variability. *PLoS ONE.* 2015; 10 (3): e0119272. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119272>

7. Faiq M, Sharma R, Dada R, Mohanty K, Saluja D, Dada T. Genetic, Biochemical and Clinical Insights into Primary Congenital Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2013 May-Aug;7(2):66-84. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1140. Epub 2013 May 9.
8. van der Merwe EL, Kidson SH. Wholemount imaging reveals abnormalities of the aqueous outflow pathway and corneal vascularity in Foxc1 and Bmp4 heterozygous mice. *Exp Eye Res.* 2016 May; 146:293-303. doi: 10.1016/j.exer.2016.04.003. Epub 2016 Apr 9.
9. Medina-Trillo C, Aroca-Aguilar JD, Méndez-Hernández CD, Morales L, García-Antón M, García-Feijoo J, Escribano J. Rare FOXC1 variants in congenital glaucoma: identification of translation regulatory sequences. *Eur J Hum Genet.* 2016 May;24(5):672-80. doi: 10.1038/ejhg.2015.169. Epub 2015 Jul 29.
10. Mogilevskyy S. Iu., Ziablitssev S. V., Denysiuk L. I., Hurianov V. H. (2016). Mathematical analysis of the value of the Pro72Arg polymorphism of the TP53 gene in the onset and progression of primary open-angle glaucoma. *Journal of Ophthalmology (Ukraine),* 6, 32-37.
11. Rykov S. O., Burdei A. V., Ziablitssev S. V. (2018). Distribution of polymorphic genotypes of GSTP1, GSTM1 and GSTT1 and their association with primary open-angle glaucoma. *Journal of Ophthalmology (Ukraine),* 3(482), 32-40.
12. Nesterov A. P. (2008). *Glaucoma – M.: OOO «Medical information agency».*

Ідашкіна Наталя Георгіївна

к.мед.н., доцент,

Завідувач кафедри хірургічної стоматології,

імплантології та пародонтології

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Чернов Дмитро Володимирович

к.мед.н., доцент кафедри хірургічної стоматології,

імплантології та пародонтології

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

Самойленко Ігор Андрійович

к.мед.н., асистент кафедри хірургічної стоматології,

імплантології та пародонтології

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Idashkina N.G.

PhD, Docent, Head of the Department of

Oral surgery, implantology and periodontology,

SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"

Chernov D.V.

PhD, Docent at the Department of Oral surgery, implantology and periodontology,

SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"

Samoylenko I.A.

PhD, Assistant at the Department of Oral surgery, implantology and periodontology,

SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ ЗІ СПОВІЛЬНЕНОЮ КОНСОЛІДАЦІЄЮ ПЕРЕЛОМІВ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ CORRELATION ANALYSIS OF CLINIC-LABORATORIAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH DELAYED CONSOLIDATION OF MANDIBULAR FRACTURES

Summary. The basal values of immunoglobulins of the main classes and interleukins IL-1 β , FNT- α , IL-4, MDA, SOD and catalase activity, POL, β -Cross Laps and osteocalcin in peripheral blood were determined in 74 patients with delayed consolidation of the mandibular fractures. Correlation analysis of clinic-laboratorial parameters in patients with delayed consolidation of the mandibular fractures is conducted. There is a high correlation between β -Cross Laps (negative) and osteocalcin (positive) and bone mineral density. The mean inverse correlation relationship was established between the MDA and catalase activity and BMD ($r = -0.57$), and the high correlation of these indices with markers of bone remodeling (positive to β -Cross Laps ($r = 0.80$ and $r = 0.87$, respectively) and negative to osteocalcin ($r = -0.80$ and $r = -0.84$, respectively). High direct correlation between FNT- α indices and POL, MDA, and catalase indices, as well as very strong with β -Cross Laps (positive) and osteocalcin (negative), and also with high-correlation ligaments of sIgA and IL-1 β . **Conclusion:** the basis of the delayed consolidation of the mandibular fractures is secondary immunodeficiency and oxidative stress are the result of immunostuctural imbalance, activation of lipid peroxide oxidation processes and increase of the synthesis of proinflammatory cytokines IL-1 β and FNT- α , resulting in an imbalance of bone remodeling and slowing of the consolidation of bone fractures.

Анотація. Визначено початкові рівні імуноглобулінів основних класів та інтерлейкінів ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-4, МДА, активність СОД та каталази, ПОЛ, β -Cross Laps та ОК у периферичній крові у 74 пацієнтів зі

сповільненою консолидацією (СК) переломів нижньої щелепи (ПНЩ). Проведено кореляційний аналіз клініко-лабораторних показників у пацієнтів зі СК ПНЩ. Встановлено високу кореляцію проміж показниками β -Cross Laps (негативну) та ОК (позитивну) і показниками МЩК. Середній зворотній кореляційний зв'язок встановлено проміж показниками МДА і каталазної активності та МЩК ($r=-0,57$), та високий зв'язок цих показників з маркерами кісткового ремоделювання (позитивний по відношенню до β -Cross Laps ($r=0,80$ та $r=0,87$ відповідно) та негативний до ОК ($r=-0,80$ та $r=-0,84$ відповідно). Високий прямий кореляційний зв'язок проміж показниками ФНП- α та показниками ПОЛ, МДА, каталази, а також дуже сильний з показниками β -Cross Laps (позитивний) та ОК (негативний). Також з ПОЛ мають високі кореляційні зв'язки sIgA та IL-1 β .

Висновок: у підґрунті СК ПНЩ полягають вторинний імунodefіцит та оксидантний стрес, які призводять до імуноструктурного дисбалансу, активації процесів перекисного окиснення ліпідів і підвищення синтезу прозапальних цитокінів IL-1 β і ФНП- α , наслідком чого стає дисбаланс кісткового ремоделювання та уповільнення консолидації кісткових відламків ПНЩ.

Keywords: mandible fractures, delayed consolidation, pathogenesis, markers.

Ключові слова: переломи нижньої щелепи, сповільнена консолидація, патогенез, маркери.

Незважаючи на успіхи, що були досягнуті у діагностиці, профілактиці та лікуванні сповільненої консолидації (СК) переломів нижньої щелепи (ПНЩ), багато аспектів цієї проблеми залишаються неясними і вимагають свого вирішення [1].

Більшість авторів відзначають труднощі підходу до вивчення етіологічних факторів і патогенетичних механізмів СК кісткових тканин та їх оцінки в динаміці лікування [2]. Багато в чому це пов'язують з відсутністю єдиного трактування чинників, що беруть участь у виникненні цього ускладнення ПНЩ.

До істотних факторів розвитку СК відносяться порушення ліпідного метаболізму та імунного гомеостазу [3, 4]. Проте механізми, які реалізуються на рівні цілого організму і беруть участь в розвитку СК, а також формування різних клінічних варіантів перебігу ПНЩ і результатів хвороби, є найбільш важливими і недостатньо вивченими [5].

В даний час практично відсутні роботи з комплексного вивчення ролі медіаторів міжклітинної впливу - цитокінів, процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи в порушеннях кісткового метаболізму, що визначають інтенсивність остеогенезу. Залишаються нез'ясованими і інші важливі питання лікувальної тактики, що проводяться в залежності від відсутності або наявності ускладнень перебігу ПНЩ.

Систематизація зазначених даних, безсумнівно, дозволить конкретизувати підходи до лікування хворих з ПНЩ, ускладненими СК кісткових уламків і підвищити його ефективність [6].

Мета дослідження: Покращення ефективності лікування хворих з переломами нижньої щелепи шляхом аналізу системних факторів розвитку СК ПНЩ і визначення ключових ланок патогенезу цього ускладнення.

Матеріали та методи: Для визначення ролі імунних механізмів, особливості перекисного окиснення ліпідів та антиокислювальної активності та процесів кісткового ремоделювання в реалізації формування СК ПНЩ у 74 пацієнтів з цією патологією було визначено початкові рівні імуноглобулінів основних класів та інтерлейкінів IL-1 β , ФНП- α , IL-4, МДА, активність СОД та каталази, ПОЛ, β -Cross Laps та ОК у периферичній крові.

Під час дослідження для оцінки та аналізу отриманих результатів використовувалися методи описової статистики. Для оцінки нормального розподілу використовували коефіцієнти симетрії та варіації, параметр Колмогорова-Смірнова, гістограми з лінією очікуваної нормальної функції компактності. У випадках, коли вибірки даних, отриманих в результаті досліджень, не підпорядковувалися нормальному розподілу, їх статистичну обробку проводили за непараметричними методами (тестами Уїлкоксона та Фрідмана) з використанням статистичних програмних пакетів STATISTIKA 5.0 (Ліцензійний № 74017-640-0000106-57362), Excel 2003 (Ліцензійний № 74017-640-0000106-57285). Всі середні значення наведені у вигляді медіан та інтерквартільних розмахів: Me (25%; 75%).

У разі, якщо отримані дані підпорядковувалися нормальному розподілу, їх наводили у вигляді середнього арифметичного значення та стандартного відхилення. Для оцінки достовірності проміж групами та етапами дослідження обчислювали t-критерій Ст'юдента. Якщо $p<0,05$ вважали відмінності достовірними.

Для кореляційного аналізу використовували ранговий метод, оцінку кореляційного зв'язку здійснювали за коефіцієнтом кореляції, обчислювали помилку за методом Спірмена, достовірність визначали за таблицею стандартних коефіцієнтів кореляції та вважали його достовірним, якщо за певним числом ступенів свободи ($n-2$), він дорівнював або був більшим за табличний, який відповідав ступеню безпомилкового прогнозу $p\geq 95\%$.

Результати та їх обговорення: Було визначено статистично значуще підвищення IL-1 β та ФНП- α та зниження концентрацій sIgA, IL-4 відносно до показників здорових осіб. Середній показник IL-1 β у групі пацієнтів зі СК ПНЩ склав $120,96\pm 16,89$ пг/мл ($p<0,05$), ФНП- α – $95,02\pm 6,23$ пг/мл ($p<0,05$), IL-4 – $0,97\pm 0,18$ пг/мл ($p<0,05$), sIgA – $0,25\pm 0,08$ г/л ($p<0,05$).

Також було встановлено статистично значуще зниження активності СОД та зростання активності каталази, МДА та ПОЛ/АОЗ по відношенню до групи здорових осіб. Середній показник СОД серед пацієнтів зі СК ПНЩ становив $11,03\pm 0,87$ МО/мг Hb ($p<0,05$), каталазної активності – $690,57\pm 20,97$

МО/мг Нб ($p < 0,05$), МДА – $4,19 \pm 0,43$ ммоль/л ($p < 0,05$), ПОЛ – $29,67 \pm 1,67$ % ($p < 0,05$), АОА – $11,08 \pm 0,60$ % ($p < 0,05$).

Показники β -Cross Laps та ОК у пацієнтів зі СК ПНЩ вірогідно відрізнялися від показників групи контролю. Середній показник β -Cross Laps був $2,36 \pm 0,21$ нг/мл ($p < 0,05$), ОК – $27,36 \pm 2,55$ ($p < 0,05$).

У всіх пацієнтів зі СК ПНЩ під час первинного КТ денситометричного дослідження показники МЩК НЩ були достовірно знижені, що особливо проявлялося у ділянці лінії зламу, тобто на кінцях відламків. Середній показник у групі складав $597,91 \pm 54,03$ од. Хаунсфілда. Таким чином, показник МЩК, на нашу думку, найбільш інформативно

відображає клініко-рентгенологічну картину СК ПНЩ у строки понад одного місяця після репозиції та фіксації відламків.

Ми вивчали кореляційні зв'язки кожного з лабораторних показників з виникненням СК ПНЩ, яку було підтверджено даними КТ денситометрії.

Таким чином було встановлено лінійну позитивну кореляцію концентрації sIgA та МЩК НЩ (Рис. 1). Зниження мінеральної щільності кістки у хворих зі СК ПНЩ відбувалося на фоні зниження бар'єрної та мікробіцидної функції слизової оболонки ротової порожнини.

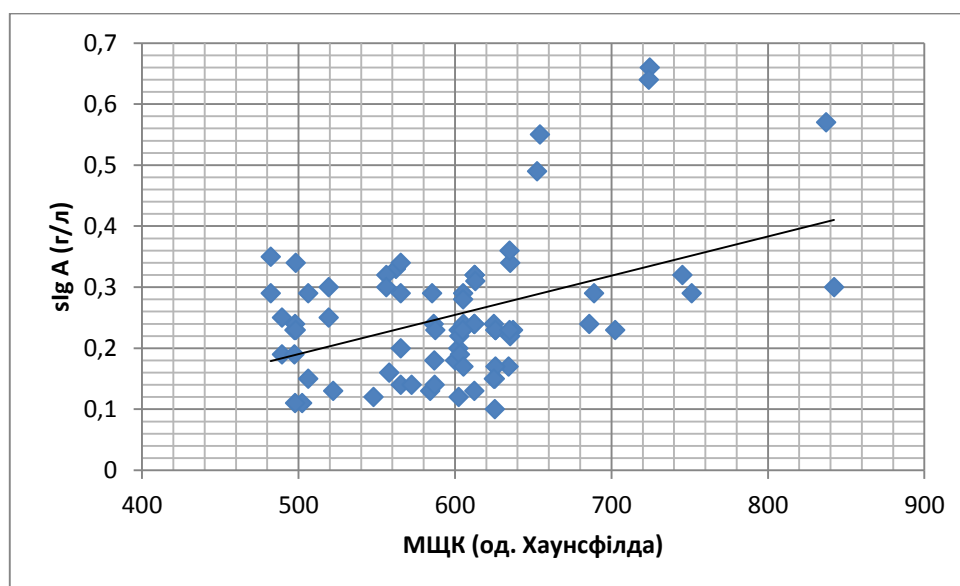


Рис. 1. Діаграма розсіювання показників МЩК та концентрації sIgA у хворих зі СК ПНЩ.

Навпаки, аналізуючи показники прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ФНП- α , було встановлено негативну лінійну кореляцію щодо МЩК у пацієнтів зі

СК ПНЩ. Зростання цих показників корелювало із зменшенням щільності кістки в умовних одиницях за Хаунсфілдом (Рис. 2 та 3).

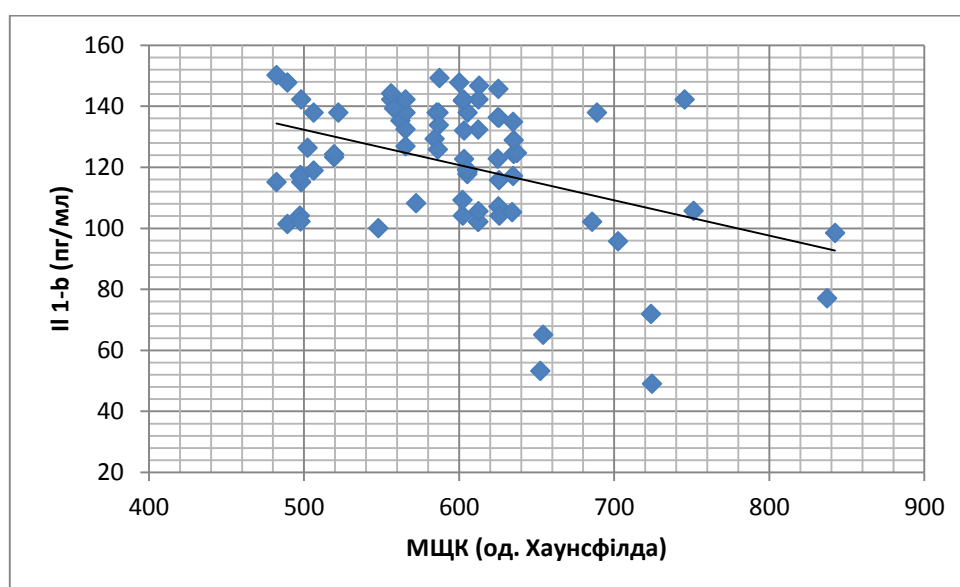


Рис. 2. Діаграма розсіювання показників МЩК та концентрації ІЛ-1 β у хворих зі СК ПНЩ.

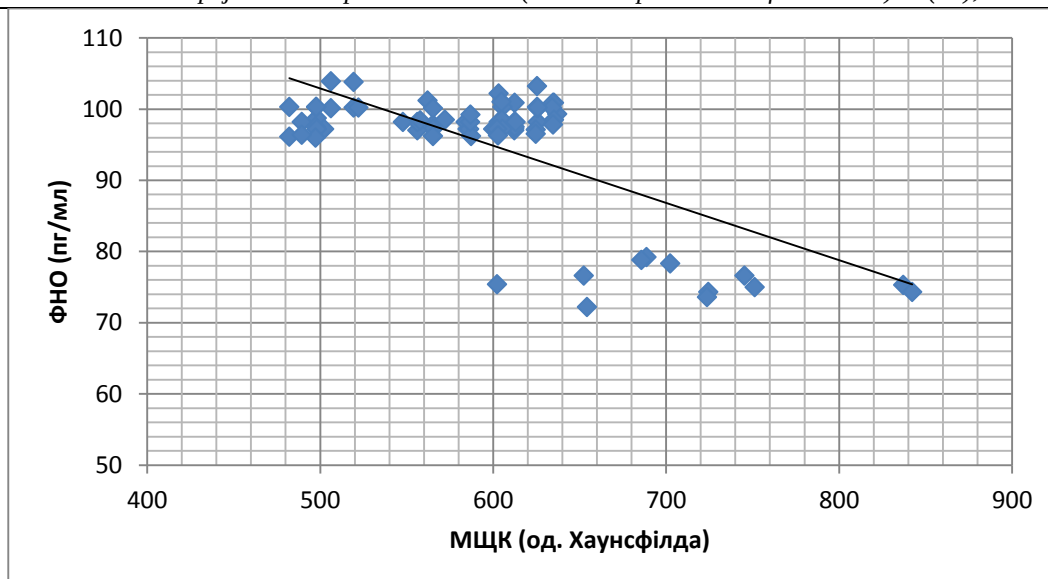


Рис. 3. Діаграма розсіювання показників МШК та концентрації ФНП-а у хворих зі СК ПНЦ.

Аналізуючи показники ПОЛ/АОЗ, було також встановлено відповідні закономірності: показники каталазної активності та СОД корелювали з МШК

НЦ та напрямок ліній тренду свідчив про негативну кореляцію (Рис. 4 та 5). Хоча кореляція для СОД була менш сильною.

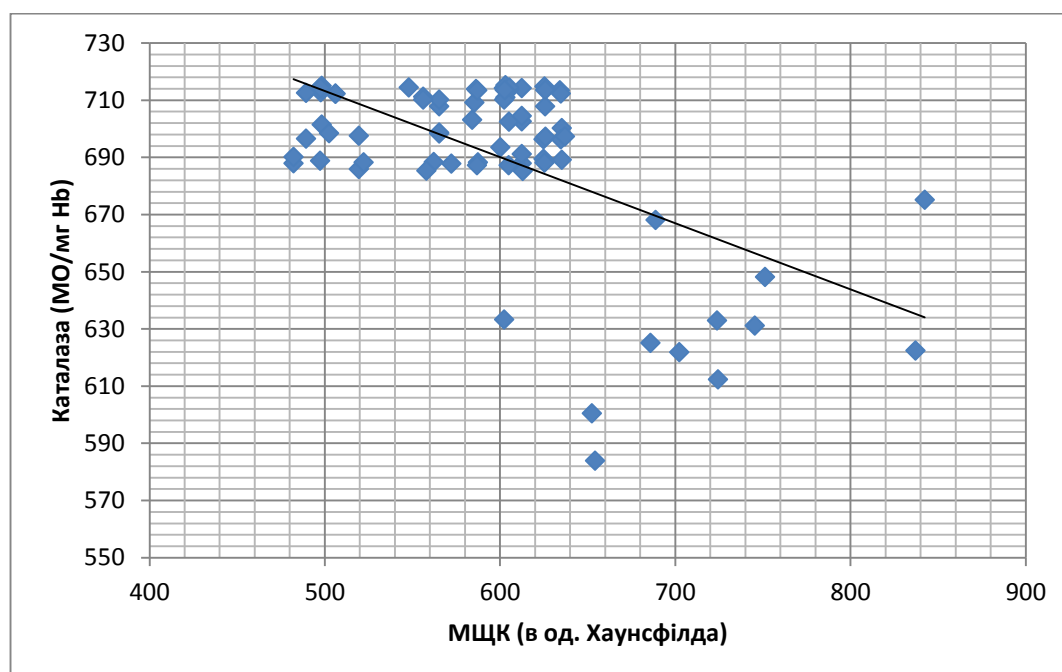


Рис. 4. Діаграма розсіювання показників МШК та активності каталази у хворих зі СК ПНЦ.

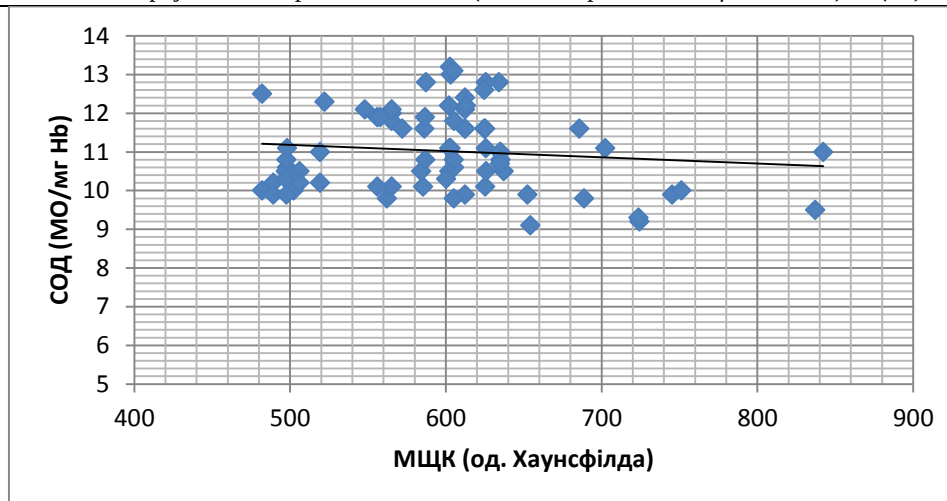


Рис. 5. Діаграма розсіювання показників МШК та СОД у хворих зі СК ПНЦ.

Встановлені кореляції проміж показниками кісткового метаболізму (β -Cross Laps та ОК) та МШК

у пацієнтів зі СК ПНЦ очікувано мали різноспрямовані лінії тренду: негативний для β -Cross Laps та позитивний для ОК (Рис. 6 та 7).

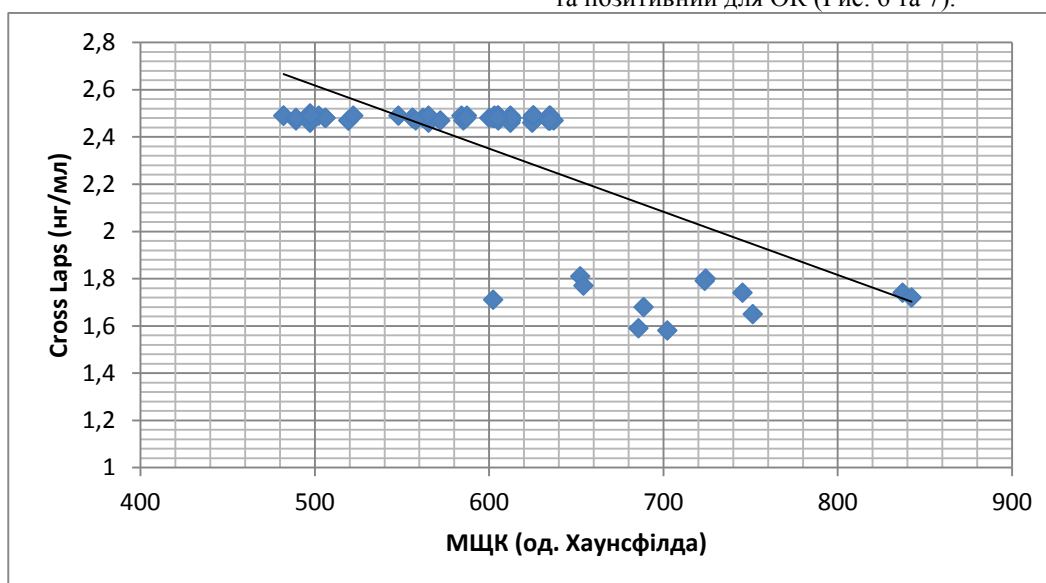


Рис. 6. Діаграма розсіювання показників МШК та β -Cross Laps у хворих зі СК ПНЦ.

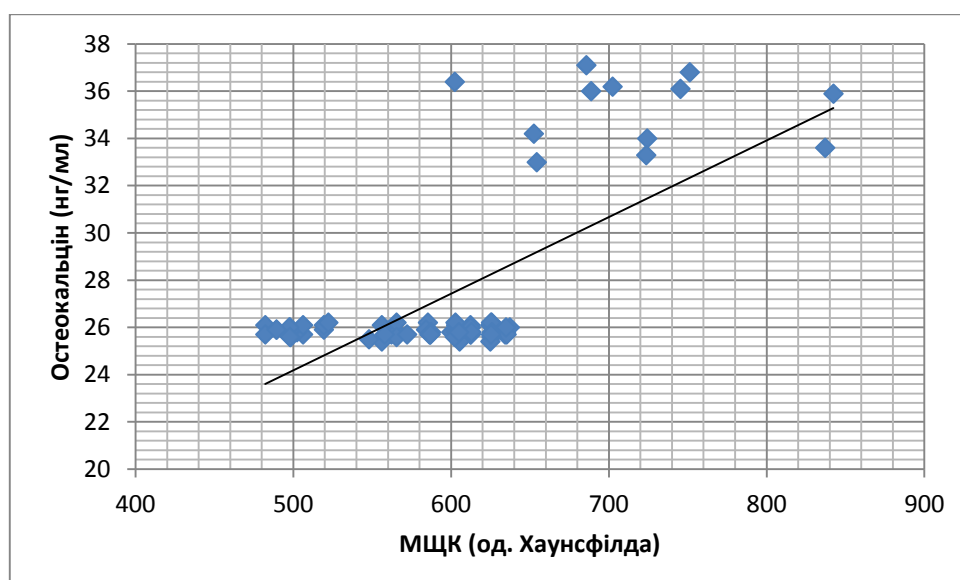


Рис. 7. Діаграма розсіювання показників МШК та ОК у хворих зі СК ПНЦ.

Для дослідження кореляційних зв'язків між клініко-лабораторними показниками у хворих зі СК ПНЦ було проведено кореляційний аналіз,

результати якого наведені у кореляційній матриці на рисунку 8.

	sIgA	IL-1β	IL-4	ФНП-α	ПОЛ	МДА	КАТАЛАЗ	СОД	АОА	Cross Laps	OK	МЩК
sIg A	1											
IL-1β	-0,52826	1										
IL-4	0,25492	-0,18437	1									
ФНП-α	-0,60062	0,594781	-0,3765	1								
ПОЛ	-0,77868	0,71703	-0,2543	0,750616	1							
МДА	-0,55652	0,477727	-0,30338	0,822405	0,659646	1						
Каталаза	-0,63763	0,589391	-0,38922	0,868211	0,784535	0,761155	1					
СОД	-0,46165	0,373644	-0,18797	0,402886	0,410496	0,345761	0,389238	1				
АОА	-0,11164	0,321342	-0,23374	0,358119	0,322568	0,333416	0,325995	0,121913	1			
Cross Laps	-0,52651	0,554704	-0,39754	0,962427	0,6799	0,802331	0,87224	0,374833	0,355171	1		
OK	0,487088	-0,51977	0,394565	-0,94935	-0,62356	-0,80004	-0,84398	-0,36947	-0,33055	-0,99266	1	
МЩК	0,427443	-0,3978	0,268721	-0,6913	-0,54756	-0,57499	-0,57112	-0,11614	-0,27811	-0,70279	0,689445	1

Рис. 8. Кореляційна матриця клініко-лабораторних показників СК ПНЦ

Примітка: 0 – 0,3 – зв'язок відсутній;

0,3 – 0,5 – зв'язок слабкий;

0,5 – 0,7 – середній зв'язок;

0,7 – 0,9 – зв'язок високий;

0,9 – 1 – дуже сильний зв'язок.

Якщо кореляційний коефіцієнт негативний, то це означає, що зв'язок параметрів зворотний.

Відзначимо загальні встановлені статистичні закономірності:

1. Встановлено високу кореляцію проміж показниками β-Cross Laps (негативну) та ОК (позитивну) і показниками МЩК. Таким чином, у пацієнтів зі СК ПНЦ розбалансованість процесів кісткового ремоделювання призводить до уповільнення остеорепаративних процесів та затримки консолідації відламків.

2. Середній зворотний кореляційний зв'язок встановлено проміж показниками МДА і каталазою активності та МЩК ($r = -0,57$), у той же час ці показники мають високий зв'язок з маркерами кісткового ремоделювання (позитивний по відношенню до β-Cross Laps ($r = 0,80$ та $r = 0,87$ відповідно) та негативний до ОК ($r = -0,80$ та $r = -0,84$ відповідно)). Встановлений кореляційний зв'язок доводить, що порушення кісткового метаболізму у пацієнтів з травматичними ушкодженнями НЦ прогресують під опосередкованим впливом неліквідованого оксидативного стресу.

3. Високий прямий кореляційний зв'язок існує проміж показниками ФНП-α та показниками ПОЛ, МДА, каталази, а також дуже сильний з показниками β-Cross Laps (позитивний) та ОК (негативний). Також з ПОЛ мають високі кореляційні зв'язки sIgA та IL-1β. Таким чином, у підґрунті СК ПНЦ полягають вторинний імунodefіцит та оксидантний стрес, які призводять до імуноструктурного дисбалансу, що призводить до активації процесів перекисного окиснення ліпідів і підвищення синтезу прозапальних

цитокінів IL-1β і ФНП-α, наслідком чого стає розбалансованість процесів кісткового ремоделювання та уповільнення консолідації кісткових відламків НЦ.

Для опису особливостей внутрішньосистемних взаємовідносин ми використовували метод графічних моделей у вигляді кореляційних плеяд, завдяки якій було знайшло відображення патогенетична роль імунних механізмів, особливості перекисного окиснення ліпідів та антиокислювальної активності та процесів кісткового метаболізму в реалізації форсування СК ПНЦ.

Графічне зображення встановлених у дослідженні кореляційних зв'язків проміж рівнями інтерлейкінів IL-1β, ФНП-α, IL-4, sIgA, показниками ПОЛ, МДА, каталази, СОД, β-Cross Laps, ОК та МЩК наведено на рисунку 9.

Такий підхід щодо кореляційного аналізу клініко-лабораторних показників у хворих зі СК ПНЦ дозволив сформулювати загальні положення стосовно етіології та патогенезу цього ускладнення. Згідно до яких у підґрунті СК ПНЦ полягає поєднаний вплив локальних та загальних (супутня соматична патологія) факторів, які посилюють опосередкований вплив травми на імунні фактори, процеси вільнорадикального окиснення та кістковий метаболізм.

До основних факторів, які сприяють розвитку СК уламків нижньої щелепи, слід відносити порушення кісткового метаболізму, процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, зміни у функціонуванні основних цитокінів у бік прозапальних та зниження місцевого гуморального імунітету.

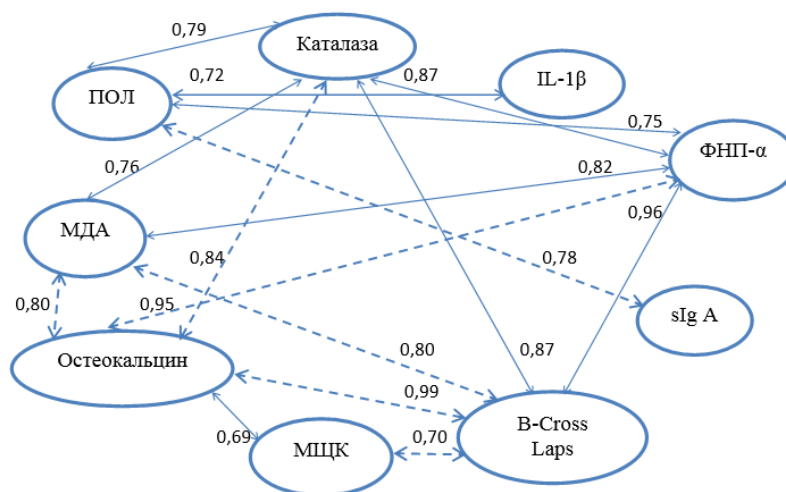


Рис. 4.12. Кореляційна плеяда клініко-лабораторних показників у хворих зі СК ПНЩ (позитивні зв'язки позначено суцільними лініями, негативні – пунктирними).

Все вищенаведене сприяло розробці комплексної системи профілактики та лікування СК ПНЩ. Згідно до якої, основну увагу слід приділяти наступним напрямкам: по-перше – повноцінній репозиції кісткових фрагментів; по-друге – запобіганню та своєчасному усуненню інфекційно-запальних ускладнень шляхом використання короточасних курсів антибактеріальної терапії в комбінації з імуномодуляторами; по-третє – підвищенню активності антиоксидантної системи; по-четверте – стимуляції процесів кісткового ремоделювання.

З урахуванням такого підходу нами було розроблено і клінічно апробовано лікувально-профілактичний комплекс, до складу якого увійшли: препарат остеотропної дії Бівалос (стронцію ранелат), 1 саше один раз на добу, протягом 14 днів – для оптимізації процесів остеогенезу, антиоксидант Мексидол – 100 мг в/м два рази на добу, протягом 10-14 днів – для усунення підвищення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, рекомбінантний ІЛ-2 людини – 2-3 внутрішньовенних введення препарату протягом 48-72 годин (в/в інфузії 500 тис. МО / 24 год. / 2 на 2-3 добу/ 3 на 4-5 добу), як імуномодельючий засіб для корекції синтезу цитокінів та імуноглобулінів.

Висновки:

1. У підґрунті СК ПНЩ полягають вторинний імунодефіцит та оксидантний стрес, які призводять до імуноструктурного дисбалансу, активації процесів перекисного окиснення ліпідів і підвищення синтезу прозапальних цитокінів ІЛ-1β і ФНП-α, наслідком чого стає дисбаланс кісткового ремоделювання та уповільнення консолідації кісткових відламків НЩ.

2. Комплексна профілактика СК повинна передбачати створення сприятливих локальних умов для загоєння ПНЩ шляхом досконалої репозиції кісткових фрагментів та своєчасного усунення місцевих несприятливих факторів та застосування загальної лікувальної схеми із залученням оптимізаторів остеогенезу,

антиоксидантів та імуномодельючих засобів для корекції синтезу цитокінів та імуноглобулінів.

Список використаних джерел:

1. Иорданишвили А. К. Репаративный остеогенез челюстей и методы его оптимизации / А.К. Иорданишвили, А.Г. Слугина, Д.В. Балин, Е.В. Шенгелия // Санкт-Петербург: Человек, 2014. – 52 с.
2. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Локальные факторы, влияющие на заживление перелома (сообщение 4) / Н. А. Корж, Л. Д. Горидова, К. К. Романенко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 2. – С. 99–106.
3. Лавин Е.А. Состояние свободно-радикального окисления и антиоксидантных систем при челюстно-лицевой травме и стрессорных воздействиях со сниженной устойчивостью к гипоксии: автореф... канд. мед. наук: спец. 03.00.04 – Биохимия, 14.01.14 «Стоматология» / Лавин Евгений Анатольевич. – Тюмень, 2009. – 23с.
4. Агасян В.А. Механизмы формирования стрессорного иммунодефицита при переломах нижней челюсти и методы их коррекции: дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология» / Агасян Владимир Альбертович. – Москва, 2012. – 116с.
5. Травматичні переломи нижньої щелепи з 1995 по 2009 рр. (матеріали клініки кафедри) / В. О. Маланчук, А. В. Копчак, М. А. Гордийчук, Р. О. Мамонов, А. В. Рибачук, М. Г. Кравчук // Вісник стоматології. – 2015. – № 1. – С.69-73.
6. Ідашкіна Н.Г. Клінічні та патогенетичні аспекти сповільненої консолідації кісткових відламків у хворих з переломами нижньої щелепи / Н.Г.Ідашкіна// Современная стоматология. – 2016. – №2 (81). – С. 58-63.

**STUDY OF THE CORRELATION OF CORNEAL THICKNESS AND INTRAOCULAR PRESSURE
USING FACTOR MODELS****Каплін Ігор Володимирович**

Аспірант кафедри офтальмології

Харківської медичної академії післядипломної освіти

**ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ТОВЩИНИ РОГІВКИ ТА ВНУТРІШНЬООЧНОГО ТИСКУ З
ВИКОРИСТАННЯМ ФАКТОРНИХ МОДЕЛЕЙ**

The purpose of the work was to identify the features of correlation between the central corneal thickness and the level of intraocular pressure using factor models.

With a thin cornea and normal intraocular pressure, central corneal thickness increases the intraocular pressure, and with the increased intraocular pressure, a decrease in central corneal thickness leads to its further increase. With normal intraocular pressure and average corneal thickness, an increase in central corneal thickness also leads to an increase in the intraocular pressure; but we did not detect its exposure on central corneal thickness with the increased intraocular pressure. In case of thick cornea, the values of intraocular pressure and the central corneal thickness vary unidirectionally.

The conducted studies allowed establishing that the impact of the central corneal thickness on intraocular pressure level depended on the range in which the central corneal thickness was located.

Мета роботи - виявити особливості взаємозв'язків центральної товщини рогівки та рівня внутрішньо очного тиску з використанням факторних моделей.

При тонкій рогівці та нормальному рівні внутрішньо очного тиску (ВОТ) підвищення центральної товщини рогівки (ЦТР) призводить до збільшення ВОТ, а при підвищеному ВОТ зменшення ЦТР призводить до подальшого його підвищення. При нормальному ВОТ та середній товщині рогівки підвищення ЦТР також призводить до збільшення ВОТ, а при підвищеному ВОТ впливу ЦТР на нього не виявлено. При товстій рогівці показники ВОТ та ЦТР змінюються односпрямовано.

Проведені дослідження дозволили встановити, що вплив ЦТР на рівень ВОТ залежить від діапазону, у якому знаходиться ЦТР.

Keywords: intraocular pressure, central corneal thickness, factor analysis, correlation.

Ключові слова: внутрішньоочний тиск, центральна товщина рогівки, факторний аналіз, кореляція.

Визначення проблеми. Захворювання очей є однією з найбільш гострих проблем суспільного здоров'я. Відповідно до світової статистики, представленої в інформаційних бюлетенях ВООЗ, більше 285 млн. осіб у світі мають ті чи інші проблеми із зором, серед них 39 млн. повністю сліпі, 246 млн. – частково [1,2,4].

Проблема глаукоми займає одне з ключових місць у сучасній офтальмології. Первинна глаукома посідає друге місце в структурі сліпоти в усьому світі [1-5], тому її поширеність розглядають як прояви пандемії. Частота трапляння сліпоти від глаукоми в світі за останні 30 років залишається на рівні 14-15% від загального числа всіх захворілих. Відсоток сліпоти спричиненої патологією останні 10 років тримається на рівні 14-21%.

Число хворих на глаукому в світі постійно зростає. Так, в 1996 р. їх кількість склала 66,8 млн. осіб [12], в 2002 р. - збільшилася до 105 млн. осіб [2, 3], а в 2010 р. чисельність хворих на глаукому на планеті склала більше 150 млн. осіб [7-10].

В Україні за період з 1996 по 2007 рік глаукома перемістилася з четвертого на друге місце (15-20% від усіх захворювань) серед причин інвалідності дорослого населення в результаті захворювань ока та його придаткового апарату [7-10].

За останні роки в Україні сформувалися тенденції до погіршення офтальмологічного здоров'я населення, зокрема зростає поширеність глаукоми, наслідками якої стає безповоротна втрата зорових функцій. З метою реалізації Національної стратегії боротьби із первинною глаукомою в Україні розроблено низку заходів, що включають ранню діагностику, фармакотерапію, хірургічне лікування та медичну реабілітацію хворих для досягнення максимального рівня відновлення втрачених зорових функцій [6].

Найбільш значимими причинами зростання кількості хворих на глаукому з частковою або повною втратою зорових функцій можна вважати пізню діагностику глаукоми, що обумовлено її безсимптомним перебігом на ранніх етапах, а також некоректну оцінку даних гідродинаміки ока, отриманих при обстеженні пацієнтів.

Аналіз останніх публікацій. Велике значення в ранній діагностиці та моніторингу хворих відкритокутовою глаукомою останнім часом набуває оцінка зв'язку між характеристиками ока (ригідність оболонки, геометричні параметри рогівки), рівнем внутрішньо очного тиску (ВОТ) та стадіями захворювання [13,14]. На думку багатьох авторів результати дослідження ВОТ можуть вважатися коректними, якщо враховується, що на них впливає такий

фактор, як товщина рогівки. Багато клінічних досліджень показують, що як тонкі, так і товсті рогівки значно спотворюють результати вимірювання ВОТ, що може призвести до гіпер- або гіподіагностики глаукоми [15,16]. У цьому зв'язку актуальними є дослідження, присвячені розробленню нових методів визначення ВОТ, точність яких не була б пов'язана з індивідуальною варіабельністю параметрів ока, особливо рогівки. Вирішення цього питання лежить у площині дослідження її фізичних властивостей [11], виявлення та використання у діагностичних цілях взаємозв'язків між геометричними параметрами рогівки та рівнем ВОТ.

Виділення не вирішеної частки проблеми. У чисельних дослідженнях впливу товщини рогівки на рівень ВОТ отримані суперечливі дані [13-16], що робить актуальним визначення та аналіз взаємозв'язків між цими показниками.

Мета роботи - виявити особливості взаємозв'язків центральної товщини рогівки та рівня внутрішнього очного тиску з використанням факторних моделей.

Матеріали та методи. Було проведено дослідження ВОТ у 144 осіб, хворих на глаукому. Вік обстежених становив $(69,8 \pm 10,9)$ років. Вимір ВОТ було проведено з використанням пневмотонометра (ВОТ пневмо) та тонометра Гольдмана (ВОТ Гольд), центральна товщина рогівки (ЦТР) визначалася методом оптичної пахіметрії.

З використанням класифікації рогівки за ЦТР [13] всі хворі були розділені на три групи. До першої групи віднесено 32 ($22 \pm 3,5$)% хворих, у яких ЦТР була менше або рівна 520 нм (тонка рогівка), до другої групи віднесено 86 ($60 \pm 1,3$)% хворих, в яких ЦТР знаходилася в інтервалі 521-580 нм (рогівка середньої товщини), до третьої групи віднесено 26 ($18 \pm 3,2$)% хворих, в яких ЦТР перевищувала 581 нм (товста рогівка). У кожній групі було виділено підгрупи з нормальним (до 25 мм.рт.ст. включно) та підвищеним (понад 25 мм.рт.ст.) ВОТ.

Для кожної групи хворих з використанням факторного аналізу було побудовано факторні структури, які дозволили проаналізувати особливості зв'язків в досліджуваній системі показників. Окрім того, для вивчення зв'язків між показниками було використано кореляційний аналіз. При проведенні дослідження та побудові факторних моделей та кореляційних плеяд враховувався вік хворих.

Оцінка достовірності відмінностей у частоті трапляння різної ТРЦ проведена з використанням критерію χ^2 Пірсона на рівні значимості 95%.

Викладення основного матеріалу. Аналіз розподілу хворих на групи відповідно ЦТР показав, що достовірна більшість ($F=0,00142$; $\chi^2 = 10,9$) з них мали середню ЦТР, тонка та товста рогівка траплялися майже у рівному відсотку випадків. Розподіл хворих на групи та підгрупи за досліджуваними показниками наведено у табл.1.

Таблиця 1

Розподіл хворих за центральною товщиною рогівки та рівнем ВОТ, (%)

ВОТ, мм.рт.ст.	Центральна товщина рогівки, нм		
	≤ 520 (група 1)	521-580 (група 2)	≥ 581 (група 3)
≤ 25	15 ($47 \pm 8,8$)	53 ($62 \pm 4,5$)	13 ($50 \pm 8,9$)
$> 25,1$	17 ($53 \pm 8,8$)	33 ($38 \pm 4,5$)	13 ($50 \pm 8,9$)
Всього (n=144)	32 ($22 \pm 3,5$)* $F=0,000000$ $\chi^2 = 41,9$	86 ($60 \pm 1,3$)	26 ($18 \pm 3,2$)* $F=0,000000$ $\chi^2 = 52,6$

Примітка: * - відмінності у частоті трапляння середньої ЦТР та інших типів достовірні ($p < 0,05$).

На основі даних, наведених у табл.1, можна відмітити, що розподіл хворих в групах, сформованих за значенням ЦТР, в залежності від рівня ВОТ достовірно не відрізняється.

Для оцінки структури зв'язків між досліджуваними показниками у кожній групі було розраховано коефіцієнти кореляції та побудовано кореляційні плеяди з урахуванням рівня ВОТ (рис.1). При тонкій роговиці (до 520 нм) та нормальному рівні ВОТ (до 25 мм.рт.ст.) в системі показників виявлено три значимих зв'язки. При нормальному ВОТ збільшення віку хворих призводить до зменшення товщини рогівки, про що свідчить наявність достовірного зворотного зв'язку. Показники ВОТ, визначені різними методами, корелюють між собою ($r=0,8$; $p < 0,05$), що вказує на достатню точність обох методів у цих умовах. Можна також відмітити, що у цій групі підвищення ВОТ, виміряного за допомогою

пневмотонометра, корелює зі зростанням ЦТР. Показник ВОТ, визначений з використанням тонометра Гольдмана, від ЦТР не залежить. У підгрупі з підвищеним ВОТ показники, отримані з використанням обох тонометрів, залежать від ЦТР, причому знижуються при її зростанні.

У другій групі при нормальному рівні ВОТ спостерігається така ж структура зв'язків, як і у першій групі, тобто ЦТР не впливає на показники, отримані за допомогою пневмотонометру, а корелює з показником, отриманим за допомогою тонометра Гольдмана. У цій групі показники ВОТ також корелюють, але значення коефіцієнту кореляції значно нижчі, ніж у першій групі та у другій групі при підвищеному ВОТ та становить лише 0,3 ($p < 0,05$). У другій групі при підвищеному рівні ВОТ зв'язків між ЦТР та ВОТ не виявлено. Також, як і при нормальному ВОТ, у цій групі має місце зворотний зв'язок між віком та ЦТР.

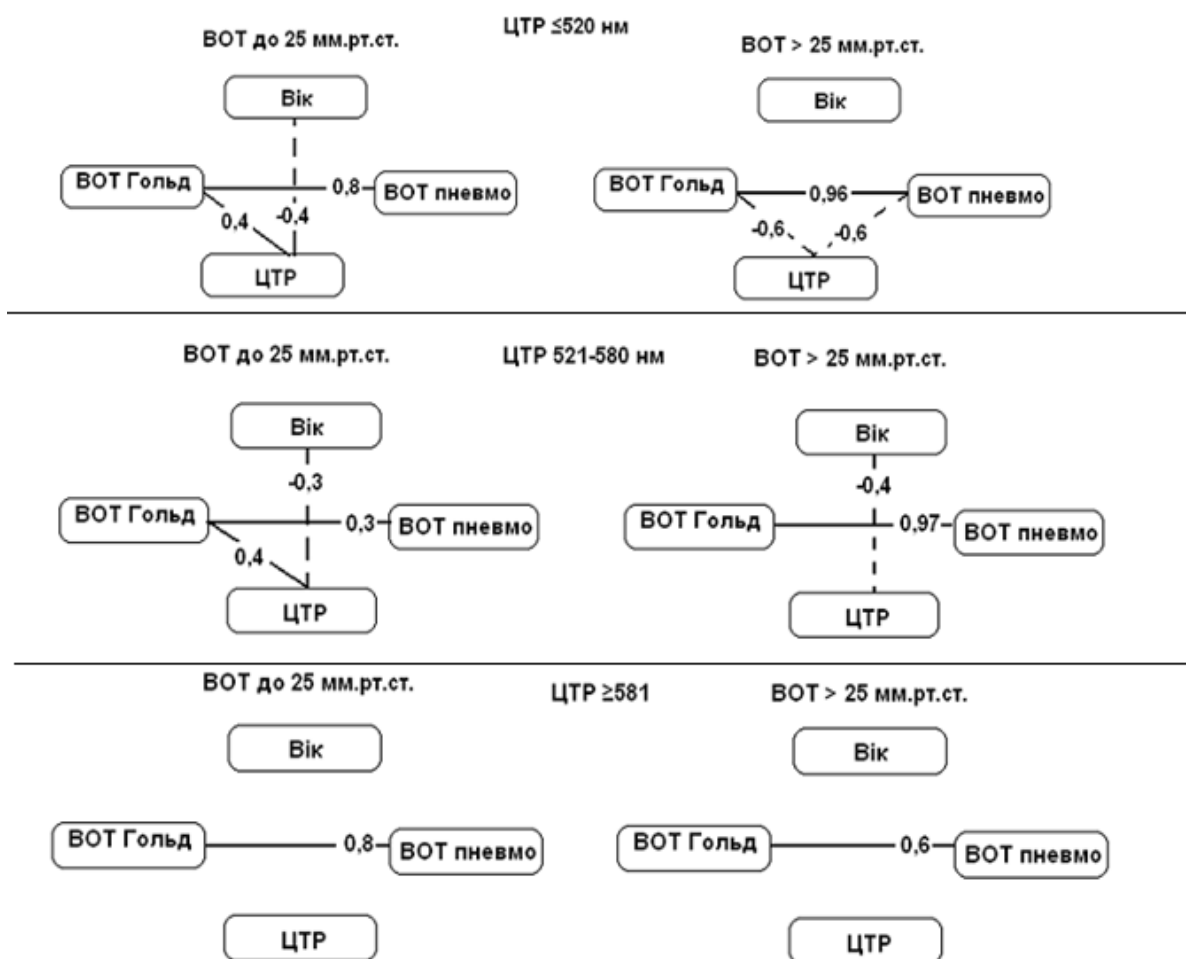


Рис.1. Кореляційні плеяди показників хворих на глаукому при різних значеннях ЦТР.

У третій групі при обох рівнях БОТ достовірних зв'язків між ЦТР, віком та показниками тонометрів не виявлено. Найвні лише зв'язки між показниками БОТ. Таким чином, достовірні зв'язки між ЦТР та БОТ виявлені у першій групі при різних рівнях БОТ та у другій групі при нормальному БОТ.

Оскільки досліджувані показники мало корелюють між собою для визначення їх взаємозв'язків було використано факторний аналіз (метод головних компонент) та побудовано факторні моделі. На рис.2 наведено факторну модель показників першої групи.

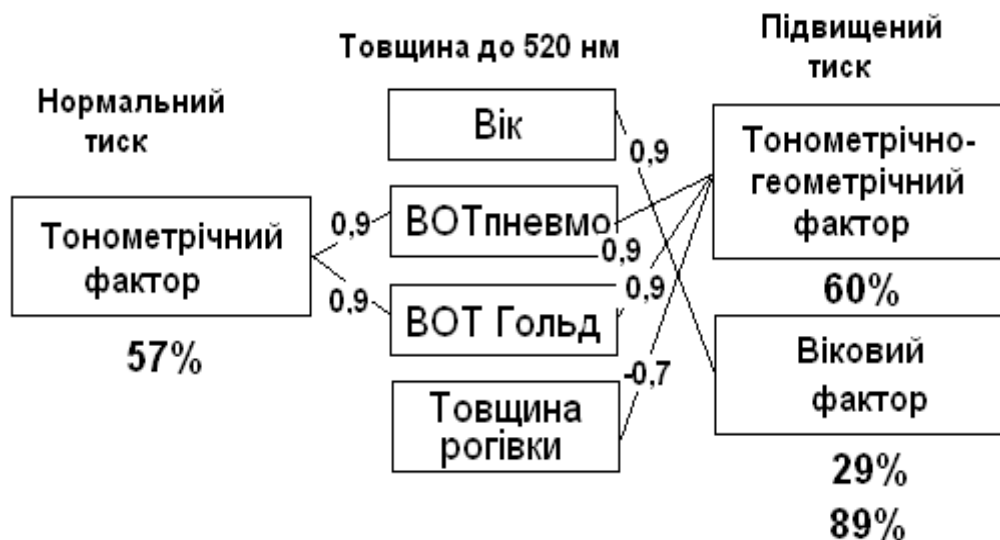


Рис.2. Факторна модель показників хворих першої групи.

При нормальному ВОТ виявлено тільки один «тонометричний» фактор, який впливає на показники ВОТ. Цей фактор пояснює 57% загальної дисперсії, що вказує на наявність значної випадкової складової. При підвищеному ВОТ в структурі наявні два фактори. Перший фактор робить значний вклад у загальну дисперсію (60%), впливає на показники ВОТ та ЦТР, причому ВОТ зростають на тлі зниження ЦТР. Тобто при підвищенні ВОТ в очах з тонкою рогівкою відбувається зі зменшенням її товщини, що відповідає даним літератури [13-16]. Другий фактор – «віковий» вносить 29% в загальну дисперсію, загалом обидві фактори описують 89% загальної дисперсії, що вказує на незначну випадкову складову та оптимальний вибір показників для описання досліджуваної системи.

При середніх значеннях ЦТР факторна модель має іншу конфігурацію (рис.3). При обох рівнях

ВОТ виявлена однакова структура зв'язків між показниками. Відмінності полягають лише у внеску першого фактора у загальну дисперсію. В обох структурах перший фактор – «тонометричний», другий – «віково-геометричний». Перший фактор впливає лише на ВОТ, при нормальному тиску його внесок у загальну дисперсію становить 34% та практично не відрізняється від вкладу другого фактора (33%). Сумарний внесок цих факторів у загальну дисперсію – 67%, тобто існує значна випадкова складова. При підвищеному ВОТ внесок першого фактору більший, ніж у попередньому випадку, та становить 50%. Загальний внесок обох факторів становить 85%, що вказує на значно менший внесок випадкової складової. Особливістю факторної моделі для середньої ЦТР є те, що ВОТ не пов'язаний з ЦТР, на яку впливає лише вік хворих. Збільшення віку супроводжується зменшенням товщини рогівки.

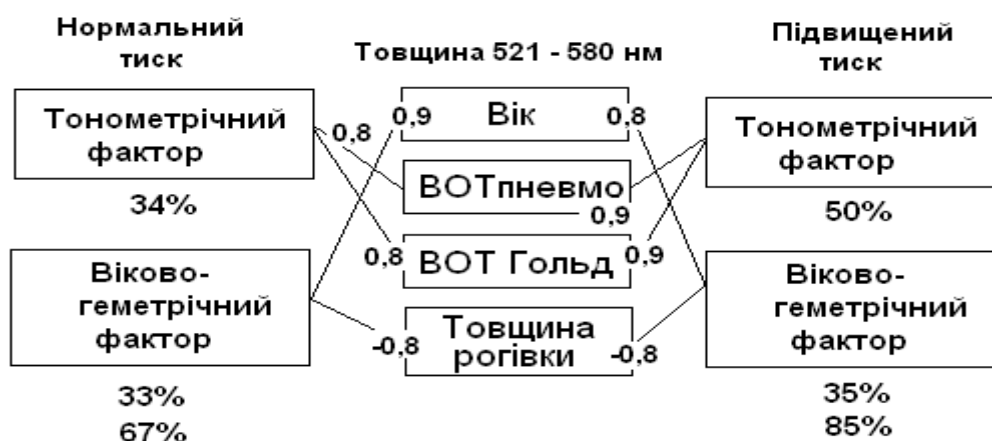


Рис.3. Факторна модель показників хворих другої групи.

На рис.4 наведено факторну модель показників хворих, які мали «товсту» рогівку. При ЦТР більше 581 нм та нормальному рівні ВОТ тиск та товщина рогівки не входять в один фактор та не мають зв'язків між собою. При підвищеному тиску у структурі наявні два фактори, перший фактор впливає на ВОТ та товщину рогівки, причому при таких значеннях ЦТР тиск зростає разом з ЦТР. Вік та ЦТР не пов'язані. Загальна структура зв'язків при «товс-

тій» та «тонкій» рогівці при підвищеному ВОТ однакова (рис.2), хоча при «тонкій» рогівці вклад факторів у загальну дисперсію більший. Відмінність між першим фактором у структурах (рис.2 та рис.4) полягає у тому, що при «тонкій» рогівці ВОТ збільшується зі зменшенням ЦТР, а при «товстій» - зі збільшенням ЦТР. Цей феномен призводить, за даними літератури, до завищення рівня ВОТ при його вимірі на «товстих» рогівках, та до заниження – при «тонких» [16].

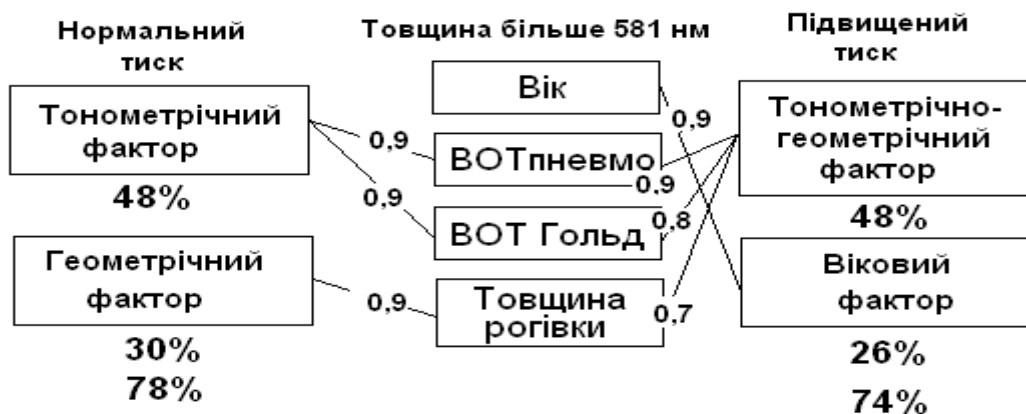


Рис.4. Факторна модель показників хворих третьої групи.

Висновки та перспективи подальших досліджень. При тонкій рогівці та ВОТ менше 25 мм.рт.ст. підвищення ЦТР призводить до збільшення ВОТ, що підтверджується наявністю значимого коефіцієнта кореляції ($r=0,4$; $p<0,05$). При підвищеному ВОТ (понад 25 мм.рт.ст.) зменшення ЦТР призводить до підвищення ВОТ ($r=-0,6$; $p<0,05$). Таким чином, при нормальному та підвищеному ВОТ при тонкій рогівці вплив ЦТР на нього відрізняється.

При нормальному ВОТ та середній товщині рогівки підвищення ЦТР також призводить до збільшення ВОТ, що підтверджується наявністю значимого коефіцієнта кореляції ($r=0,4$; $p<0,05$), а при підвищеному ВОТ значима кореляція між цими показниками не виявлена. ЦТР корелює лише з віком хворих та при підвищенні віка зменшується. Аналогічна ситуація в цій групі спостерігається і при підвищеному ВОТ, про що свідчить конфігурація факторної моделі, хоча значимого коефіцієнта кореляції між показниками ЦТР та ВОТ у цій підгрупі не виявлено.

При товстій рогівці при нормальному ВОТ значимої кореляції між ВОТ та ЦТР не виявлено. В факторній моделі показники ВОТ та ЦТР входять у один фактор та під його дією змінюються односпрямовано.

Проведені дослідження дозволили встановити, що вплив ЦТР на рівень ВОТ залежить від діапазону, у якому знаходиться ЦТР. Отримані дані вказують, що потрібні поглиблені дослідження конфігурації зв'язків між ЦТР та ВОТ у кожному з діапазонів товщини рогівки.

Перспективою подальших досліджень є виявлення зв'язків між ВОТ, ЦТР та параметрами інтерференційних картин, які спостерігаються на рогівці живого ока при дослідженні у поляризованому світлі.

Література

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121:2081-90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
2. Leske M. C. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2009. Vol. 20, N 2. P. 73–78.
3. Howard D. L., Kim M. M., Hartnett M. E. Predicting glaucoma diagnosis in an elderly sample: revisiting the established populations for epidemiologic studies of the elderly. *J Natl Med Assoc.* 2011. Vol. 103. P. 332–341.
4. Day A.C., Baio G., Gazzard G. The prevalence of primary angle close glaucoma in European derived

population: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2012. Vol. 96. P. 1162–1167.

5. Ravi Thomas. Glaucoma a in developing countries. *Indian J Ophthalmol.* – 2012. Vol. 60. 5. P. 446–450.

6. Рыков С.А., Витовская О.П., Степанюк Г.И. Заболеваемость, распространенность офтальмопатологии и инвалидность вследствие нее в Украине. *Новости глаукомы.* 2009. № 1. 34–35.

7. Повч З.В. Сучасні регіональні особливості та динаміка захворюваності на глаукому дорослого населення України, її гендерні аспекти. *Здоров'я суспільства.* 2014.1. 2. С. 36–40.

8. Повч З. В. Підходи до удосконалення профілактики глаукоми з урахуванням регіональних особливостей її поширеності серед різних вікових груп населення України. *Здоров'я суспільства.* 2014. 1-2. С. 79.

9. Рыков С. О. Медведовська Н.В., Троянов Д.П. Сучасний стан та динаміка поширеності глаукоми серед дорослого населення України. *Україна. Здоров'я нації.* 2012. 2-3. С. 119–121.

10. Диагностика и лечение глаукомы. Дополнение к лекциям / [Рыков С. А., Шаргородская И. В., Бакбардина И. И., Симчук И. В. и др.]; под ред. С. О. Рыкова. – [2-е изд]. К. : ТОВ «Фирма «АСАВА», 2014. 72с.

11. Kaplin I.V., Kochina M.L., Demin Y.A., Firsov A.G. The conception of telemedicine system for express estimation of intraocular pressure's level. *Cybernetics and Computer Engineering.* 2018. № 1 (191). P.76-94.

12. Brandt J. D., Gordon M.O., Beiser J. A. The Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) Group. Adjusting Intraocular Pressure for Central Corneal Thickness Does Not Improve Prediction Models for Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmol.* 2012. Vol. 119(3). P. 437–442.

13. Егоров Е. А., Васина М.В. Влияние толщины роговицы на уровень внутриглазного давления среди различных групп пациентов. *Клин. Офтальмология.* 2006. № 1. С. 16–19

14. Еремина М. В., Еричев В.П., Якубова Л.В. Влияние центральной толщины роговицы на уровень внутриглазного давления в норме и при глаукоме (обзор). *Глаукома.* 2006. № 4. С. 78–83.

15. Алексеев В. Н., Литвин И.Б. Влияние толщины роговицы на уровень внутриглазного давления и прогноз при первичной открытоугольной глаукоме. *Клин. офтальмол.* 2008. № 4. С. 130–132

16. Аветисов С.Э., Петров С.Ю., Бубнова И.А. Влияние центральной толщины роговицы на результаты тонометрии (обзор литературы). *Вестн. офтальмол.* 2008. № 5. С. 3–7.

Кацова Галина Борисовна*Канд. мед. наук, доцент**Оренбургского государственного медицинского университета***Сергеев Иван Николаевич***Ассистент кафедры сестринского дела**Оренбургского государственного медицинского университета***Каменева Вера Алексеевна***Ассистент кафедры сестринского дела**Оренбургского государственного медицинского университета*

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ

Katsova Galina*Cand. honey. Sci., Associate Professor**Orenburg State Medical University***Sergeev Ivan Nikolaevich***Assistant of the Department of Nursing**Orenburg State Medical University***Kameneva Vera Alekseevna***Assistant of the Department of Nursing**Orenburg State Medical University*

THE WAYS OF PERFECTING OF DELIVERY OF HEALTH CARE NEWBORN

Аннотация. В данной работе проводится анализ рождаемости, заболеваемости и смертности новорожденных детей, изучение состояния неонатологической службы в городе Оренбурге. Предлагаются пути совершенствования помощи новорожденным.

Abstract. In given work analysis of birth-rate, morbidity and death rate of newborn children, condition studying neonatal service in the city Orenburg is led. The ways of perfecting of aid newborn are offered.

Ключевые слова: новорожденные, заболеваемость, смертность.

Keywords: newborn, morbidity, death rate.

Сохранение жизни и здоровья детей всегда были и остаются приоритетной задачей для любого цивилизованного государства, так как определяют уровень его социального, экономического и гуманитарного развития. Каждая историческая эпоха с характерными для неё социально-экономическими условиями, определяющими возможности медицинской науки и технологий, а также их доступность для всего населения, диктует свои приоритеты в области охраны здоровья населения и его важной составляющей новорожденных детей [2].

Одним из важнейших демографических показателей является смертность детей в возрасте до одного года, т.е. фетоинфантильные потери. Фетоинфантильные потери являются тонким социальным и культурным индикатором состояния общества. Поэтому проблема сохранения каждого появившегося на свет ребенка имеет большое государственное значение, а значит, наиболее важной становится задача снижения перинатальной и младенческой смертности [1].

Целью данной работы явилось проведение комплексного исследования состояния неонатологической службы г. Оренбурга и разработка комплекса мероприятий по ее совершенствованию.

В работе использовались данные официальной статистической отчетности, материалы Медицинского информационно-аналитического центра Министерства Здравоохранения Оренбургской области, данные Территориального органа Федеральной

службы государственной статистики по Оренбургской области.

Проведена реструктуризация учреждений родовспоможения. Все учреждения родовспоможения в Оренбургской области разделены на три группы оказания медицинской помощи. В учреждениях здравоохранения 1 группы (характеристика групп акушерских стационаров обозначена в подпрограмме «Охрана здоровья матери и ребенка») принято 16%, в учреждениях 2 группы – 54%, в учреждениях 3 группы - 30 % всех родов.

Анализ данных показывает, что маршрутизация рожениц и новорожденных в целом хорошо организована. Функционирует РКЦ областного перинатального центра. В его составе действует акушерский дистанционный консультативный центр, который осуществляет мониторинг ведения беременных из групп риска.

Одновременно с реструктуризацией сети учреждений, изменилась структура коечного фонда. Число акушерских коек уменьшилось за последние 5 лет по России на 2,8%. В Оренбургской области этот показатель уменьшился на 14%. Число коек для беременных и рожениц по Оренбургской области сократилось на 15%, тогда как по России на 5,6%.

Анализ темпа убыли числа круглосуточных коек для недоношенных и новорожденных на 10 000 детей до 1 года свидетельствует, что в Оренбурге этот показатель стабилен.

В ходе работы был проведен анализ уровня квалификации врачей-неонатологов, который показал, что каждый четвертый неонатолог в области имеет высшую категорию (25%). Первую категорию имеют 34% неонатологов, вторую - 4,5%, 36,6% врачебной категории не имеют. Число штатных должностей по Оренбургской области составляет 107,25. Число занятых должностей - 103,00. Таким образом укомплектованность неонатологами по Оренбургской области составляет 96,0 %.

В структуре заболеваемости первое место занимают болезни перинатального периода, второе место - внутриутробная гипоксия и асфиксия плода, третье место - неонатальная желтуха, четвертое место - родовая травма, пятое место - врожденные аномалии.

Заболеваемость новорожденных по всем группам заболеваний в изучаемый период существенно снизилась, что свидетельствует об эффективности проводимых мероприятий по улучшению медицинской помощи новорожденным в Оренбургской области.

Показатель младенческой смертности в Оренбургской области в 2012 году незначительно увеличился, что было связано в первую очередь с переходом на новые критерии регистрации новорожденных детей.

Перинатальная смертность имеет устойчивую тенденцию к снижению.

Низкие показатели младенческой смертности, неонатальной и ранней неонатальной смертности характерны для тех территорий, где организована и эффективно работает система оказания неотложной помощи новорожденным на всех этапах.

Служба родовспоможения организована по трехуровневой системе оказания медицинской помощи. Ее дальнейшее совершенствование должно протекать на основе развития сети перинатальных центров и маршрутизации беременных. Оптимизирована структуры коечного фонда акушерских стационаров будет и в дальнейшем проводиться в зависимости от интенсивности занятости койки.

Важную роль в улучшении неонатальной помощи играет дополнение его койками сестринского

ухода за беременными, организацией дневных стационаров.

Для беременных женщин, оказавшихся в трудной жизненной ситуации, открыто 13 центров медико-социальной поддержки при межмуниципальных центрах, в штате которых работают психологи, компетентные в вопросах общения с женщинами, намеревающимися отказаться от ребенка.

Снижению показателя младенческой смертности способствует увеличение числа отделений второго этапа выхаживания новорожденных, имеющих реанимационное отделение или реанимационные койки, а также открытие коек неонатальной хирургии.

Положительно влияет на качество неонатальной помощи дальнейшее развитие пренатальной диагностики нарушений развития плода.

Немаловажную роль в развитии экстренной и консультативной помощи играет организация выездных анестезиолого-реанимационных, акушерских и неонатологических бригад.

Критерием качества медицинской помощи в акушерском стационаре должны быть исходы лечения детей с перинатальной патологией.

Выводы.

1. В целях повышения эффективности и качества акушерской и неонатологической помощи необходимо последовательное укрепление амбулаторно-поликлинических учреждений, развитие перинатальных центров, сети дневных стационаров, стационар замещающих форм.

2. Конкретные направления работы следует определять исходя из структуры причин смерти.

Список литературы:

1. Баранов А.А.. Смертность детского населения в России (тенденции, причины и пути снижения): монография / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий. – М.: Изд-во Союза педиатров России, 2009. – 387 с.
2. Мухаметский Р.Ф. Оптимизация этапа межгоспитальной транспортировки недоношенных новорожденных в критическом состоянии: автореф. дис. канд. мед. наук / Р.Ф. Мухаметский. – Екатеринбург, 2009. – 25с.

Klenovska Svitlana Volodymyrivna,
Odesa National Medical University
Schnaider Stanislav Arkadiyovych
State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine»

ESTIMATION OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH CANDIDIASIS STOMATITIS ON THE BACKGROUND OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

Кленовська Світлана Володимирівна,
Одеський національний медичний університет
Шнайдер Станіслав Аркадійович,
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
Національної академії медичних наук України»

ОЦІНКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З КАНДИДОЗНИМ СТОМАТИТОМ НА ФОНІ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

Summary. The results of the study of blood' immunological parameters in patients with mucosal candidiasis of the oral cavity, associated with violations of carbohydrate metabolism, are presented in this work. It is established that the chronic course of candidiasis of the mucous membrane of the oral cavity is characterized by the slowed-down type hypersensitivity response, which requires an assessment of the immune status of patients with candidiasis stomatitis and determination of the degree of immune disorders. It has been proved that in formation of adequate anti-candidiasis immunity the main role is assigned to the T-cell line of the immune system that regulates phagocytosis, lysis of bacteria by macrophages and the formation of anti-candidiasis immunity, which is directly and indirectly reflected in the course of candidiasis stomatitis.

Keywords: candidiasis, oral mucosa, carbohydrate metabolism disorder, immune homeostasis, diagnosis.

Резюме. У роботі наведені результати дослідження імунологічних показників крові у пацієнтів з кандидозом слизової оболонки ротової порожнини, асоційованого з порушеннями вуглеводного обміну. Встановлено, що для хронічного перебігу кандидозу слизової оболонки порожнини рота характерна реакція гіперчутливості сповільненого типу, що вимагає оцінки імунного статусу пацієнтів, хворих на кандидозний стоматит і визначення ступеня імунних порушень. Доведено, що у формуванні адекватного протикандидозного імунітету головна роль відводиться Т-клітинній ланці імунної системи, яка здійснює регуляцію фагоцитозу, лізис бактерій макрофагами і формування протикандидозного імунітету, що безпосередньо та опосередковано відображається на перебігу кандидозного стоматиту.

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

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) належить до значущих медико-соціальних проблем і визнаний пріоритетом для національної системи охорони здоров'я України. Проблема вийшла за межі медичної і набула соціально - медичного значення [1, 5, 7]. Тенденцію до зростання частоти випадків агресивного перебігу кандидозу і загострення запально-деструктивних змін в тканинах пародонта можна розглядати в контексті системних метаболічних та імунних порушень, які розвиваються при поєднаній ендокринній патології [4, 6, 8]. Оскільки в умовах

гіперглікемії гриби активно використовують глюкозу для метаболізму і активного розмноження, особи, які мають порушення вуглеводного обміну складають групу високого ризику щодо мікотичних уражень слизової оболонки порожнини рота (СОПР) [2, 3, 5]. Профілактика кандидозу у даного контингенту осіб вимагає якісної діагностики, раннього виявлення хворих осіб з початковими порушеннями вуглеводного обміну та порушеною толерантністю до глюкози [5, 8].

Мета. Провести порівняльну характеристику змін імунного гомеостазу при кандидозному стоматиті у пацієнтів, хворих на цукровий діабет та з порушеннями вуглеводного обміну.

Матеріали і методи. Нами обстежено 50 пацієнтів із кандидозом СОПР, асоційованого з порушеннями вуглеводного обміну (основна група), 40 пацієнтів з компенсованим цукровим діабетом (ЦД) (група порівняння). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб віком від 23 до 38 років. 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.

Цільну кров досліджували на гематологічному аналізаторі «Celtak-11» фірми «Ваг» (Австрія). Фагоцитарну активність нейтрофілів крові досліджували у фагоцитарній реакції за визначенням фагоцитарного числа та фагоцитарної активності у відсотках фагоцитуючих клітин у три етапи. Ос-

новні субпопуляції Т-лімфоцитів визначали у реакції непрямой поверхневої імунофлуоресценції з моноклональними антитілами (фірми «Сорбент-ЛТД», Москва).

Результати дослідження та їх обговорення. Функціональний стан імунної системи оцінювали шляхом підрахунку кількості відповідних популяцій та субпопуляцій клітин імунної системи, виявленням рецепторного апарату клітин і визначенням різноманітних медіаторів, що продукують вказані клітини. Розширена лейкограма клінічного аналізу крові з визначенням субпопуляцій лімфоцитів і молекул, які ними продукуються, є досить чутливою для виявлення та оцінки перебігу кандидозу СОПР та інших інфекційних ускладнень, що виникають на тлі імуносупресії.

Результати дослідження показників лейкограми (абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин) клінічного аналізу крові пацієнтів, хворих на кандидоз СОПР показали, що показники відносної та абсолютної кількості клітин імунограми у пацієнтів, хворих на ЦД (контрольна група) знаходилися у межах, характерних для здорових людей. Суттєво знижувався відносний вміст лімфоцитів ($p > 0,05$) і зростала відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів лейкоцитів на 16,8 % ($p < 0,05$).

Результати аналізу гематологічних індексів (коефіцієнтів) показали приховані зміни імунологічних показників: нейтрофільно-лейкоцитарний

коефіцієнт зростав у пацієнтів основної групи на 35,2 % ($p < 0,05$), індекс нейтрофільного зсуву знижувався на 30,5 % ($p < 0,05$), що може бути одним із чинників підвищеної чутливості СОПР до кандидозного інфікування, що підтверджується лейкоцитарним індексом інтоксикації (ЛІІ), показники якого засвідчують про середній ступінь інтоксикації (вищий на 30,5%), а також пониження чутливості імунної системи до антигенів (алергенів) – зниження індексу алергізації на 34,7 %. Зміни імунологічних індексів підтверджені індексами неспецифічної та імунної резистентності, які чітко віддзеркалюють негативні зміни показників лейкограми. Неспецифічна резистентність знижена на 34,8 %, а імунна – на 35,3 %.

У порівнянні з пацієнтами, хворими на ЦД встановлено зростання кількості лейкоцитів на 18,2 % ($p < 0,05$), а порівняно із пацієнтами контрольної групи абсолютна кількість лейкоцитів мала тенденцію до зниження на 5,8 % ($p > 0,05$).

Визначення відносної кількості нейтрофілів показало зростання відносної кількості нейтрофілів лейкоцитів на 19,5 %, порівняно з контрольною групою, а з хворими на ЦД – на 10,1%, що зумовлено збільшенням відносної кількості сегментоядерних лейкоцитів на 16,3 % у порівнянні з пацієнтами, хворими на ЦД і на 7,6 % – у порівнянні з групою контролю.

Таблиця 1

Показники лейкограм клінічного аналізу крові пацієнтів, хворих на кандидоз слизової оболонки порожнини рота на фоні гіперглікемії

Показники	Одиниці виміру	Основна група (n=50)		Група порівняння (n=40)		Контрольна група (n=30) (M±m)
		Пацієнти, хворі на кандидоз СОПР (M±m)	ССІП	Пацієнти, хворі на ЦД (M±m)	СІП	
Лейкоцити	г/л	7,86±0,34*	I	7,18±0,36	I	6,65±0,25
Нейтрофільні лейкоцити:	%	73,90±2,27*	I	67,10±2,52**	I	61,86±2,31
– Сегментоядерні	%	69,52±2,31*	I	64,60±2,73	I	59,80±1,47
– Паличкоядерні	%	4,38±0,19*	II	2,40±0,14**	I	2,06±0,18
Співвідношення молодих форм нейтрофілів	од.	0,06±0,02*	II	0,04±0,01**	I	0,03±0,01
Еозинофіли	%	2,11±0,13*	II	0,80±0,20	I	1,02±0,17
Лімфоцити	%	19,70±1,85*	II	24,30±2,54	I	30,20±1,07
	г/л	1,44±0,21*	I	2,10±0,23	I	1,98±0,14
Моноцити	%	7,02±0,26*	III	3,50±0,40	I	3,22±0,38
Нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт	од.	3,75±0,14*	II	2,76±0,11**	II	2,04±0,11
Індекс нейтрофільного зсуву	%	34,64±1,72*	I	41,33±1,91**	I	53,95±2,17
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	од.	2,56±0,09*	I	2,35±0,07**	I	1,80±0,05
Індекс неспецифічної резистентності	од.	26,66±1,21*	II	36,21±1,73**	I	48,82±2,18
Індекс алергізації	од.	0,50±0,04	I	0,46±0,04**	II	0,62±0,07
Індекс імунної реактивності	%	3,11±0,07*	II	7,17±0,12**	II	9,70±0,17
ШОЕ	мм/год	17,30±2,03*	II	7,20±0,12**	I	6,40±0,13

Примітка: СІП – ступінь імунних порушень.

Аналогічно – паличкоядерних – у 2,13 рази і на 82,5 % у порівнянні з контрольною групою пацієнтів. Характерним є зростання відносної кількості еозинофілів у 2,07 та у 2,64 рази відповідно у групах порівняння, а також моноцитів – у 2,18 та у 2,01 рази, відповідно.

Показники відносної та абсолютної кількості лімфоцитів знизилися відповідно до II ступеня імунних порушень. Відносна кількість загального пулу лімфоцитів знижена на 53,3%, а абсолютна їх кількість – лише на 37,5%. Вище зазначене засвідчує відсутні зміни абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин у хворих на кандидоз СОПР на фоні ПВО, у порівнянні з такими показниками у здорових резидентів.

Аналітичні імунологічні показники у пацієнтів на фоні ПВО демонструють не тільки ступінь імунних порушень, а також глибокі кількісні зміни та дисфункцію у системі імунокомпетентних клітин. При тому у пацієнтів з кандидозом СОПР на фоні ПВО нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт зростає на 83,8 %, що засвідчує активність запального процесу і супроводжується відповідним зменшенням лімфоцитів. Індекс нейтрофільного зсуву знижувався на 55,7%, що підтверджено надмірним зростанням молодих форм нейтрофілів лейкоцитів. Другий ступінь тяжкості інтоксикації у даного контингенту пацієнтів підтверджений зростанням на 42,2%. Клінічний перебіг кандидозу СОПР на фоні ПВО відбувається на тлі пониженої неспецифічної резистентності організму пацієнтів на 83,8 %, а імунної резистентності – у 3,12 рази.

За компенсованого ЦД у пацієнтів формується тенденція до зростання абсолютної кількості лейкоцитів (на 7,9%, $p>0,05$) за рахунок збільшення відносної кількості нейтрофілів (на 8,3%, $p<0,05$). При цьому суттєво збільшувалася відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів та моноцитів ($p<0,001$).

Перебіг кандидозу СОПР супроводжувалося зменшенням на 35,8% відносної кількості лімфоцитів, при цьому абсолютна їх кількість практично

не змінювалася ($p>0,05$). Аналіз показників імунокомпетентних клітин у периферійній крові пацієнтів (імунологічний індекс, коефіцієнти) показав суттєві зміни ($p<0,05$). У пацієнтів з компенсованим ЦД також встановлені I і II ступені імунних порушень і не виявлено III ступінь. У пацієнтів з ЦД відбуваються незначні зміни абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин. Однак пригнічення функції основних клітин, що забезпечують захисні функції організму, призводить до підвищеної чутливості до збудників інфекційних захворювань.

У пацієнтів основної групи мала місце тенденція ($p>0,05$) до збільшення абсолютної кількості лейкоцитів на 9,4%, відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів на 7,6 %, загальної відносної кількості лімфоцитів на 23,3 %, що сприяло підвищенню загального пулу нейтрофілів лейкоцитів на 10,1 %, а паличкоядерних – на 82,5 %, еозинофілів – у 2,64 рази, моноцитів – у 2 рази та зменшенню лімфоцитів: абсолютної кількості – на 45,8 % і відносної – на 23,3 %. Імунологічні коефіцієнти підтвердили наявність бактеріальної інфекції (нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт), а також тенденцію до зростання лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) та зниження індексу нейтрофільного зсуву (табл.2). У пацієнтів основної групи встановлені суттєві (переважно III ступінь імунних порушень) зміни показників неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту. Наявність кандидозу призводить до значних порушень чинників та механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту. У пацієнтів знижена фагоцитарна активність поліморфноядерних лейкоцитів на 16,4 %, при зростанні їх бактерицидної активності на 57,9 %, але потенційна здатність до бактерицидної активності фагоцитувальних клітин у цих пацієнтів знижується на 40,0 %, що призводить до незавершеності фагоцитозу.

Це підтверджує показник фагоцитарного резерву (зниження у 3,42 рази), а зростання імунологічного коефіцієнту на 85,9% засвідчує про наявність інфекційного процесу.

Таблиця 2

Показники неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту груп дослідження

Показники	Одиниці виміру	Основна група (n=50)		Група порівняння (n=40)		Контрольна група (n=30) (M±m)
		Пацієнти з ПВО (M±m)	СІП	Пацієнти з ЦД (M±m)	СІП	
0-лімфоцити	%	16,88±0,87	I	15,30±1,51	I	15,85±1,13
Лейкоцитарно-нульовий індекс	од.	0,47±0,11	I	0,47±0,13	I	0,42±0,13
Фагоцитарний індекс		39,60±1,29*	I	44,30±1,17	I	46,12±1,21
НСТ-тест спонтанний	%	17,30±1,03*	III	12,50±0,92	I	10,30±1,02
НСТ-тест стимульований	%	34,10±1,70*	II	44,20±2,75	I	47,75±2,53
Індекс стимуляції фагоцитозу	%	1,97±0,02*	III	3,45±0,04	I	4,64±0,06
Імунологічний коефіцієнт	%	26,78±1,02*	III	16,91±0,82	I	14,40±0,89
Показник фагоцитарного резерву	од.	1,06±0,32*	III	2,53±0,46	II	3,63±0,32
Вміст катіонних білків	од.	2,62±0,07	I	2,86±0,04	I	2,42±0,05

Примітка: СІП – ступінь імунних порушень

Порушення вуглеводного обміну у пацієнтів супроводжується порушенням показників неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту, що проявляється зниженням активності фагоцитозу, потенційної здатності до бактерицидної активності фагоцитувальних клітин, індексу стимуляції фагоцитозу та показника фагоцитарного резерву. При цьому відносна кількість 0-лімфоцитів (кілінгова функція 0-лімфоцитів), їх аналітичний індекс та вміст катіонних білків не змінюються.

Вивчення показників клітинної ланки системного імунітету (табл. 3) у пацієнтів з компенсованим ЦД І ступінь імунних порушень характеризувався не істотними змінами. Показники клітинної ланки системного імунітету знаходилися у межах контролю. У пацієнтів основної групи встановлена тенденція до зниження відносної кількості загальних Т-лімфоцитів (CD^{3+} клітин) на 10,7% ($P<0,05$), проліферативної здатності на неспецифічний стимулятор (ФГА) на 16,5% ($P<0,05$) та CD^{4+} лімфоцитів на 33,4 %. При цьому зростала відносна кількість CD^{8+} лімфоцитів на 19,2 %, проліферативна

здатність Т-лімфоцитів на ППД у 3,19 рази, лейко-Т-клітинний індекс – на 33,3%, що підтверджує дефіцит загального пулу Т-лімфоцитів та імунологічний коефіцієнт – на 17,4 %.

Вище перелічені зміни засвідчують формування у пацієнтів з ПВО, набутого імунодефіцитного стану за клітинним типом, підтвердженням чого є зниження на 62,6% імунорегуляторного індексу, що призводить до порушень процесів розпізнавання і саморегуляції у системі імунітету. Таким чином, кандидоз СОПР у пацієнтів з ПВО перебігає на тлі імуносупресії не тільки у неспецифічній ефекторній системі протиінфекційного захисту, а й в адаптивному імунітеті – клітинній ланці системи імунітету. За ЦД зменшується на 17,0% відносна кількість В-лімфоцитів (CD^{20+} клітин), що підтверджується тенденцією до зростання лейкоцитарно-В-клітинного індексу та знижується концентрація сироваткового імуноглобуліну А (IgA) на 6,4% (табл. 4).

Таблиця 3

Показники клітинної ланки системного імунітету у пацієнтів, хворих на кандидоз на фоні ПВО

Показники	Одиниці виміру	Основна група (n=50)		Порівняльна група (n=40)		Контрольна група (n=30) (M±m)
		Пацієнти з ПВО (M±m)	ССІП	Пацієнти з ЦД (M±m)	ССІП	
Загальний пул Т-лімфоцитів (CD^{3+})	%	64,60±1,89*	II	73,90±2,89	II	71,51±2,23
Лейко-Т-клітинний індекс	од.	0,12±0,01		0,10±0,02		0,09±0,01
Субпопуляції Т-лімфоцитів:						
– CD^{4+}	%	37,20±1,74*	III	46,10±1,99	II	49,63±1,45
– CD^{8+}	%	27,10±1,22	I	21,80±1,17	I	22,72±1,30
ІРІ (CD^{4+}/CD^{8+})	од.	1,34±0,05*	II	2,10±0,08	II	2,28±0,12
РБТЛ:						
– з ФГА	%	54,50±1,66*	I	64,40±1,52	II	63,51±1,48
– з ППД	%	4,08±0,25	III	1,32±0,16	I	1,28±0,19
Імунологічний коефіцієнт	%	26,78±1,12*	III	16,91±0,97	II	14,40±0,89

Примітка: СІП – ступінь імунних порушень.

Таблиця 4

Показники гуморальної ланки системного імунітету у обстежених груп

Показники	Одиниці виміру	Основна група (n=50)		Група порівняння (n=40)		Контрольна група (n=30) (M±m)
		Пацієнти з ПВО (M±m)	ССІП	Пацієнти з ЦД (M±m)	ССІП	
В-лімфоцити (CD^{20+})	%	18,52±1,23*	III	10,80±1,12	II	12,64±1,17
Лейко-В-клітинний індекс	од.	0,42±0,05	II	0,66±0,06**	II	0,53±0,05
Концентрація імуноглобулінів основних класів – загальна	г/л	15,44±0,37*	II	18,30±0,58	II	16,31±0,46
IgM	г/л	2,77±0,18*	III	1,80±0,25	III	1,32±0,17
IgG	г/л	10,13±0,63*	III	15,10±1,20	II	13,50±0,88
IgA	г/л	2,54±0,29*	III	1,40±0,32	II	1,49±0,34

Примітка: СІП – ступінь імунних порушень.

Концентрація імуноглобулінів М та G мала тенденцію до зростання. У даній категорії пацієнтів ступінь імунних порушень не виходив за межі першого рівня. При ПВО у пацієнтів встановлені більш суттєві порушення: I, II та III ступені імунних порушень встановлені однаково часто серед пацієнтів, відповідно по 33,3%.

У основній групі пацієнтів відносна кількість В-лімфоцитів (CD²⁰⁺ клітин) зростала на 46,5%, проте їх загальна функціональна здатність знижена на 5,6% щодо синтезу та продукції імуноглобулінів основних класів. Негативним показником є зниження на 33,2% імуноглобулінів класу G, які виконують основну захисну роль у протиінфекційному захисті і мають прогностичну значимість. Разом з тим, дещо зростає концентрація IgM (на 53,8%) та IgA (на 81,4%), що підтверджує нове поступлення антигенів.

Таким чином кандидоз СОПР перебігає на тлі порушень показників гуморальної ланки специфічного імунітету, які характеризуються зниженням функціональної здатності В-лімфоцитів, не зважаючи на компенсаторне збільшення їх відносної кількості у периферійній крові.

За даними вмісту Ig основних класів у гуморальній ланці імунної системи у основній групі пацієнтів спостерігали виражений дисбаланс, який проявлявся зниженням рівня IgG і підвищенням вмістом IgM і IgA ($p > 0,05$).

Висновки. 1. Клінічний перебіг кандидозу СОПР на фоні ПВО відбувається на тлі пониженої неспецифічної резистентності організму пацієнтів на 83,8 % та імунної резистентності – у 3,12 рази. 2. Формування у пацієнтів з ПВО, набутого імунодефіцитного стану за клітинним типом доведено зниженням на 62,6 % імунорегуляторного індексу, що призводить до порушень процесів розпізнавання і до автономної саморегуляції у системі імунітету. 3. Кандидоз СОПР перебігає на тлі порушень показників гуморальної ланки імунітету, який характеризується зниженням функціональної здатності В-лімфоцитів і компенсаторного збільшення їх відносної кількості у периферійній крові.

Література:

1. Антоненко М.Ю. Генералізований пародонтит, асоційований з цукровим діабетом при недостатній забезпеченості вітаміном Д₃: оцінка імунологічних показників / М.Ю. Антоненко, Ю.І. Комісаренко, Д.Ю.Малий, О.А.Значкова, С.В. Кленовська // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2017, Т.17, Вип.4(60), Ч. 261. – С.130-134.
2. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / [М.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко, М.Ю. Антоненко та ін.] – К.: Медицина, 2010. – 640 с.
3. Медична мікробіологія, вірусологія, імунологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / За редакцією В.П. Широбокова. – Вінниця: Нова книга – 2010. – 952 с.
4. Медведєва М.Б. Порівняльний аналіз грибів роду Candida у складі біотопів порожнини рота у хворих на цукровий діабет I типу / М.Б. Медведєва // Современная стоматология. 2014. – №3 (72). – С. 42-44.
5. Медведєва М.Б. Кандидоз порожнини рота, сучасні аспекти етіології та патогенезу / М.Б. Медведєва // Современная стоматология. – 2014. – № 5. – С. 34-36.
6. Скиба А.В. Воспалительная реакция и антиоксидантная защита слизистой полости рта крыс с сахарным диабетом 2 типа и их коррекция с помощью антигиалуронидазных препаратов / А.В. Скиба, О.А. Макаренко, Л.Н. Хромагина, В.Я. Скиба, И.В. Ходаков // Вестник стоматологии. – 2013. - №2. – С. 6-10.
7. Borges M.A. Microbiological composition associated with vitamin D receptor gene polymorphism in chronic periodontitis. / M.A. Borges, L.C. de Figueiredo, R.B. de Brito [et al.] // Braz. Oral Res. – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 203–208.
8. Pittas A.G. The role of vitamin D and calcium Pittas A.G. in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis / A.G. Pittas, J. Lau, F.B. Hu, B. Dawson-Hughes // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – № 92. – P. 2017.

**Кошавцев А.Г.,
Морозова Ю.В.,
Булыгин Д. А.,
Булыгина А.А.**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра психиатрии и наркологии*

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ У ЖЕНЩИН ПРИ ДЕПРЕССИИ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ.

Резюме. Известно, что наступление менопаузы провоцирует развитие депрессий у женщин, что может отражаться на ЭЭГ. Целью нашего исследования было выяснить особенности фона настроения и функционального состояния мозга (по данным ЭЭГ) у женщин в климактерическом возрасте.

В исследовании принимало участие 20 женщин старше 50 лет и 28 женщин группы сравнения в возрасте до 50 лет. Клинико-электроэнцефалографическое исследование свидетельствует, что при менопаузе и вероятной депрессии у женщин отмечаются два паттерна ЭЭГ, которые условно можно обозначить как умеренно заостренный и десинхронизированный. Это свидетельствует о дисбалансе влияний регуляторных систем мозга.

Ключевые слова: менопауза, ЭЭГ, депрессии.

Актуальность. Ряд авторов считают, что о менопаузе свидетельствует отсутствие 12 менструальных циклов [20, 23]. Перименопауза - это период между началом нерегулярных менструальных циклов и последним менструальным циклом. Во время перименопаузы уровни эстрогена снижаются, а уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) увеличиваются [21]. Постменопауза - это фаза, следующая за последним менструальным циклом. Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 47,5 лет [11] со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин, в РФ он колеблется от 49 до 51 года.

Большинство женщин, переносящих менопаузу, не имеют нарушений настроения, но примерно у 20% из них наблюдаются депрессии [22]. Повышенный риск депрессии отмечается во время перименопаузы с его снижением в постменопаузальные годы [13, 17].

Эмоциональные реакции и состояния достаточно четко отображаются в изменении биоэлектрической активности мозга, которая регистрируется с помощью электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [1, 2, 3, 9]. Показано, что эмоциогенная нагрузка (мысленное воспроизведение эмоциогенной ситуации) приводит к изменению ЭЭГ у индивидуумов с уравновешенными чертами темперамента в виде увеличения мощности альфа-ритма в передних отделах мозга по отношению к фоновой записи. У субъектов с эмоционально-реактивными чертами темперамента увеличение мощности альфа-ритма по отношению к фону отмечено в задних отделах мозга [5]. Авторы полагают, что эмоциональная активация формирует блокаду альфа-ритма при высокой активности средне-мозговых активирующих структур.

При депрессиях наблюдается формирование фокусов повышенной активности в отдельных областях мозга, что, по мнению авторов, приводит к рассогласованию деятельности передних и задних областей полушарий, а также к нарушению взаимодействий между глубокими структурами мозга с корковыми отделами [6, 7, 8]. Известна различная роль правого и левого полушарий мозга в патогенезе аффективных расстройств, причем в развитии отрицательных аффектов особое значение придается активации правого полушария [15, 18, 25].

Цель исследования. Выявить зависимость фона настроения и функционального состояния мозга (по данным ЭЭГ) от наличия менструальной функции.

Материалы и методы. В исследовании принимало участие 20 женщин старше 50 лет (средний

возраст $56,6 \pm 3,9$) и 28 женщин группы сравнения в возрасте до 50 лет (средний возраст $33,9 \pm 9,1$).

Регистрация ЭЭГ производилась на энцефалографе «Мицар», в экранированном помещении. Осуществлялась запись в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами от 19 отведений по международной схеме 10x20, монополярно. Для отведения использовались чашечковые электроды, крепление проводилось под специальную шапочку, на гель. В качестве референта использовался объединенный ушной электрод.

Использовалась шкала Бека для оценки депрессий [10]. У женщин основной группы отмечались следующие средние показатели шкалы: $9 \pm 4,9$ балла. У женщин группы сравнения: $5,6 \pm 3,9$ (рис. 1). При статистической обработке применялся критерий Манна-Уитни.

Проводилась экспертная оценка паттерна ЭЭГ. В систему критериев оценки включены данные литературы по клинической оценке ЭЭГ женщин.

- Физиологические ритмические компоненты.

Альфа активность (частота – 8-13 Гц, амплитуда до 100 мкВ).

- Депрессия альфа активности (снижение амплитуды альфа-активности менее 50 мкВ): умеренная (30-50 мкВ), выраженная (10-20 мкВ), грубая (менее 10 мкВ).

- Альтернация альфа активности (периодическое повышение амплитуды с разницей более 25%)

1. Легкая – (разница амплитуд от 25 до 50%).
2. Умеренная – (разница амплитуд от 50 до 75%).
3. Выраженная, повышение более чем на 100%.

- Нарушение топографического распределения альфа активности по областям коры головного мозга.

1. Сглаженность топографического распределения альфа активности (различия в амплитуде между задними и передними отделами коры менее 50% с сохранением акцента амплитуды в задних отделах коры).

2. Отсутствие зональных различий.
3. Извращение зональных различий (максимальная амплитуда в передних отделах).

Тета активность (непостоянный феномен, с акцентом в лобно-центральных отведениях, частота – 4-7 Гц, амплитуда до 50 мкВ).

- Альтернация тета активности (периодическое повышение амплитуды с разницей более 25%)

1. Легкая – (разница амплитуд от 25 до 50%).
2. Умеренная – (разница амплитуд от 50 до 75%).

3. Выраженная, повышение более чем на 100%.

- Нарушение топографического распределения тета активности по областям коры головного мозга.

1. Сглаженность топографического распределения тета активности (различия в амплитуде между задними и передними отделами коры менее 50% с сохранением акцента амплитуды в передних отделах коры).

2. Отсутствие зональных различий.

3. Извращение зональных различий (максимальная амплитуда в задних отделах).

- Патологические графоэлементы.

Пароксизмальные графоэлементы (феномены имеют определенное начало и окончание, четко выделяются из фоновой записи и превышают по амплитуде фон более чем на 50%). Наиболее часто встречаются острые волны в лобных, центральных отведениях, мультифокальные острые волны, билатерально-синхронные всплески дельта-тета волн.

1. Пароксизмальная активность в легкой степени (не более 2-3 всплесков за 1 минуту регистрации спокойного бодрствования, по амплитуде превышающих фоновую активность не более чем в 2 раза).

2. Пароксизмальная активность в умеренной степени (не более 5-6 всплесков за 1 минуту регистрации спокойного бодрствования, по амплитуде превышающих фоновую активность в 2 раза).

3. Пароксизмальная активность в выраженной степени (более 5-6 всплесков за 1 минуту регистрации спокойного бодрствования, по амплитуде превышающих фоновую активность более чем в 2 раза).

Эпилептиформные графоэлементы.

1. Активность острая-медленная волна, выраженная в легкой степени (не более 2-3 всплесков за 1 минуту регистрации спокойного бодрствования, по амплитуде превышающих фоновую активность не более чем в 2 раза).

2. Активность острая-медленная волна, выраженная в умеренной степени (не более 5-6 всплесков за 1 минуту регистрации спокойного бодрствования, по амплитуде превышающих фоновую активность в 2 раза).

3. Активность острая-медленная волна, представленная в выраженной степени (более 5-6 всплесков за 1 минуту регистрации спокойного бодрствования, по амплитуде превышающих фоновую активность более чем в 2 раза).

- Амплитудно-частотная асимметрия (различия амплитуд более 25-50%).

С учетом совокупности этих критериев мы выделили 5 типов общего паттерна ЭЭГ спокойного бодрствования у женщин.

I тип ЭЭГ

- Амплитуда альфа активности до 100 мкВ.
- Зональные различия правильные, без межполушарной асимметрии.

- Тета активность непостоянна с топическим максимумом в лобно-центральных отведениях, альтернирована в легкой степени.

- Пароксизмальная активность отсутствует или представлена единично.

- Гипервентиляция несущественно меняет ЭЭГ паттерн (заострение, дизритмия в периоде послействия до 5 с).

- Патологические графоэлементы отсутствуют.

II тип ЭЭГ

- Амплитуда альфа активности до 100 мкВ.

- Зональные различия правильные или сглажены, наличие межполушарной асимметрии.

- Тета активность непостоянна с топическим максимумом в лобно-центральных отведениях, альтернирована от легкой до умеренной степени, зональные различия сглажены.

- Пароксизмальная активность представлена в легкой или умеренной степени.

- Гипервентиляция несущественно меняет ЭЭГ паттерн (заострение, дизритмия в периоде послействия до 15 с).

- Патологические графоэлементы отсутствуют.

III тип ЭЭГ

- Амплитуда альфа активности до 150-170 мкВ.

- Зональные различия сглажены или отсутствуют, но не извращены, наличие межполушарной асимметрии.

- Тета активность постоянна, альтернирована от умеренной до выраженной степени, зональные различия отсутствуют.

- Пароксизмальная активность представлена от легкой до выраженной степени.

- Гипервентиляция меняет ЭЭГ паттерн (пароксизмальная активность представлена в легкой или умеренной степени в периоде послействия свыше 20 с).

- Патологические графоэлементы представлены в легкой степени.

IV тип ЭЭГ

- Амплитуда альфа активности до 50 мкВ.

- Зональные различия сглажены или отсутствуют, или нестойко извращены, без межполушарной асимметрии.

- Тета активность единична или отсутствует.

- Пароксизмальная активность отсутствует или представлена единично.

- Гипервентиляция несущественно меняет ЭЭГ паттерн (заострение, дизритмия в периоде послействия до 5 с).

- Патологические графоэлементы отсутствуют.

V тип ЭЭГ

- Амплитуда альфа активности до 150-170 мкВ.

- Зональные различия отсутствуют или извращены, без межполушарной асимметрии.

- Тета активность постоянна, альтернирована в выраженной степени, зональные различия отсутствуют.

- Пароксизмальная активность представлена от умеренной до выраженной степени.

- Гипервентиляция меняет ЭЭГ паттерн (пароксизмальная активность представлена в умеренной или выраженной степени в периоде последействия свыше 40 с).

- Патологические графоэлементы представлены от легкой до умеренной степени.

Результаты исследования.

Мы выяснили, что группа 50+ имеет более высокие показатели по шкале Бека. Если $U_{кр} > U_{эмп.}$, то различие определяется как существенное. С 99 % доверительной вероятностью группы отличались по результатам анкетирования. Женщины 50+ набирали в среднем больше баллов и имели более выраженные депрессивные расстройства. Особенности ЭЭГ у женщин были отнесены только к одному из четырех паттернов (пятый паттерн не выявлен ни у кого из обследованных). Оказывается, что с 95 % доверительной вероятностью группы до 50 и после 50 лет отличались по паттернам ЭЭГ (рис. 1,2,3).



рис. 1

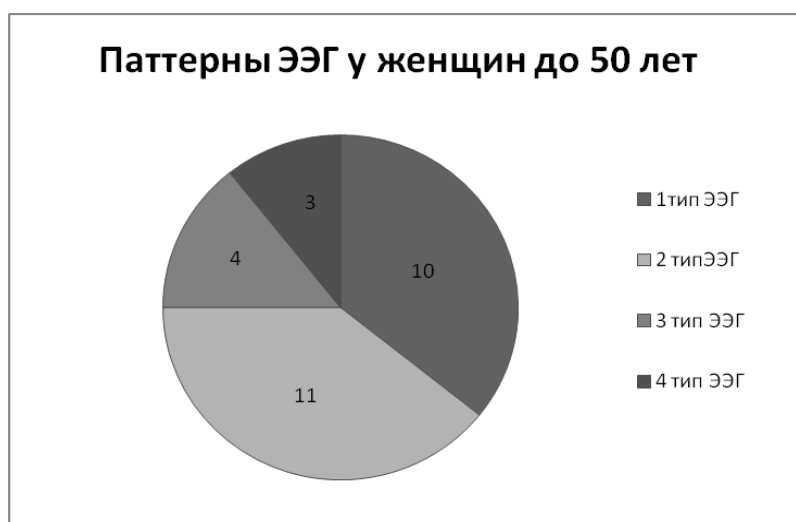


рис. 2

Паттерны ЭЭГ у женщин старше 50 лет

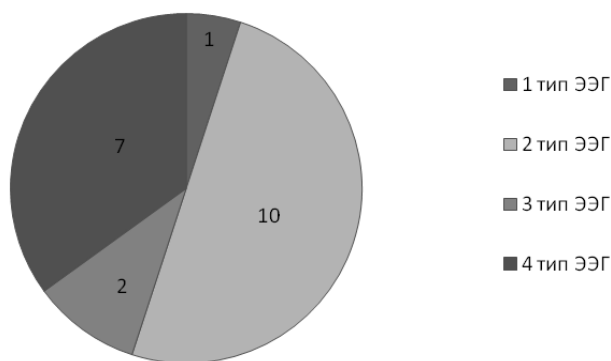


рис. 3

Обсуждение и выводы.

Таким образом, экспериментально-психологическое и электроэнцефалографическое исследование женщин после 50 лет свидетельствует о повышении показателей депрессивности по шкале Бека и изменении функционального состояния мозга, чему соответствуют два типа паттерна ЭЭГ, которые условно можно обозначить как умеренно заостренный и десинхронизированный. Десинхронизированный паттерн ЭЭГ рассматривается как следствие усиления активирующих влияний неспецифической стволовой системы или же, как результат ослабления тормозных влияний неспецифической дизэнцефальной системы. При заостренном паттерне, по-видимому, происходит ослабление активирующих влияний неспецифической стволовой системы, усиление пейсмекерной активности в корково-подкорковых образованиях (в том числе очагов пароксизмальной и эпилептиформной активности). Оба паттерна ЭЭГ при депрессиях, связанных с репродуктивным циклом у женщин, свидетельствуют о дисбалансе влияний регуляторных систем мозга.

Данный дисбаланс влияний регуляторных систем мозга по литературным данным, вероятно, вызван колебаниями и частичным снижением уровня эстрогена, что вовлекает в патогенетический процесс серотонин и норадреналин и приводит депрессивным симптомам при менопаузе у некоторых женщин [4, 24, 14].

Абсолютные уровни гонадных гормонов, по-видимому, не связаны с депрессией. Уровень эстрогена и прогестерона не отличает женщину с депрессией от женщины без депрессии [12]. Скорее, определенная группа женщин предрасположена к тому, чтобы иметь расстройства настроения, вызванные гормональными колебаниями. Эта подгруппа включает женщин с нарушениями настроения в анамнезе или предменструальными и послеродовыми симптомами.

Литература.

1. Ильюченко И.Р. Различия частотных характеристик ЭЭГ при восприятии положительных эмоций, отрицательных эмоций и нейтральных стимулов. // Журнал высшей нервной деятельности. – 1996. – Т. 46 - №3. - С. 457-468.
2. Калашникова И.Г., Сорокина Н.Д. Биоэлектрические корреляты личностной тревожности двух сильных типов высшей нервной деятельности. // Журнал высшей нервной деятельности. – 1995. – Т. 45 - №4. - С. 661-668.
3. Костюнина М.Б. Электроэнцефалограмма человека при мысленном воспроизведении эмоционально окрашенных событий. // Журнал высшей нервной деятельности. – 1998. - Т. 48 - № 2 – С. 213-220.
4. Лагно О.В., Плотникова Е.В., Шабалов Н.П. К вопросу о преждевременном адренархе у девочек (обзор литературы) // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 66–74.
5. Русалова М.Н., Калашникова И.Г. Отражение эмоциональности, как черты темперамента в электроэнцефалограмме человека. // Журнал высшей нервной деятельности. – 1995. – Т. 45 - №2. - С. 242-250.
6. Стрелец В. Б. Картирование биопотенциалов при эмоциональной и когнитивной патологии. // Журнал высшей нервной деятельности. - 1997. - Т. 47. - В. 2. - С. 226 – 242.
7. Стрелец В. Б. Меж- и внутриполушарные нарушения при некоторых видах мозговой патологии. // Журнал высшей нервной деятельности. - 1993. - Т. 43. - В. 27. - С. 262.
8. Стрелец В. Б., Иваницкий А. М., Иваницкий Г. А. Нарушение организации корковых процессов при депрессии. // Журнал высшей нервной деятельности., 1996. - Т. 46. - № 2. - С. 274.
9. Сулимов А.В. Спектральный анализ ЭЭГ при доминанте голода у человека. // Журнал высшей нервной деятельности. – 1995. - Т. 45 - № 6 – С. 1095-1100.

10. Тарабрина Н. В. Опросник депрессивности Бека (Beck A.T. Depression inventory – BDI). //Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб, 2001. - С.182.
11. Baram D. Physiology and symptoms of menopause. Steward D.E., Robinson G.E., eds. A Clinician's Guide to Menopause. Washington, DC: Health Press International; 1997. 9-28.
12. Charney D.A., Stewart D.E. Psychiatric aspects. Steward D.E., Robinson G.E., eds. A Clinician's Guide to Menopause. Washington, DC: Health Press International; 1997. 129-44.
13. Freeman E.W., Sammel M.D., Liu L., Gracia C.R., Nelson D.B., Hollander L. Hormones and Menopausal Status as Predictors of Depression in Women in Transition to Menopause. Arch. Gen. Psychiatry. Jan 2004. 61, no. 1:62-70. [Medline].
14. Halbreich U. Role of estrogen in postmenopausal depression. Neurology. 1997 May. 48(5 Suppl 7):S16-9. [Medline].
15. Henriques J. B., Davidson R. J. Left frontal hypoactivation in depression. //J. Abnorm. Psychol., 1991. - V. 100. - № 4. - P. 535.
16. Kuehner C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. //Acta. Psychiatr. Scand. – 2003. - V.108 - Pp. 163-174.
17. Maartens L.W., Knottnerus J.A., Pop V.J. Menopausal transition and increased depressive symptomatology: a community based prospective study. Maturitas. 2002 Jul 25. 42(3):195-200. [Medline].
18. Pollock V. E., Schneider L. S. Quantitative, waking EEG research on depression. //Biol. Psychiatry. - 1990. - V. 27. - № 7. - Pp. 757.
19. Rosenbaum J., Covino J. Depression and Women's Health. Available at <http://medscape.com>. Accessed on 04/21/2007.
20. Sherwin B. Menopause: myths and realities. Stotland N.L., Stewart D.E., eds. Psychological Aspects of Women's Health Care: The Interface Between Psychiatry and Obstetrics and Gynecology. 2nd ed. Arlington, Va: American Psychiatric Publishing; 2001. 241-59.
21. Soares C.N., Taylor V. Effects and Management of the Menopausal Transition in Women With Depression and Bipolar Disorder. J. Clin. Psychiatry. 2007. 68 (suppl 9):16-21. [Medline].
22. Soares CN. Perimenopause-related mood disturbance: an update on risk factors and novel treatment strategies available. Meeting Program and Abstracts. Psychopharmacology and Reproductive Transitions Symposium. American Psychiatric Association 157th Annual Meeting; May 1-6, 2004; New York, NY. Arlington, Va: American Psychiatric Publishing; 2004. 51-61.
23. Spinelli M.G. Depression and hormone therapy. Clin Obstet Gynecol. 2004 Jun. 47(2):428-36. [Medline].
24. Steiner M., Dunn E., Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. J. Affect. Disord. 2003 Mar. 74(1):67-83. [Medline].
25. Swartzburg M. Hemispheric laterality and EEG correlates of depression. // Res. Commun. Psychiat. And Behav. - 1983. - V. 8. - N 2. - P. 187.

Smirnov N.N.,
student

Kucher, I.N.

PhD in Philology, Associate Professor

Smolensk State Medical University, Foreign Languages Department

MODERN METHODS OF TREATMENT OF AUTISM IN CHILDREN

Abstract. The article deals with the description of the Autism spectrum disorder characteristics in children. The most common symptoms of delays of speech and behavioral development are focused on. Modern adequate treatment methods of autism are suggested, among them discrete-trial training (DTT) and Early Intensive Behavioral Intervention (EIBI).

Keywords: Autism spectrum disorder, delay, communication skill, behavioral intervention, risperidone, treatment.

Background. Autism spectrum disorder is a complex neurodevelopmental disorder that typically presents during toddlerhood. Public awareness about autism spectrum disorder is growing rapidly as prevalence statistics estimate that 1 in 64 children are diagnosed with autism. This means more than a 10-fold increase in prevalence since the 1980s. Fortunately, up-to-date research is at our fingertips, as the field refines its knowledge about ASD, it is imperative for early interventionists to stay informed about the most current information and best practices, as they relate to early intervention. The most common symptoms are delays in speech and language development, abnormal social

responsiveness, medical problem, difficulties sleeping and eating etc.

Developmental screening is a short test to tell if children are learning basic skills when they should, or if they might have delays. During developmental screening the doctor might ask the parent some questions or talk and play with the child during an exam to see how she learns, speaks, behaves, and moves. A delay in any of these areas could be a sign of a problem [1].

The hallmark characteristics of ASD are deficits in social communication skills as well as repetitive and restricted behaviors. For the most part interventions are

driven by these hallmark characteristics. For example, interventions have focused on improving social communication skills, such as language skills, play, and reciprocal communication. The necessity of early intervention has been clearly indicated as a priority in autism research. Findings indicate that children who enter early intervention have a better prognosis. Research about early intervention for children with autism is ongoing, but best practice recommendations suggest: early entry, intensive instruction all day 5-days per week, year-round, and inclusive settings [2].

There are several modern **methods** of autism treatment.

One of the earliest documented and most widely cited early interventions for young children with ASD is applied behavioral analysis (commonly known as ABA). Positive results from this intensive 40-h per week behavioral intervention include improvements in intellectual and educational functioning. A similar, yet unique early intervention is discrete-trial training (DTT). Proponents of DTT view ASD as a multitude of unique behaviors and reject the idea of one central deficit that can be found in all individuals with ASD [3].

Early Intensive Behavioral Intervention (EIBI). This is a type of ABA for very young children with an ASD, usually younger than five, and often younger than three. Pivotal Response Training aims to increase a child's motivation to learn, monitor his own behavior, and initiate communication with others. Positive changes in these behaviors should have widespread effects on other behaviors. Verbal Behavior Intervention (VBI) is a type of ABA that focuses on teaching verbal skills [4].

Medication. Currently, there is no medication that can cure autism spectrum disorder (ASD) or all of its symptoms. But some medications can help treat certain

symptoms associated with ASD, especially certain behaviors. In 2006, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved the drug risperidone for treating irritability in children with autism who are between 5 years and 16 years of age. Risperidone is currently the only FDA-approved drug for the treatment of specific autism symptoms [3]. Other drugs are often used to help improve symptoms of autism, but they are not approved by the FDA for this specific purpose.

Physical therapy. Physical therapy includes activities and exercises that build motor skills and improve strength, posture, and balance. Problems with movement are common in autism spectrum disorder (ASD), and many children with autism receive physical therapy. However, there is not yet solid evidence that particular therapies can improve movement skills in those with autism.

Conclusion. We have studied the main methods of treatment of autism spectrum disorder. We can say that early behavioral interventions and other treatment models have a positive influence on the mental and social development of the patient.

References

1. Еникеев М.И. Общая и социальная психология: учебник для вузов / М.И. Еникеев. – М.: НОРМА-ИНФА, 1999. – 624 с.
2. https://iliveok.com/health/autism-children_76867i15937.html
3. https://iliveok.com/news/new-method-diagnosing-autism-was-suggested-california_93213i15817.html
4. https://iliveok.com/health/syndrome-early-childhood-autism_94745i88403.html

Mogulevtseva J.A.

*Bachelor of Science Russian State Agrarian University –
Moscow Timiryazev Agriculural Academy*

Mezentsev A.V.

Doctor of Philosophy N.I. Vavilov Russian Institute of General Genetics – IOGen RAS

CLONING A SEQUENCE OF SMALL HARPIN RNA DIRECTED TO HUMAN GELATINASE B INTO THE EXPRESSION VECTOR pGPV-17019250

Summary. INTRODUCTION: Matrix metalloproteinases are a group of zinc-containing calcium-dependent endopeptidases that play a crucial role in the pathogenesis of hyperproliferative disorders, such as psoriasis. In psoriasis, matrix metalloproteinases contribute to epidermal remodeling due to their ability to modify the composition of the extracellular matrix and modulate the intercellular contacts. They also regulate the penetration of dermal microcapillaries by immune cells.

AIM of this study was to create a vector that would express small hairpin RNA (shRNA) specific to human gelatinase B and suppress its expression in cultured epidermal keratinocytes.

METHODS: shRNA specific to gelatinase B was designed using "RNAi-designer" online tool. The sequence encoding shRNA was cloned into the vector pGPV-17019250 using commercial T4 DNA-ligase and restriction endonucleases BamH1 and EcoRI. The integrity of the obtained expression vector pGPV-17019250-GB was confirmed by PCR amplification and DNA sequencing with vector-specific primers.

RESULTS: In this study, we selected a DNA sequence that encodes shRNA specific to human gelatinase B. We also synthesized and cloned the named sequence into the expression vector pGPV-17019250. In addition, we confirmed that the selected DNA sequence was properly cloned into the vector.

IN CONCLUSION, we obtained the expression vector pGPV-17019250-GB that encodes a sequence of shRNA directed to human gelatinase B. The named vector is designated for the experiments that aim to explore the consequences of gelatinase B silencing in cultured human cells.

Key words: psoriasis, gelatinase B, molecular cloning, expression vector, shRNA, gene silencing.

INTRODUCTION

Psoriasis is a chronic T-cell mediated skin disorder associated with systemic inflammation and overproduction of inflammatory cytokines. The prevalence of psoriasis in different populations varies from 0.91% in the United States to 8.5% in Norway [1]. In the midland Russia, the disease rate does not exceed 2.0% [2]. Although multiple treatment options are available, to date there is no cure for the disease. For this reason, search for new therapeutic approaches is needed to target the specific groups of psoriasis patients that either do not respond well to the traditional therapies or develop a drug resistance. Accomplishing this task would be hard to imagine without identification of key participants that play a decisive role in the pathogenesis of the disease and evaluation of their clinical potential. In the lab, we are studying the molecular basis of psoriasis. Particularly, we are interested in exploring the signaling pathways modulated by matrix metalloproteinases, such as gelatinase B (GB)/matrix metalloproteinase 9.

Matrix metalloproteinases (MMPs) are a group of enzymes that play a crucial role in maintenance of extracellular matrix [3]. In psoriasis, MMPs contribute to epidermal remodeling and regulate permeability of blood vessels for immune cells. Moreover, MMPs modulate the biological effects of proinflammatory cytokines that provoke the immune response in diseased skin. Upregulation of several MMPs, including GB, in skin lesions coincides with exacerbation of psoriasis. Furthermore, their expression correlates with disease severity [4]. For this reason, it would be important to control MMPs expression in lesional skin and develop new therapeutic approaches that would specifically target their individual isoforms.

The aim of this study was to obtain a vector that would express shRNA directed to human gelatinase B (GB shRNA) and could be used to target GB in cultured human cells.

MATERIALS AND METHODS

Design of shRNA

The sequence of GB cDNA (NM_004994.3) was downloaded from the database "NCBI Nucleotide" [5]. This sequence was used to identify target sequences in GB cDNA as described earlier [6]. The specificity of selected fragments was confirmed using "Blastn" [7]. The online application "Oligo Calc" [8] was used to verify whether the selected fragments form thermodynamically stable elements of secondary structure, such as internal dimmers and pins. The online application "RNAi designer" (Clontech) was used to obtain DNA sequences encoding GB shRNAs.

Digestion of the expression vector pGPV-17019250 by restriction endonucleases

To clone the shRNA encoding sequence into the expression vector pGPV-17019250 (Evrogen, Russia), the vector (1 µg) was digested by restriction endonucleases BamHI and EcoRI, 1U each, for 2 h at 37°C. Then,

the obtained DNA fragments were separated by electrophoresis in 1% agarose gel.

Purification of DNA from agarose gel

At the completion of electrophoresis, the desired DNA fragment was cut from the gel by a razor blade and incubated in 6M KJ at 55°C until dissolved (5-10 min). Then, DNA was precipitated on "glassmilk", washed and eluted in a small volume of bidistilled water (~30 µL) [9].

Annealing

Double strand DNA (dsDNA) that encodes GB shRNA was obtained by annealing of complementary single strand DNAs (ssDNA). Briefly, a water solution of the desired oligonucleotides was prepared in 1x TE buffer, incubated for 2 min at 95°C and gradually cooled down to room temperature for 30-45 min.

Ligation

To ligate GB shRNA encoding oligonucleotide with electrophoretically pure fragment of the vector, they were mixed in the ratio 10:1 in 1x ligation buffer. Then, 2.5-12.5 U of T4 DNA ligase (ThermoFisher, USA) was added per 1 µg of total DNA and the obtained probes were kept in an ice bath overnight. Next morning, the ice bath was placed on a desk and kept at room temperature for couple of hours.

Transformation of *E. coli*

The ligation products were introduced into *XL-1 Blue E. coli* (ThermoFisher) through heat shock transformation [10]. Before the transformation, the tubes contained competent cells of the mentioned *E. coli* strain were cooled on ice (4°C, 30 min). Then, 10 µL aliquots of DNA were dispersed among the cells (1 aliquot per transformation). The prepared samples were transferred to a heat block (42°C) for 2 min and then, put back on ice for 5 min. The transformed cells were mixed with LB medium, incubated for 1h at 37°C without shaking and plated on 1% LB-agar contained ampicillin (12 µg/mL) for selection. Next morning, the bacterial clones resistant to ampicillin were counted using "Cell counter" plug-in of ImageJ freeware [11].

Validation of the cloning results

To check the length of the cloned fragment, samples of plasmid DNA were amplified with vector-specific primers EXT-F (ACGTGAAATGTCTTTGGATTGGG) and EXT-R (CAGAGAGACCCAGTAGAAGCA). The amplified PCR-products were separated in 2% agarose gel. Then, samples were subjected to DNA-sequencing with the same primers in a local Evrogen service center. The sequencing results were analyzed using SnapGene Viewer (SnapGene, USA).

Statistical analysis

Data were represented as means ± SE. The statistical differences between the means were analyzed by one-way ANOVA. Multiple comparison procedures

were performed using the Holm Sidak method. If p values were less than 0.05, means were considered to be significantly different.

Table 1

Sequences of target DNA selected by "siDRM" online tool for the design of GB shRNA			
Nº	Target cDNA sequence	Position in cDNA	Predicted Efficacy*
1.	TACCTGTACCGCTATGGTT	161-179	very high
2.	TCAAGTGGCACCACCACAACA	360-379	medium
3.	CATCACCTATTGGATCCAA	378-397	very high
4.	CAGTTTCCATTCATCTTCCAA	883-904	very high

* The parameter "predicted efficacy" was assessed by "siDRM".

RESULTS

Selection target sequences in mRNA

Analysis of mRNA encoding human GB performed with siDRM online tool [6] identified four cDNA target sequences that could be used to design GB shRNA (Table 1). Using "Primer-Blast" [7], we found that they had 75% or less sequence homology with other human protein encoding mRNAs (Table 2).

Then, we verified whether the mentioned above fragments could form the elements of secondary structure using "OligoCalc" online tool [8]. Respectively, we found that the selected fragments formed neither stable pins nor dimers. Based on the obtained results, we concluded that all identified target sequences (Table 1) could be used to design GB shRNA.

Table 2.

Analysis of target sequences for the ability to form stable elements of secondary structure and their specificity to GB mRNA

Nº	cDNA target sequence	Sequence homology	Contribution to stable [#]	
			dimers	pins
1.	TACCTGTACCGCTATGGTT	ARSL, 73%	no	no
2.	TCAAGTGGCACCACCACAACA	NAA35, 71%	no	no
3.	CATCACCTATTGGATCCAA	BRCA2, 73%	no	no
4.	CAGTTTCCATTCATCTTCCAA	GNG4, 75%	no	no

* "Blastn" online tool was used to assess sequence homology of the identified target sequences with other protein encoding mRNAs;

[#] "Oligo Calc" online tool was used to verify whether the identified target sequences were capable to form the named elements of secondary structure.

Design of GB shRNA

The sequence encoding shRNA was designed for a randomly chosen cDNA target (Table 1, sequence 4) using "RNAi designer" online tool [12]. This sequence was 70 bp long (Figure 1) and it was composed of two strains flanked by half-binding sites of the restriction endonucleases EcoRI and BamH1. The mentioned half-sites were needed for proper ligation of the named dsDNA with the vector pGPV-17019250. Both DNA

strains also contained so-called "sense" sequence that was necessary for binding GB shRNA to GB mRNA, its complementary sequence ("antisense"), a 9-base sequence TTCAAGAGA that encoded the middle loop and poly-A tail. Thus, upper (+) and lower (-) cDNA strains were complementary to each other, except several terminal nucleotides that mostly belonged to the EcoRI and BamH1 binding sites.

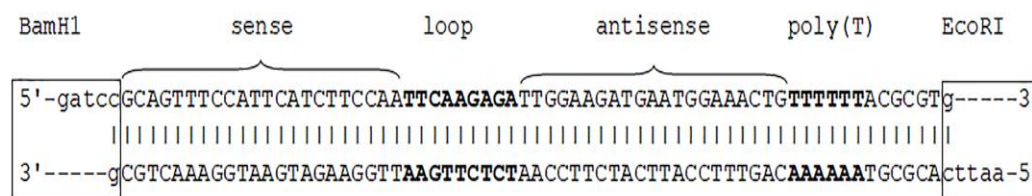


Figure 1. dsDNA sequence encoding GB shRNA.

BamH1 and EcoRI – half-sites of the named restriction endonucleases; sense – GB mRNA binding sequence; antisense – the sequence complementary to the sense sequence; loop – the sequences encoding the middle loop (marked in bold); poly(T) – the sequence encoding poly(A) tail.

Cloning of the GB shRNA encoding sequence into the expression vector pGPV-17019250

The selected cloning strategy included several consequent steps, which were the following: digestion of the vector with restriction endonucleases EcoRI and BamH1, electrophoretic separation of the digested DNA fragments (7,852 and 59 b.p.) in 1% agarose gel (Figure 2), purification of the larger 7,852 b.p. DNA fragment from the gel, ligation of GB shRNA encoding

cDNA with the purified vector DNA and transformation of *E. coli* with the products of the ligase reaction.

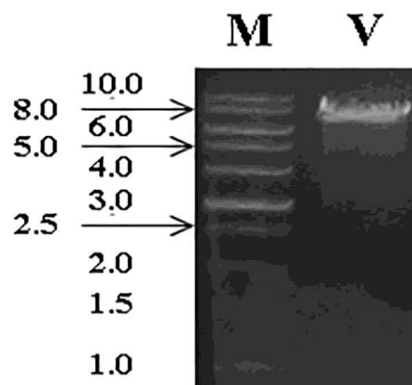


Figure 2. Separation of DNA fragments originated from the expression vector pGPV-17019250 after its digestion with the restriction endonucleases *Bam*H1 u *Eco*RI.

M- 1 kb DNA ladders; V- 7,852 b.p DNA fragment of the vector. The vector (1 µg) was incubated in the presence of restriction endonucleases *Bam*H1 and *Eco*RI (1 U) for 2h at 37°C.

The results of bacterial transformation demonstrated that the highest number of transformed *E. coli* clones was observed in the sample prepared with 7.5 U of T4 DNA ligase per 1 µg of total DNA (**Figure 3**). The differences between the respective means for the

samples obtained with 7.5, 10.0 and 12.5 U of the enzyme were insignificant ($P = 0.81$) when multiple comparison procedures were used. In contrast, the means were significantly different ($P < 0.05$) when the sample obtained with 5.0 U of the enzyme was compared with any subsequent sample. Based on these findings, we concluded that the ratio 7.5 U of the enzyme per 1 µg of total DNA was optimal for our experiments because a further increase of enzyme activity did not produce evident changes in the number of transformed clones.

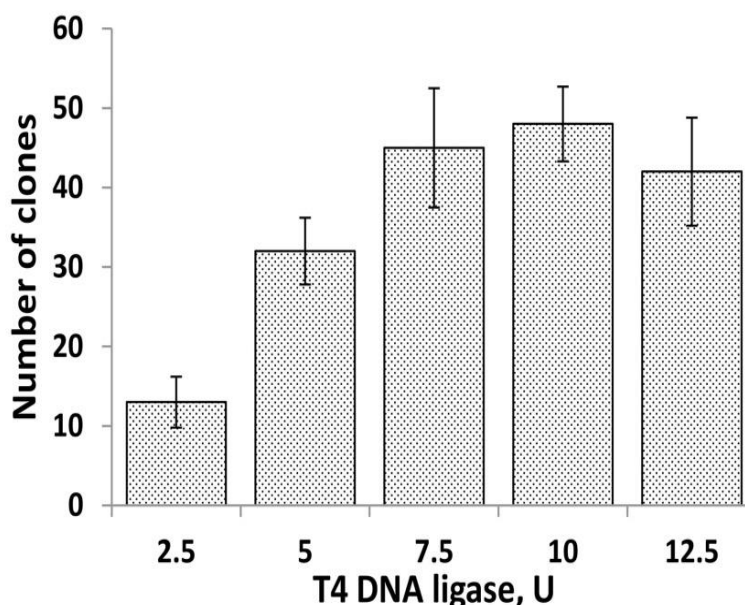


Figure 3. Transformation of *E. coli* with the products of ligation reaction.

The probes used in the experiments contained 2.5-12.5 U T4 of DNA ligase per 1 µg of total DNA. The samples were processed as described in the section "Materials and methods".

Validation of the cloning results

To prove that the plasmid DNA isolated from the clones of transformed *E. coli* encoded GB shRNA, we

amplified the obtained DNA samples with vector-specific primers. The following separation of PCR-products in 2% agarose gel revealed a 150 bp band that could belong to the cloned DNA (**Figure 4**). The following DNA sequencing (**Figure 5**) confirmed that the mentioned above insert was the DNA sequence that we intended to clone.

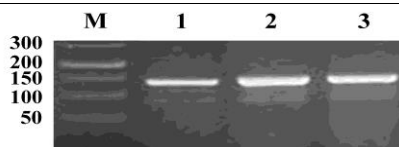


Figure 4. PCR amplification of plasmid DNA isolated from the transformed *E.coli* clones.

M – 50+ bp DNA ladders; 1-3 –the tested DNA samples. The sequences of PCR primers used for amplification were represented in the section “Materials and Methods”.

DISCUSSION

Small interfering RNAs (siRNAs) that destroy protein-encoding mRNAs are present in any viable cell. Targeting mRNAs, siRNAs prevent their translation into proteins by the ribosomes. Respectively, even partial degradation of mRNA by siRNA decreases protein expression. For this reason, the artificially designed siRNAs, known as small hairpin RNAs (shRNAs), are often used in routine experimental practice to knock

down disease-associated genes. For instance, GB shRNA could be used to target GB in cultured mammalian cells.

To date, it is well-documented that GB expression is increased in lesional skin [4]. The previously published results suggest that GB expression level correlates with disease severity and, therefore, can be used as a biomarker of disease activity [13]. The other data indicate that GB is directly involved in epidermal remodeling that precedes the development of psoriatic plaques [3] and contributes to the activation of diseases-associated cytokines, such as TNF [14].



Figure 5. Sequence analysis of plasmid DNA isolated from transformed *E. coli*.

The purified plasmid DNA was sequenced with vector-specific primers EXT-F and EXT-R. The primer sequences are described in the section “Materials and methods”. The binding sites of restriction endonucleases are identified by their names.

In this study, we identified and prepared dsDNA oligonucleotide that encodes GB shRNA (Figure 1) and confirmed its specificity to GB mRNA (Table 2) to minimize the possibility of so-called “off-target effects” [15]. We also cloned it into the expression vector pGPV-17019250 and sequenced a part of the vector that contained the cloned sequence (Figure 5).

The sequence that we selected for cloning was one of four possible targets in GB cDNA (see Table 1). To verify whether these sequences were already used by others to study the biological effects of GB silencing, we performed a literature search. We found that Turner N.A. et al. used sequence 1 (Table 1) to explore GB role in the stenosis of saphenous vein [16]. In their study, the authors silenced GB by 90%. In turn, Gondi C.S. et al. used sequence 2 to design the expression vector for simultaneous silencing of three genes that encoded proteases uPA, uPAR and GB [17]. After the authors infected glioma cells with the vector, the level of

the remained GB dropped by 90%, compared to the control. They also found that suppression of targeted proteases, including GB, delayed the cell migration by 15% and inhibited angiogenesis by 60%. In addition, they achieved a 25% regress of pre-established intracranial tumors in nude mice.

Sequence 3 was used in three different studies. Sancéau J et al used it as a part of RNA duplex (dsRNA) to prevent migration of metastatic Ewing's sarcoma cells [18]. Brule S. et al. used the same dsRNA to explore the role of GB in shedding syndecans 1 and -4 of the cell membrane [19]. Meyer E et al, used sequence 3 in the form ssRNA to prove the role of GB in protection of colon cancer cells from apoptosis [20]. In the mentioned experiments (e.g. [19]), targeting GB led to 70% and 50% decreases in GB mRNA and protein levels, respectively.

Finally, sequence 4 that we chose for cloning was also used by Hu M, et al. to explore the interaction of epithelial and stromal cell in breast cancer [21]. In their study, the authors integrated GB shRNA encoding sequence into a lentiviral genome, achieved a stable shRNA expression in the infected cells and knocked GB down by >90%.

Similarly to the vector that Hu M, et al. used in their study, the vector pGPV-17019250 that we chose for our experiments [22] encoded a lentiviral genome. In the present time, commercial lentiviral vectors are frequently used to deliver and express the genes of interest in mammalian cells including human epidermal keratinocytes. For safety reasons, the commercial lentiviral vectors are missing several viral genes that make them infectious. In the same time, they usually contain additional genes. These genes are needed to replicate the vector in *E. coli* and monitor the infection of mammalian cells. For instance, the vector pGPV-17019250 contained three additional genes. The first of them was the resistance factor to ampicillin *AmpR*. Expression of this gene in bacteria made possible to select *E. coli* clones transformed with pGPV-17019250. The second gene was the resistance factor to puromycin *PuroR*. This gene was needed to make mammalian cells infected with pGPV-17019250 resistant to puromycin. Respectively, *PuroR* expression made possible a selection of infected cells on a puromycin-containing medium. The third gene was the fluorescent protein *CopGFP*. The expression of *CopGFP* made possible to track the infected cells in a fluorescent microscope.

In our study, we cloned the sequence encoding GB shRNA between the binding sites of two restriction endonucleases *EcoRI* and *BamHI* (**Figure 1**). These sites are important for successful cloning for two reasons. First, they are unique, i.e. each enzyme cut pGPV-17019250 only in one place. Second, the space located between these sites does not contain DNA motifs, such as open reading frames, that could be essential for proper functioning of the vector.

To optimize the enzyme activity in the ligation reaction, we varied T4 DNA ligase in the probes (**Figure 3**). Optimizing the ligase activity is important because the stock solution of the enzyme might contain non-specific exo- and endonucleases that could introduce mutations into DNA [23]. Respectfully, than more non-specific nucleases the probes contain, than more mutations and less transformed clones may appear (**Figure 3**).

To minimize chances of acquiring a mutation, we randomly selected three *E. coli* clones from the plate with the highest number of transformed clones. Then, we verified whether plasmid DNA isolated from these clones contained an insert of the expected size and this sequence did not have any mutations. First, we amplified the plasmid DNA with the specific primers, EXT-F and EXT-R that supposed to flank the cloned sequence. We found (**Figure 4**) that the amplified DNA contained ~150 bp PCR-product. Since the size of the amplified DNA was close to the expected size (154 bp), we sequenced one of the samples of plasmid DNA with the same primers. Particularly, we sequenced both DNA strands using one primer at the time and found that both strands contained the cloned oligonucleotide. Moreover, the sequenced DNA fragments overlapped each other. The latter helped us to explore the so-called "junction regions", i.e. clarify whether the cloned oligonucleotide was properly integrated into the vector. Thus, we confirmed that the plasmid DNA contained

the sequence encoding GB shRNA (**Figure 5**), i.e. the DNA sequence that we aimed to clone (**Figure 1**).

In conclusion, we would like to acknowledge that we obtained vector pGPV-17019250-GB that encoded GB shRNA. We also preserved *E. coli* clones that were transformed with the named vector. The obtained vector can be used to express GB shRNA in cultured cell and study the biological effects of GB silencing *in vitro*.

References

1. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E. and Ashcroft D.M. *Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence*. J. Invest. Dermatol. 2013. **133**(2):p. 377-385.
2. Znamenskaya L.F., Melekhina L.E., Bogdanova E.V. and Mineeva A.A. *Prevalence and distribution of psoriasis in Russian Federation*. Vestn. Dermatol. Venerol. (5):p. 20-29.
3. Mezentsev, A., A. Nikolaev, and S. Bruskin, *Matrix metalloproteinases and their role in psoriasis*. Gene, 2014. **540**(1): p. 1-10.
4. Starodubtseva N.L., Sobolev V.V., Soboleva A.G., Nikolaev A.A. and Bruskin S.A. *Expression of genes for metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-9, and MMP-12) associated with psoriasis*. Genetika. 2011. **47**(9):p. 1254-1261.
5. Database "NCBI Nucleotide", <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/> (accessed at Jan 3, 2019).
6. Ren Y, Gong W., Zhou H., Wang Y., Xiao F. and Li T. *siRecords: a database of mammalian RNAi experiments and efficacies*. Nucleic Acids Res. 2009. **37**(Database issue): D146-149.
7. Online Application "blastn suite", https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PAGE_TYPE=BlastSearch (accessed at Jan 3, 2019).
8. Kibbe W.A. *OligoCalc: an online oligonucleotide properties calculator*. Nucleic Acids Res. 2007. **35**(Web Server issue): W43-6.
9. Vogelstein B. and Gillespie D. *Preparative and analytical purification of DNA from agarose*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1979. **76**(2): p. 615-619.
10. Huff J.P., Grant B.J., Penning C.A., Sullivan K.F. *Optimization of routine transformation of Escherichia coli with plasmid DNA*. Biotechniques. 1990. **9**(5):p. 570-572, 574, 576-577.
11. Rueden C.T., Schindelin J., Hiner M.C., DeZonia B.E., Walter A.E., Arena E.T., Eliceiri K.W. *ImageJ2: ImageJ for the next generation of scientific image data*, BMC Bioinformatics 2017. **18**:p. 529.
12. Online Application "RNAi designer", <http://bioinfo.clontech.com/rnaidesigner/frontpage.jsp> (accessed at Jan 3, 2019).
13. Glazewska E.K., Niczyporuk M., Lawicki S., Szmitkowski M., Zajkowska M., Donejko M., Przylipek A. *ROC analysis of selected matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in psoriatic patients*. Postepy Dermatol. Alergol. 2018. **35**(2):p. 167-173.
14. Gearing A.J., Beckett P., Christodoulou M., Churchill M., Clements J., Davidson A.H., Drummond A.H., Galloway W.A., Gilbert R., Gordon J.L., *Processing of tumour necrosis factor-alpha precursor*

- by metalloproteinases. *Nature*. 1994. **370**(6490):p. 555-557.
15. Boese Q., Leake D., Reynolds A., Read S., Scaringe S.A., Marshall W.S. and Khvorova A. *Mechanistic insights aid computational short interfering RNA design*. *Methods Enzymol*, 2005. **392**: p. 73-96.
 16. Turner N.A., Hall K.T., Ball S.G. and Porter K.E. *Selective gene silencing of either MMP-2 or MMP-9 inhibits invasion of human saphenous vein smooth muscle cells*. *Atherosclerosis*. 2007. **193**(1):p. 36-43.
 17. Gondi C.S., Lakka S.S., Dinh D.H., Olivero W.C., Gujrati M. and Rao J.S. *Downregulation of uPA, uPAR and MMP-9 using small, interfering, hairpin RNA (siRNA) inhibits glioma cell invasion, angiogenesis and tumor growth*. *Neuron Glia Biol*. 2004. **1**(2):p. 165-176.
 18. Sancéau J, Truchet S, Bauvois B. *Matrix metalloproteinase-9 silencing by RNA interference triggers the migratory-adhesive switch in Ewing's sarcoma cells*. *J. Biol. Chem*. 2003. **278**(38):p. 36537-36546.
 19. Brule S., Charnaux N., Sutton A., Ledoux D., Chaigneau T., Saffar L. and Gattegno L. *The shedding of syndecan-4 and syndecan-1 from HeLa cells and human primary macrophages is accelerated by SDF-1/CXCL12 and mediated by the matrix metalloproteinase-9*. *Glycobiology*. 2006. **16**(6):p. 488-501.
 20. Meyer E., Vollmer J.Y., Bovey R. and Stamenkovic I. *Matrix metalloproteinases 9 and 10 inhibit protein kinase C-potentiated, p53-mediated apoptosis*. *Cancer Res*. 2005. **65**(10):p. 4261-4272.
 21. Hu M., Peluffo G., Chen H., Gelman R., Schnitt S. and Polyak K. *Role of COX-2 in epithelial-stromal cell interactions and progression of ductal carcinoma in situ of the breast*. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 2009. **106**(9):p. 3372-3377.
 22. Mogulevtseva J.A. and Mezentssev A.V. *Cloning of the sequence encoding small interfering RNA directed to human matrix metalloproteinase 1 into the expression vector pGPV-17019250*. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe*. 2016. **9**(1):p. 85-93
 23. Kuhn, H. and Frank-Kamenetskii M.D. *Template-independent ligation of single-stranded DNA by T4 DNA ligase*. *FEBS J*. 2005. **272**(23): p. 5991-6000.

Melkonyan Arman

Student, National Polytechnic University of Armenia

ANALYSIS AND MODELING OF EQUIVALENT SCHEMES OF BIOLOGICAL TISSUE

Abstract: There have been observed the peculiarities of different types of biological tissue, the principles of electric circuits constructions. These principles have allowed constructing biological tissue-equivalent electrical circuits by using two, three, and four elements. There have been introduced the most commonly used electrical schemes of biological tissue, as well as their impedance phrases and application areas. An analysis of the adequate schemes and simulation of the MATLAB software environment has been performed and modelling results have been implemented.

Keywords: *biological tissue, impedance, construction principle, equivalent electrical scheme, modelling.*

Introduction.

By the nature of the electrical properties biological tissue is a heterogeneous environment. Organic substances (proteins, fats, carbohydrates, etc.) that make up the dense parts of tissues are dielectrics. However, all tissues and cells in the body contain fluids or are washed by them (blood, lymph, various tissue fluids), in addition to organic colloids, these fluids also contain electrolyte solutions, and therefore their resistivity to direct current is quite big.

The electrical conductivity of biological tissues (BT) is determined by the presence of free ions. The Ohm's law does not apply to BTs (due to polarization the current decreases in 2-3 ways/categories/). For the analysis of the effects of electrophysical properties of BTs on excitation processes, passive BTs are presented with equivalent electrical schemes (EESs) having alive BT impedance properties [1-6]. BT structural surveys are conducted in a wide range of frequencies (100 Hz ... 10 KHz). For this purpose, the frequency capabilities of BTs are presented in the form of EESs that correspond to the regularity of the distribution of electricity

in biological systems (the phenomenon of ionic conductivity and charge separation in BTs is caused by phase deviation of current and voltage). Tissue membranes have complicated structures, and according to Cole, they can be compared with capacitors [1]. The active ingredients of biological-electrical impedance (BEI) characterizing the flow of external and internal electrolytes (blood, lymph, interstitial fluid, etc.) are conditioned by the replacement of the amplifiers in the electric chain, and the capacitance components are characterized by separating the vacuum cleaners which is typical to the multidimensional BTs. At low frequencies ($f < 100$ Hz), the capability of the BT's is small, and the base deposit is an active component which is attributed to the upper layers of the skin. At high frequencies ($f > 10$ kHz), the capacitance component of BTs decreases (decreases the impact of the discharging structures), and the active component strives for a constant value, characterizing the properties of high-definition BTs.

The nature of the problem and justification of the methodology. The construction of EES for BT is an important stage in the investigation of the given

physical phenomenon. EES should not only reflect the properties of BTs in the frequency and temperature domains that are being investigated but should also anticipate their behaviour in larger areas. From this point of view, research, comparative analysis and modelling of the principles of construction of the BTs are a topical issue.

The results of the survey.

The number of BT model circuits is determined by the approximation of the tissue characteristics. You need three rings for 10% accuracy. CF being a fre-

quency-dependent parameter allows evaluating the vitality and physiological state of the organism. The resistivity of biological tissues, determined for a given frequency of the current, can significantly change under the influence of physiological and pathophysiological factors. The non-affected BT characteristics have an exponential look, and dead BTs do not have a frequency dependency (the membrane that has the role of condensator is destroyed). The characteristic dependence of the BT impedance on the frequency, up to several tens of megahertz, is shown in Fig.1 [10].

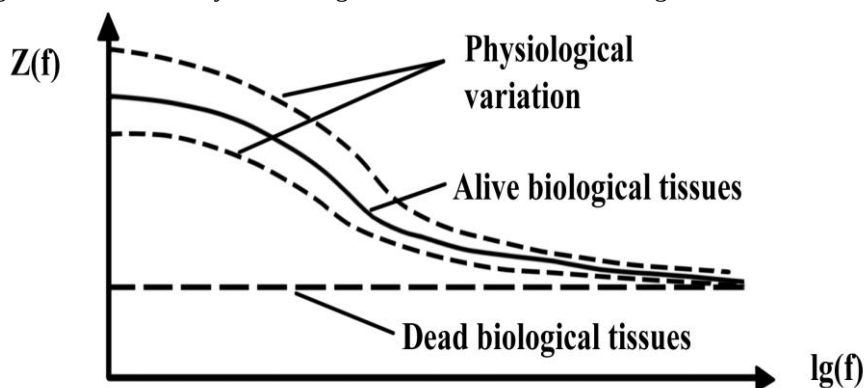


Fig.1. Frequency dependence of biotissue impedance

The cell is the basis of BT. The membrane is a permeable barrier to the intracellular and extracellular components and is characterized by the properties of

the dielectric. Table 1 shows typical values of the electrical resistivity of the primary biological tissues for a current frequency of 50 kHz.

Table 1

Typical values of electrical resistivity of biological tissues

Biological tissue	ρ , Ohm·m
Muscle	2,0
Nervous tissue	14,3
Adipose tissue	33,3
Dry skin	10 5
Bone without periosteum	10 7
Cerebrospinal fluid	0,65
Blood	1,5
Neuromuscular tissue	1,6
Lungs without air	2,0
Brain (grey matter)	2,8
Skeletal muscle	3,0
Liver	4,0
skin	5,5
Brain (white matter)	6,8
Lungs on exhalation	7,0
Adipose tissue	15
lungs when inhaling	23
Bone tissue	150

The table shows that adipose and bone tissues have significantly lower electrical conductivity. Differences in resistivity can be explained, first of all, by different contents of fluid and electrolytes in organs and tissues. An important property of biological tissues is the dependence of their conductivity and relative dielectric constant on the frequency of the current.

Principles of construction of biological tissues's equivalent circuits. The construction of equivalent circuits of biological tissues is an important step in its study. The analysis of existing schemes of existing BTs shows that the composition of the elements used is limited by the use of active and reactive elements. This allows formalizing the process of analyzing and synthesis of BT schemes.

For this purpose, the mathematical theory of the multitude theory can be used to formulate the problem. Let's suppose that there is a multitude of a_i elements based on which it is possible to build an equivalent scheme. The quantity of the elements in the multitude is N . Suppose that K is the minimal collection of the required blocks. In that case the multitude of the main elements can be introduced in the following way:

$$L_i \subset A, \quad i = \overline{1, K}.$$

If $|L_i| < N$, it means that there exists another implementation for the construction of the i -th version, since but for the L_i main elements, there can

also be $C_i = N - |L_i|$ additional elements that comprise C_i multitude. It is obvious that

$$C_i \subset A; \quad C_i \cap L_i = \emptyset; \quad C_i \cup L_i = A.$$

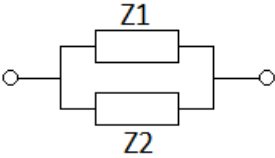
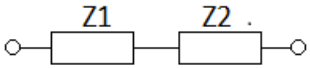
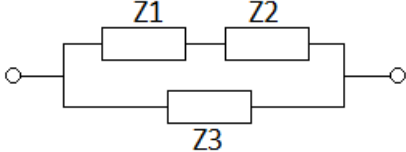
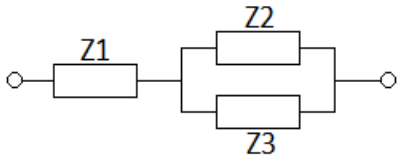
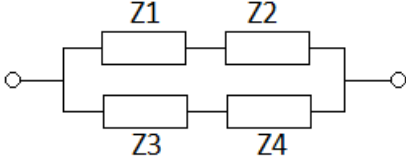
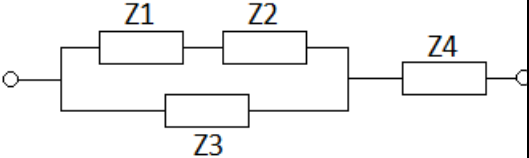
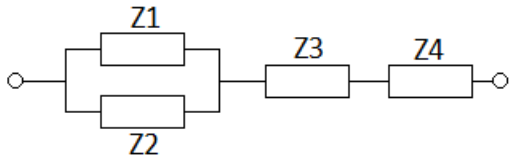
Each element of the C_i multitude can be included or not included in the equivalent scheme. Consequently the number of implementations in i -th version will be

$n_i = 2^{|C_i|}$: The implementations of i -th version can be represented in the following way $F_i = \{f_j^i\}$, $j = \overline{1, n_i}$ where f_j^i is the j -th implementation of the version i .

BT variants can be referred to the third type that are represented in the table 2.

Table 2

Topological variants of two, three and four element equivalent schemes of biological tissue

Number of the elements	Variant	Complex resistance
2		$Z_X = Z_1 Z_2 (Z_1 + Z_2)^{-1}$
		$Z_X = (Z_1 + Z_2)$
3		$Z_X = (Z_1 + Z_2) Z_3 (Z_1 + Z_2 + Z_3)^{-1}$
		$Z_X = (Z_2 Z_3) (Z_2 + Z_3)^{-1} + Z_1$
4		$Z_X = (Z_1 + Z_2) (Z_3 + Z_4) (Z_1 + Z_2 + Z_3 + Z_4)^{-1}$
		$Z_X = (Z_1 + Z_2) Z_3 (Z_1 + Z_2 + Z_3)^{-1} + Z_4$
		$Z_X = Z_1 Z_2 (Z_1 + Z_2)^{-1} + Z_3 + Z_4$

In the general case, the impedance Z_x can contain both active - R_x and reactive C_x - capacitive resistances.

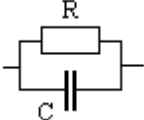
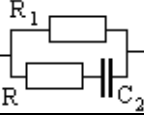
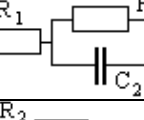
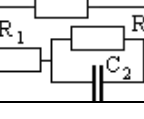
From Table 2 it can be seen that two and three elemental variants of biological tissues are realized in two sub-variants, and the four element variant is realized in three sub-variants.

The use of parallel and serial connection of active and reactive elements can be obtained various options for constructing equivalent electrical circuits of biological tissues. The resulting schemes can be considered as electrical circuits for the replacement of real biological tissue.

In the third table is given the scope of application of BTs, EESs and impedance.

Table 3

BT's known electrical equivalent schemes

N°	model	Impedance:	Scope of application
1		$Z = R/(1 + j\omega CR)$ Cole model	Low Frequency Range
2		$Z = 1/((1/R_1) + (R_2 + 1/j\omega C_2)^{-1})$ Fricke-Morse model	Muscle BTs With Other Components (fat, blood, etc.)
3		$Z = R_1 + (1/R_2 + j\omega C_2)^{-1}$ A model that is based on Fricke-Morse model	Skin surface layers and hypodermic cells
4		$Z = R_3 \parallel R_1 + (1/R_2 + j\omega C_2)^{-1}$	Skin deep layers and internal organs

The cell membrane is normally composed of a non-conductive lipid layer which is located between the two layers of the transmitter protein molecules. In low-frequency domain (<100 Hz) power/current/ does not flow through the cell membrane, it only passes through the extracellular liquid, and the intracellular fluid does not participate in the process. In the high-frequency range (> 100 Hz), the intracellular liquid also participates in the power transmission process, which extends across the extracellular and intracellular areas. Consequently, the parallel model of Table3 does not fully reflect the BEI capabilities of the BTs.

For this reason, Fricke-Morse's model (table 3) is used to investigate the frequency characteristics of the BEI, according to which the extracellular and intracellular fluids are transmitters and the cell membrane is dielectric that characterizes the electrical capacity. In low and high-frequency domains, the ability to inject in the BEI strives for zero, and, in the case of elevated, the membrane does not impede the transmission. Fricke-Morse's model can be replaced by the most suitable model for analysis (table 3).

As already noted, in the study of biological tissues an important task is to consider the nature of the dependences of the frequency characteristics of the impedance.(full electrical resistance of an alternating current circuit) - biological tissues.

The absolute value (modulus) of the electrical impedance is determined by the expression:

$$|Z| = \sqrt{R^2 + X^2}$$

In practice, the impedance value can be determined by measuring the amplitude (or effective) values of the voltage U_0 and the current strength I_0 .

$$|Z| = U_0 / I_0 \text{ или } |Z| = U_{eff} / I_{eff}$$

The phase angle φ determines the ratio of the reactive and active components of the impedance

$$\operatorname{tg} \varphi = X/R$$

The values of the phase angle obtained at a frequency of 1 kHz for various biological tissues are given in Table 4 [10].

Table 4

The phase angle for different types of tissues

An object	φ , deg.
Human skin, frogs	- 55
Frog nerve	- 64
Rabbit muscle	- 65

For qualitative and quantitative modelling of the electrical properties of individual parts of the human body, simple equivalent electrical circuits of biological tissues are widely used in Table 3, due to the presence

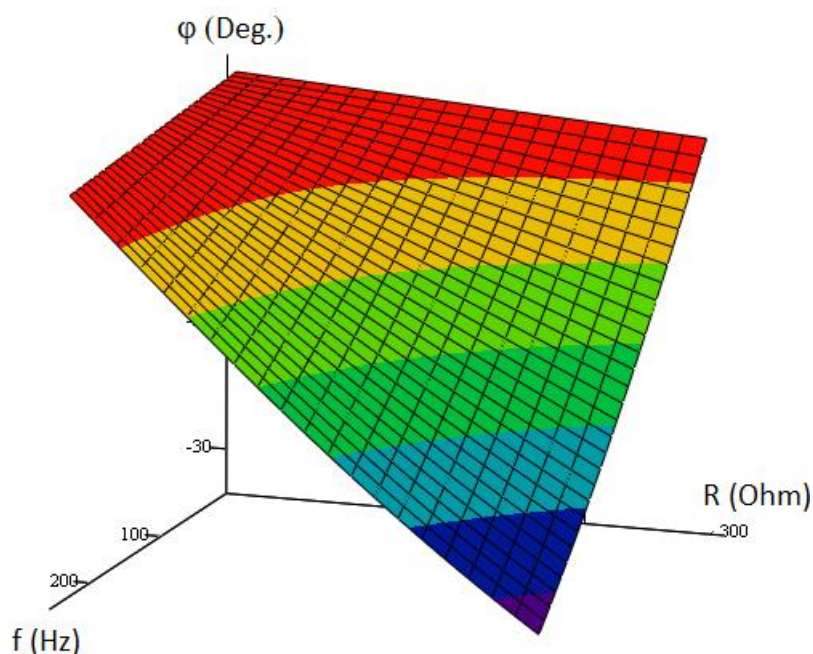
of active and reactive components of the impedance. Therefore, it is possible to simulate the electrical properties of biological tissues using resistors, and capaci-

tors - carriers of capacitive resistance. Due to this simulation, it is possible to evaluate the passive electrical properties of biological tissues, and the use of the MATLAB software environment to predict the behaviour of biological tissue based on the model's response [9].

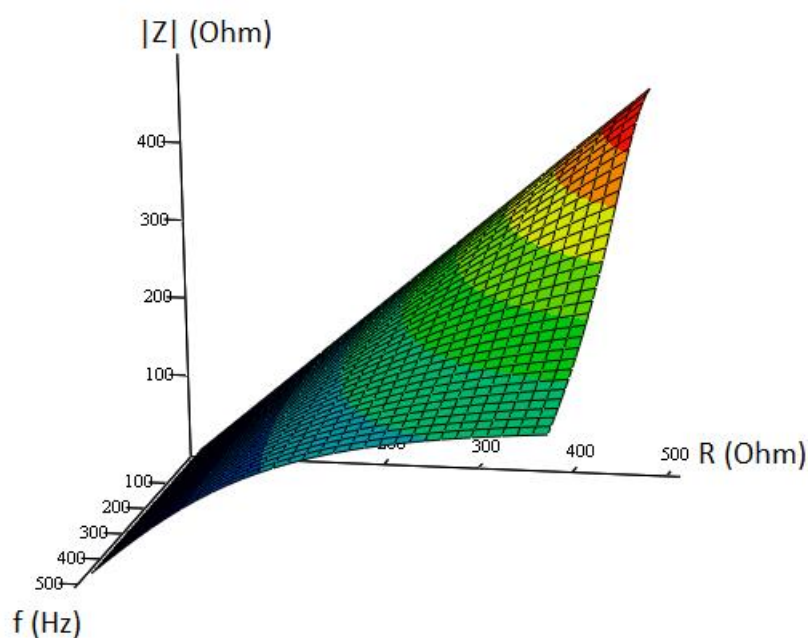
These circuits were simulated using the MATLAB software at $C = 8.5 \mu\text{F} = 85 \times 10^{-7} \text{ F}$, $R_1 = 120 \Omega$, and

$R_2 = 100 \Omega$. We calculated phase angle with $\varphi = \text{angle}(Z)$ formula, where $\text{angle}(Z)$ is taken from MATLAB function list. It returns the phase angles, in radians, for each element of complex array Z .

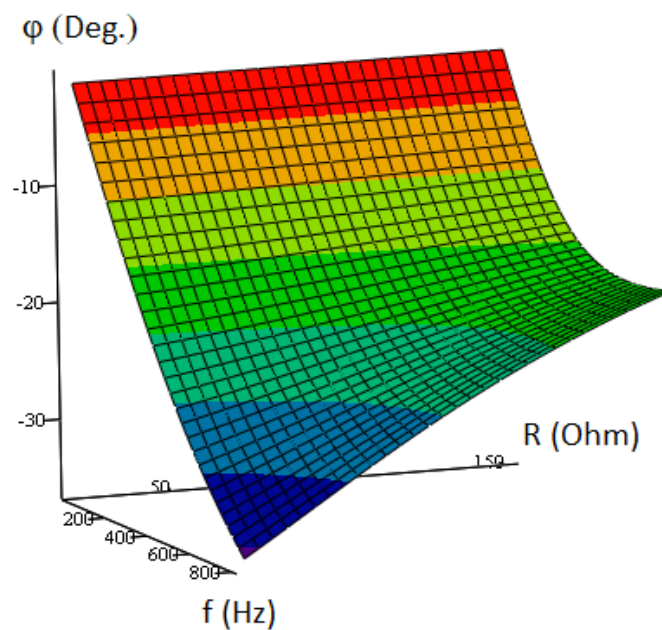
The results of the simulation are shown in Figure 2-9.



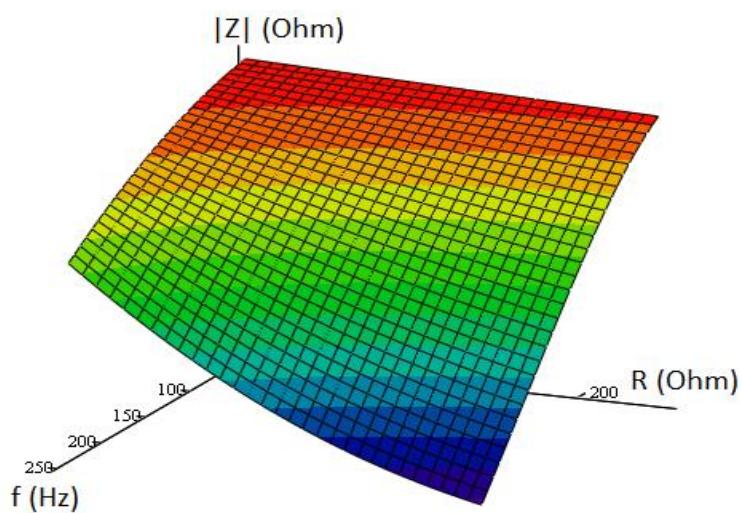
Pic .2 Z1 phase angle dependence of frequency and active R resistance



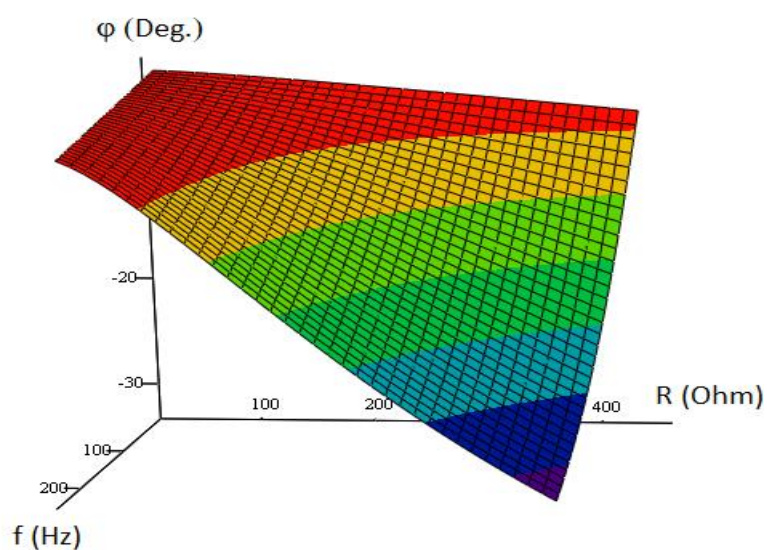
Pic .3 The dependence of the Z1 Impedance module on the frequency and active R resistance



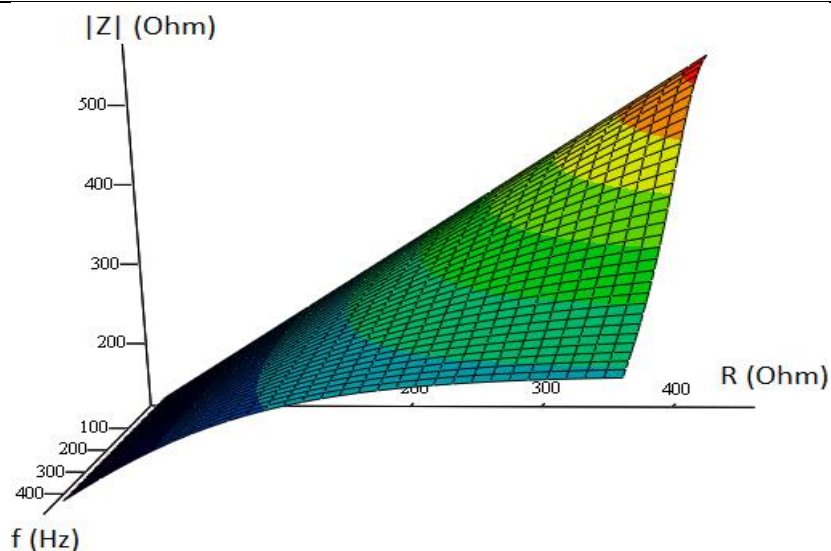
Pic.4 Z2 phase angle dependence of frequency and active R resistance



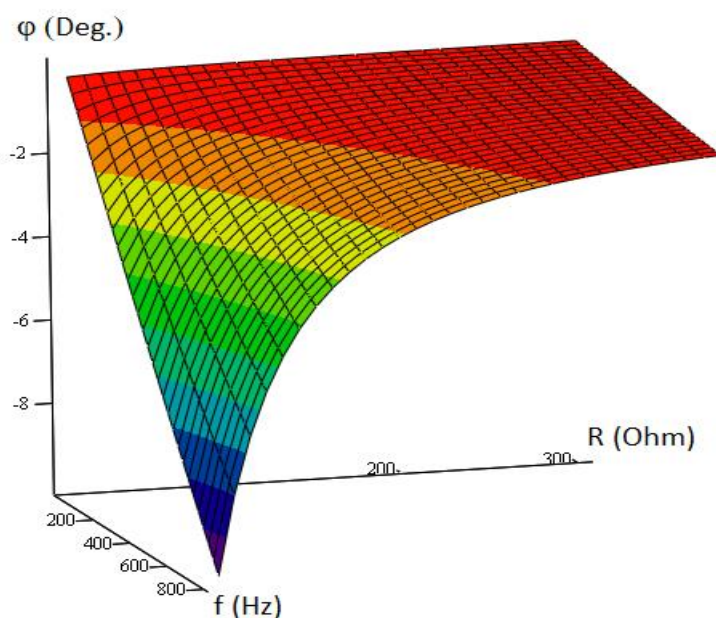
Pic .5 Z2 Impedance module dependence on frequency and active R resistance



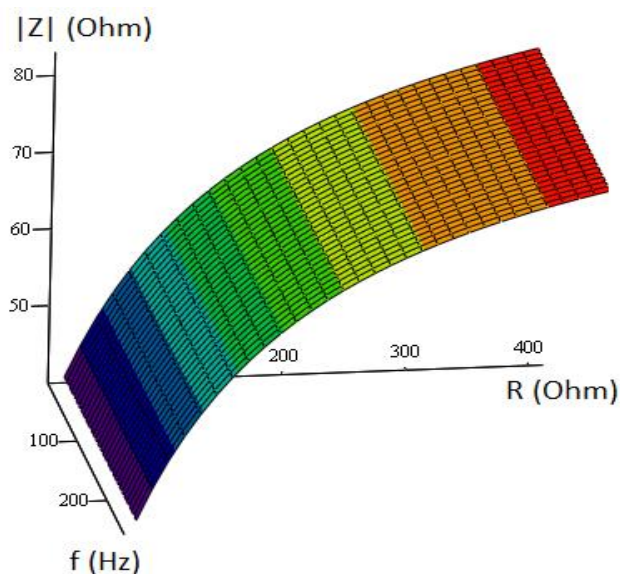
Pic.6 Z3 phase angle dependence on frequency and active R resistance



Pic.7 Z3 The dependence of the Impedance module on the frequency and active R resistance



Pic.8 Z4 phase angle dependence on frequency and active R resistance



Pic. 9 Z4 Impedance module dependence on frequency and active R resistance

The results obtained give a qualitative picture of the behaviour of the absolute value of the impedance and phases with a change in the frequency of the alternating current/power/.

Conclusions:

1. Biological tissues are complex and heterogeneous. Therefore they significantly different in conductive and dielectric properties.
2. The investigations shows that the equivalent electrical circuits of most biological tissues can be divided to three types: two, three, and four elemental equivalent circuits, with their modifications.
3. Monitored equivalent electric circuits of BTs, their biological impedances and specifications can be the basis for the research and modelling of BT characteristics.
4. The obtained simulation results of the equivalent electrical circuits of biological tissues in the MATLAB environment give a qualitative picture of the behaviour of the absolute value of the impedance and the phase angle with a change in the frequency of alternating current/power/.

References

1. Акулов С.А., Федотов А.А. Основы теории биотехнических систем. – М.: Физматлит. 2014. – 259 с.
2. Витер В.И., Жихорев В.И. Математическое моделирование электрических параметров биологической ткани при оценке ее повреждений методом импедансометрии. Перспективы научных исследований. 2006. – С. 34-37.

3. Печень Т.М. и др. Моделирование процесса взаимодействия электромагнитной волны оптического диапазона с кожей человека. БГУИР. № 1. 2015. – 28-33с.

4. Weerasuriya A., Robert A. Spangler et al. AC impedance of the perineurium of the frog sclaric nerve. Biophysical journal. V.46 August 1984. 167-174.

5. Amin M., Peter Dey P., Badkoobeni H. A Complete Electrical Equivalent Circuit Model For Biological Cell. Recent advances in systems, communications & computers, Selected Papers from the WSEAS Conferences, China, April 6-8, 2008. – P 343-348.

6. Зуев А.Л., Мишланов В.Ю. и др. Эквивалентные электрические модели биологических объектов. Российский жур. биомеханики. 2012. Т. 16, № 1. – С. 110–120.

7. Зуев А.Л., Судаков А.И., Шакиров Н.В. Тожественные электрические модели биологических объектов. Российский жур. биомеханики. 2014. Т. 18, № 4. – С. 491–497.

8. Ильич, Г. К. И 46 Электрические и магнитные свойства биологических тканей : учеб.-метод. пособие / Г. К. Ильич, В. Г. Лещенко. – Минск: БГМУ. 2007. – 23 с.

9. Д.гтярев С.В., Шаталова О.В., Рыбочкин А.Ф. Кузьмин А.А.. Моделирование биоимпедансных исследований средствами MATLAB. Медицинская техника. 2013, № 4. (280). – С. 27-29.

10. А.М.Тихомиров. Импеданс биологических тканей и его применение в медицине. Российской государственный медицинский университет. 2006. – 12 с.

Starishko O.M.

*assistant of the Department of Modern Technologies of Diagnostic and Treatment Process,
Oles Honchar Dnipro National University*

Lusta M.V.

*student of Faculty of Medical Technologies of Diagnostics and Rehabilitation,
Oles Honchar Dnipro National University*

PECULIARITIES OF MICROBIocenosis COMPOSITION OF THE UROgenital TRACT OF WOMEN IN THE DNIPRO REGION DEFINED BY TEST SYSTEM FEMOFLORE SCREEN

Старішко Оксана Миколаївна

*асистент кафедри сучасних технологій діагностично-лікувального процесу,
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара*

Луста Максим Віталійович

*студент факультету медичних технологій діагностики та реабілітації,
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара*

ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТУ ЖІНОК ДНІПРОВСЬКОГО РЕГІОНУ ЗА ДОПОМОГОЮ ТЕСТ-СИСТЕМИ ФЕМОФЛОР СКРІН

Summary: The composition of microbiocenosis of the urogenital tract of women is determined by the polymerase chain reaction (PCR) method with real-time results detection using the Femoflore Screen test system. 120 archival data of patients were analyzed and the composition of microbiocenosis of the urogenital tract was compared, depending on the age of the patients. Comparing the data of the analyzes with the norms of microbiota and the degrees of imbalance, the regulated instructions of the Femoflore Screen were established: in 56 (46.3%) patients the most frequent infection that caused vaginal dysbiosis was *Gardnerella vaginalis*; in the second place -

mushrooms of genus *Candida* in 35 (29,2%) patients; the third in the frequency of detection – mycoplasma infection in 23 (19.5%) patients; cytomegalovirus and the herpes simplex virus type 1 and type 2 were found in 6 (4.8%) patients.

Анотація: Склад мікробіоценозу урогенітального тракту жінок визначено з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів в режимі реального часу за допомогою тест-системи Фемофлор Скрін. Проаналізовано 120 архівних даних пацієнток та проведено порівняння складу мікробіоценозу урогенітального тракту в залежності від віку пацієнток. Порівнюючи отримані дані з показником норми для мікробіоти та ступенями дисбалансу, регламентованими інструкцією до Фемофлор Скрін встановлено: найбільш часто дисбактеріоз піхви провокувала *Gardnerella vaginalis* у 56 (46,3%) хворих; на другому місці – гриби роду *Candida*, виявлені у 35 (29,2%) хворих; на третьому місці за частотою виявлення – мікоплазмена інфекція – у 23 (19,5%) хворих; цитомегаловірус та вірус простого герпесу 1 і 2 типу зустрічались у 6 (4,8%) хворих.

Key words: microbiota, vaginal dysbiosis, PCR, normoflora, urogenital tract

Ключові слова: мікробіота, дисбактеріоз піхви, ПЛР, нормофлора, урогенітальний тракт.

Постановка проблеми: Мікробіоценоз урогенітального тракту є своєрідною індикаторною системою, що здатна реагувати якісними та кількісними зрушеннями на будь-які фізіологічні та патологічні зміни у стані макроорганізму. У свою чергу, зміни мікробіоценозу впливають на стан біотопу.

Важливою функцією індигенної мікрофлори є здійснення ефекту колонізаційної резистентності, тобто вона ефективно запобігає колонізації та розмноженню потенційно патогенних бактерій і навіть зміцнює імунітет.

Дисбаланс біоти урогенітального тракту жінок представляє собою порушення кількісного та якісного співвідношення резистентних, сапрофітних мікроорганізмів з умовно-патогенними, що населяють сечостатеву систему в нормі.

Одним із найчастіших порушень мікроценозу піхви є бактеріальний вагіноз, що характеризується високою кількістю умовно-патогенних мікроорганізмів та різким зниженням або відсутністю лактобацил.

Порушення мікрофлори піхви є причиною виникнення інфекційних ускладнень під час вагітності і пологів при будь-якому терміні. Збереження вагітності та народження здорових дітей залишається одним з найголовніших пріоритетів нації.

Частина цих патологій може протікати безсимптомно або з мінімальною симптоматикою, що не викликає занепокоєння у жінки чи сприймається як варіант норми. Безсимптомний перебіг такого роду захворювань може призвести до пізнього звернення за медичною допомогою та розвитку, внаслідок цього, серйозних ускладнень, стати причиною порушення репродуктивної функції. Для своєчасної клініко-лабораторної діагностики захворювань урогенітального тракту інфекційного характеру існує спосіб дослідження нормофлори, умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, який заснований на комплексній оцінці основних груп мікроорганізмів, що формують урогенітальний біоценоз, методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу.

Для отримання коректних результатів велике значення мають якість взяття зразка біоматеріалу для дослідження, його зберігання, транспортування і попередня обробка. Даний метод дає можливість контролювати якість отримання біопроб.

Аналіз останніх досліджень та публікацій: Проаналізовано аналогічні дослідження та публікації різних дослідників.

Встановлено, що у половини жінок перебіг бактеріального вагінозу безсимптомний, у зв'язку з чим визначити його справжню частоту практично неможливо. Але, за даними різних авторів, частота його виявлення загалом в амбулаторній гінекологічній практиці коливається у межах 15–19%. У жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом – 24–40%, жінок із запальними захворюваннями органів малого таза – 35%, пацієнток, які звертаються зі скаргами на рясні вагінальні виділення – 95%.

Широке поширення урогенітальних мікоплазм та їх часте виявлення в практично здорових людей ускладнює вирішення питання про роль цих мікроорганізмів в патогенезі захворювань урогенітального тракту. Деякі дослідники вважають мікоплазми умовно-патогенними мікроорганізмами, обґрунтовуючи це можливістю виділення їх від клінічно здорових осіб, а також безсимптомним клінічним перебігом мікоплазмозу.

Більшість спостережень свідчать, що уреоплазми частіше виявляються у жінок репродуктивного віку, особливо в осіб з підвищеною статевою активністю та при запальних захворюваннях геніталій, а також у вагітних.

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми:

Для вивчення складу мікрофлори проводять комплексне бактеріологічне дослідження, яке має доволі високу тривалість, у той час як лікування іноді слід починати негайно, тому особливої актуальності набуває використання методів для швидкого виявлення та ідентифікації мікроорганізмів. У цьому сенсі перспективними є молекулярно-генетичні методи, які мають високу чутливість та надійність, і дозволяють прискорити лабораторну діагностику. Визначення особливостей мікробіоценозу урогенітального тракту жінок Дніпровського регіону за допомогою тест-системи «Фемофлор Скрін» дозволяє отримати певну закономірність між віком та збудником, який викликає дисбіоз сечостатевої системи жінки.

Мета статті полягає у визначенні складу мікробіоценозу урогенітального тракту жінок у нормі

та патології за технологією ПЛР з використанням тест-системи «Фемофлор Скрін».

Виклад основного матеріалу. Дослідження проводилося на базі ПП «Центр лабораторної медицини «ВІС-МЕДІК» у м. Дніпро.

Проаналізовано архівні дані обстежень 120 жінок за 5 місяців 2018 року методом полімеразної ланцюгової реакції з тестовим набором реагентів «Фемофлор Скрін» у режимі реального часу. Усі дані порівнянні з референтними показниками, які надані інструкцією до тестового набору.

Пацієнток розподілено на 4 групи залежно від віку обстежених.

Біологічний матеріал, який застосовувався у дослідженні – соскоби з уrogenітального тракту пацієнток.

Використана методика – ПЛР у режимі реального часу з тестовим набором реагентів «Фемофлор Скрін» (виробник «ДНК-ТЕХНОЛОГІЯ», Росія).

Лабораторний аналіз виконувався на спеціалізованому обладнанні (ампліфікаторі BIO-RAD «iQ™5») для проведення ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу. Програмне забезпечення, встановлене на зазначеному обладнанні, забезпечує отримання даних в графічному і цифровому форматі, зручному для трактування і зберігання результатів.

Обробку даних проведено математично та статистично у програмі Excel 2003.

На основі отриманих даних, нами проведено порівняльну характеристику мікробіоценозу уrogenітального тракту пацієнток в залежності від віку (таблиця 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика мікробіоценозу уrogenітального тракту пацієнток в залежності від віку

Мікроорганізм	Показник у відсотках (%)							
	Вікова група							
	1 група (16-25р.) (n=26)		2 група (26-35 р.) (n=43)		3 група (36-45 р.) (n=36)		4 група (46 і більш.) (n=12)	
	збільшений	зменшений	збільшений	зменшений	збільшений	зменшений	збільшений	зменшений
<i>Lactobacillus spp.</i>	–	31	–	28	–	22	–	42
<i>Gardnerella vaginalis</i>	31	–	28	–	17	–	42	–
<i>Mycoplasma hominis</i>	7	–	2	–	–	–	–	–
<i>Mycoplasma genitalium</i>	3	–	–	–	–	–	–	–
<i>Ureaplasma spp.</i>	14	–	16	–	6	–	8	–
<i>Candida spp.</i>	7	–	21	–	8	–	–	–
<i>Cytomegalovirus</i>	10	–	5	–	8	–	–	–
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	–	–	2	–	–	–	–	–
<i>Herpes simplex virus 1 i 2muniс</i>	3	–	–	–	–	–	–	–

Найбільш часто дисбактеріоз піхви провокувала *Gardnerella vaginalis* у 56 (46,3%) хворих; на другому місці гриби роду *Candida*, виявлені у 35 (29,2%) хворих; на третьому місці за частотою виявлення – мікоплазмена інфекція – у 23 (19,5%) хворих; цитомегаловірус та вірус простого герпесу 1 і 2 типу зустрічались у 6 (4,8%) хворих. Відсоткове співвідношення показників мікрофлори пацієнток при дисбіозі уrogenітального тракту за віковими групами представлено на рисунку 1.

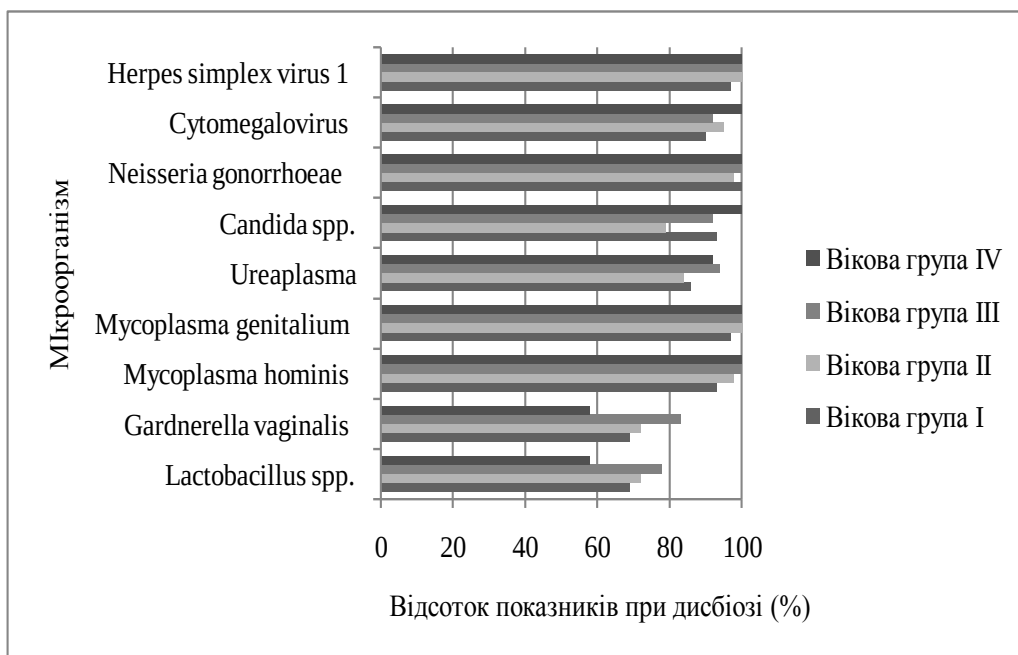


Рисунок 1. Співвідношення показників мікрофлори пацієнток при дисбіозі урогенітального тракту за віковими групами

Отримані результати свідчать, що представники нормобіоти у достатній кількості присутні у 3 віковій групі, а найменша їх кількість у 4 віковій групі. Крім того, у складі мікробіоти 120 обстежених жінок визначено патогенні мікроорганізми (*Neisseria gonorrhoeae*) лише у однієї особи з 2 вікової групи. Це свідчить про те, що дисбіоз урогенітального тракту викликали переважно умовно-патогенні бактерії. Окремо слід приділити увагу ві-

русам, серед яких найбільше виявлено цитомегаловірус, який є одним із факторів що спричиняють зменшення загальної кількості лактобактерій.

Причиною значно великого ступеню виявлення *Gardnerella vaginalis* (46,3%) у пацієнток пов'язано з тим, що цей мікроорганізм є умовно-патогенним, і в нормі цей показник не повинен перевищувати 10^4 КУО/мл.

Стан мікрофлори при дисбіозі урогенітального тракту жінок репродуктивного віку показано на рисунку 2.

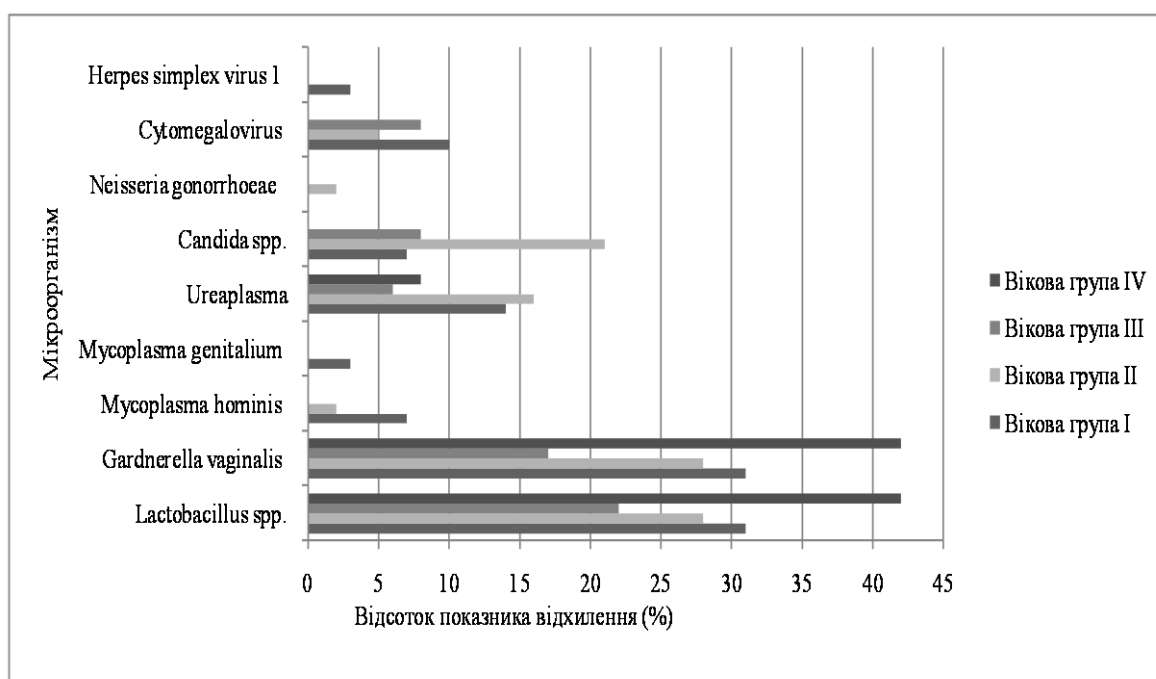


Рисунок 2. Стан мікрофлори при дисбіозі урогенітального тракту жінок репродуктивного віку

Встановлено, що серед жінок I вікової групи (n=26) вміст *Lactobacillus* spp. знижений у 9 (31%) пацієнток. *Gardnerella vaginalis* виявлено у 25 (86%), пацієнток, з них у 9 (31%) показник був підвищений. *Mycoplasma hominis* виявлено у 2 (7%) рівень їх вмісту був підвищений, в той час як *Mycoplasma genitalium* виявлено у 1 (3%) пацієнтки, а *Ureaplasma* виявлена у 15 (52%) пацієнток, у 4 (14%) рівень вище норми.

Окремо слід виділити гриби роду *Candida* spp. які виявлено у 15 (52%) пацієнток, з них у 2 (7%) пацієнток рівень підвищений.

Серед патогенних вірусів *Cytomegalovirus* виявлений у 3 (10%) пацієнток з 29 досліджуваних, а *Herpes simplex virus 1* знайдений у 1 (3%) пацієнтки від усіх досліджуваних у першій віковій групі.

Склад мікробіоти у жінок II вікової групи (n=43) має наступну характеристику. Нормофлора / *Lactobacillus* spp. знижена у 12 (28%) пацієнток з 43 осіб. Кількість жінок у яких виявлено *Gardnerella vaginalis* складає 31 (72%) пацієнтку з 43 досліджуваних цієї групи, з них у 12 (28%) пацієнток показник був підвищений.

Mycoplasma hominis виявлено у 2 (5%) пацієнток, з них підвищений рівень був у 1 пацієнтки, проте *Mycoplasma genitalium* не виявлено.

Частота виявлення *Ureaplasma* має тенденцію до зростання та складає 16 (37%) пацієнток, з них у 7 (16%) рівень вище норми.

Також встановлено зростання кількості жінок, в біологічному матеріалі яких, визначено підвищений рівень кандиди. Так гриби роду *Candida* spp. виявлено у 33 (77%) пацієнток, з них у 9 (21%) осіб рівень підвищений. Патогенний мікроорганізм - *Neisseria gonorrhoeae* - знайдено у 1 (2%) пацієнтки у даній віковій групі. *Cytomegalovirus* виявлений у 2 (5%) осіб з 43 досліджуваних у цій групі, а *Herpes simplex virus* не виявлено у цій віковій групі досліджуваних.

Дослідження соскобів з уrogenітального тракту жінок III вікової групи (n=36) дозволило встановити, що нормофлора (*Lactobacillus* spp.) знижена у 8 (22%) пацієнток з 36 осіб в даній віковій групі. Частота визначеності *Gardnerella vaginalis* складала 25 (69%) пацієнток цієї групи, з них у 6 (17%) пацієнток показник був підвищений. Що стосується мікоплазменної контамінації, то *Mycoplasma hominis* та *Mycoplasma genitalium* не виявлено, а *Ureaplasma* визначено в біологічному матеріалі у 11 (31%) пацієнток, з них у 2 (6%) рівень вище норми. Колонізація уrogenітального тракту грибами роду *Candida* spp. відображено у тому, що виявлені гриби у 23 (64%) пацієнток, з них у 3 (8%) пацієнток рівень підвищений. *Neisseria gonorrhoeae* не виявлено у жодної пацієнтки цієї вікової групи. В той час, як *Cytomegalovirus* виявлено у 3 (8%) пацієнток з 36 досліджуваних у цій групі, проте *Herpes simplex virus* не знайдений у цій віковій групі досліджуваних.

Серед пацієнток IV вікової групи (n=12) знижений рівень *Lactobacillus* spp. визначено у 5 (42%) пацієнток з 12. *Gardnerella vaginalis* виявлено у 9

(75%) пацієнток з 12 осіб, при чому з них у 5 (42%) пацієнток показник був підвищений. *Mycoplasma hominis* та *Mycoplasma genitalium* не виділено в біологічному матеріалі жодної пацієнтки цієї вікової групи. *Ureaplasma* виявлена у 4 (33%) пацієнток, з них у 1 (8%) рівень вище норми. Гриби роду *Candida* spp. виявлено у 6 (50%) пацієнток, але рівень був не підвищений. *Neisseria gonorrhoeae*, *Cytomegalovirus* та *Herpes simplex virus* не виявлено у жодної з 12 пацієнток.

Висновки. Нормальна мікрофлора піхви – це природний бар'єр для розвитку патогенних бактерій. Порушення рівноваги в мікрофлорі піхви веде до зменшення кількості лактобацил і збільшення кількості умовно-патогенної флори, яка є причиною запального процесу. Характер мікрофлори визначається станом специфічних і неспецифічних механізмів імунітету.

Діагностичний метод «Фемофлор Скрін» в режимі реального часу дозволяє виявляти інфекційні захворювання, які не мають виражених клінічних симптомів в уrogenітальному тракті жінок репродуктивного віку.

Особливості складу мікробіоценозу уrogenітального тракту жінок різного віку мають свої певні закономірності. Так, жінки старші 46 років мають більший ризик до виникнення дисбалансу в мікрофлорі, через зміну як гормонального фону, так і імунної резистентності організму, що викликає зниження загальної кількості лактобактерій, які в свою чергу є природним бар'єром від колонізації умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами.

У жінок різного віку зрушення в балансі між індигенною мікрофлорою, транзитною та умовно патогенною, обумовлені, не тільки фізіологічними особливостями (менструальний цикл), а й певними факторами (застосування антибіотиків, нехтування засобами контрацепції, ендокринні захворювання), які призводять до зменшення лактобактерій та виникнення дисбалансу в мікрофлорі, що в свою чергу впливає на репродуктивну функцію жінки.

Таким чином у проведеному дослідженні показано, що молекулярно-генетичний метод ПЛР в режимі «реального часу» («Фемофлор Скрін») одномоментно ідентифікує до 25 важко культивованих мікроорганізмів до виду і визначає їх кількісний вміст, тому може бути використаний як альтернативний бактеріологічному методу в дослідженні умовно-патогенних мікроорганізмів для ранньої діагностики інфекційного процесу в уrogenітальному тракті жінки.

Список літератури

1. Brubaker L. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders / L. Brubaker, A. J. Wolfe // *Annals of translational medicine.* – 2017. – №5(2). – P. 1-7.
2. Ackerman A.L. The mycobioime of the human urinary tract: potential roles for fungi in urology / A.L. Ackerman, D.M. // *Underhill Annals of translational medicine.* – 2017. – № 5(2). – P. 1-12.

3. Petersen C. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease / C. Petersen, J.L. Round // Cellular Microbiology. – 2014. – №16(7). – P. 1024–1033.
4. Pearce M.M. The female urinary microbiome in urgency urinary incontinence / M.M. Pearce, M.J. Ziliox, A.B. Rosenfeld, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – №213(3). – P. 1-11.
5. Ravel J., Brotman R.M. (2016). Translating the vaginal microbiome: gaps and challenges / J. Ravel, R.M. Brotman // Genome Med. / 2016 . – № 8 (35). – P. 1-3.
6. Sklyar T.V. Definition of women reproductive tract microflora composition using test-system "Femoflor-17" / T.V. Sklyar, O.V. Krysenko, O.S. Voronkova, M.G. Papiashvili, A.I. Vinnikov // Mikrobiol Z. – 2015. – №77(5). – P. 87-94.
7. Sejma O.E. Doslidzhennja urogenital'nogo traktu zhinko za dopomogoj PLR [Investigation of the urogenital tract of women using PCR] / O. E. Sejma, O. S. Voronkova // Vistnik problem biologii i medicini. – 2017. – № 2(140). – P. 46-48.
8. Yaderna A.H. Correlation between aerobic and anaerobic microflora of the urogenital tract at dysbiosis in women of Dnipropetrovsk city / A.H. Yaderna, L.P. Golodok, A.I. Vinnikov // Visn. Dnipropetr. Univ. Ser. Biol. Med. – 2014. – № 5(2). – P. 110–114.

Tymoshchuk O. V.

Candidate of Medical Sciences

*Associate Professor, Department of Hygiene and Ecology
Ivano-Frankivsk National Medical University*

FEATURES OF REGIONAL RESEARCH OF QUALITY OF LIFE OF STUDENTS AND STUDENTS OF MODERN EDUCATIONAL INSTITUTIONS OF DIFFERENT TYPES

Тимощук О. В.

*кандидат медичних наук, доцент кафедри гігієни та екології
Івано-Франківський національний медичний університет*

ОСОБЛИВОСТІ ПРОВЕДЕННЯ РЕГІОНАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЯКОСТІ ЖИТТЯ УЧНІВ ТА СТУДЕНТІВ СУЧАСНИХ ОСВІТНІХ ЗАКЛАДІВ РІЗНИХ ТИПІВ

Резюме. Вступ: Якість життя — це відносно нова для медицини характеристика, яка являє собою можливість людини існувати в суспільному середовищі, у відповідності до свого індивідуального статусу і отримувати задоволення від цього. З 1948 року у медичній науці все більше почали звертати увагу на якість життя, після того, як ВООЗ дала визначення терміну «здоров'я» не лише як відсутність хвороби, але й як присутність фізичного, психологічного та соціального благополуччя. Якість життя учнів та студентів — це особливі соціальні категорії, тісно пов'язані з процесом навчання, досягненням певного рівня успішності, прагненням здобування знань, вибором майбутньої професії, певним рівнем працездатності, які тісно пов'язані із рівнем стану здоров'я, яке, основною мірою зумовлене способом життя.

Метою дослідження є вивчення регіональних особливостей якості життя учнівської та студентської молоді в умовах сучасних навчальних закладів різних типів та її вплив на рівень психічного та соматичного здоров'я, навчальну успішність та подальшу професійну орієнтацію юнаків та дівчат.

Матеріали та методи: При проведенні дисертаційної роботи по вивченню регіональних особливостей якості життя учнівської та студентської молоді, яка навчається в сучасних освітніх закладах різних типів та при дослідженні закономірностей їх впливу на стан фізичного і психічного здоров'я, навчальну та подальшу професійну діяльність проводили обстеження юнаків і дівчат у п'ятих сучасних закладах освіти м. Івано-Франківська: Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, Івано-Франківський фінансово-комерційний кооперативний коледж імені С. Граната, Івано-Франківське музичне училище імені Дениса Січинського, Івано-Франківський професійний ліцей автомобільного транспорту і будівництва №15, Івано-Франківський ліцей-інтернат для обдарованих дітей з сільської місцевості. У ході роботи проведено обстеження 300 учнів та студентів (в тому числі 150 дівчат та 150 юнаків). У процесі проведення роботи з вивчення особливостей основних

характеристик якості життя серед учнівської та студентської молоді використовували опитувальник SF-36 Health Status Survey. За результатами даної методики проводили оцінку показників розвитку провідних психофізіологічних функцій та їх вплив на юнаків та дівчат у навчальних закладах різних типів. Оцінку результатів проводили із використанням методу статистичного аналізу, який відбувся з застосуванням базового пакету прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу Statistica 6.0 for Windows (США, StatSoft, ліцензійний номер №АХХ910А374605F) та давав можливість отримувати достовірні показники описової статистики та кореляційного аналізу. При проведенні обстежень користувалися характеристиками суб'єктивної оцінки рівня якості життя та здійснювали прогностичну оцінку їх впливу на стан здоров'я учнів та студентів з використанням статистичних моделей.

Результати: Отримані результати оцінки якості

життя юнаків та дівчат в сучасних закладах освіти різних типів, шляхом застосування загальноприйнятих методів виявили наявність цілого ряду важливих взаємозв'язків основних характеристик якості життя учнівської та студентської молоді з провідними показниками психофізіологічної адаптації, які потрібно враховувати та застосовувати у практику під час процесу розробки та наукового обґрунтування цілого ряду здоров'язберігаючих технологій, забезпечуючих можливість проведення психофізіологічної і психогігієнічної корекції функціонального стану організму юнаків і дівчат, їх особистісних особливостей і провідних характеристик ВНД під час періоду навчання у сучасних закладах освіти різних типів. Отримані результати є однотипними та цілком порівняними, що дозволяє аргументовано і показово виявити встановлення особливостей формування функціональних можливостей і основних корелят психічного і соматичного здоров'я.

Висновки: Умови оцінки якості життя учнівської та студентської молоді в сучасних навчальних закладах можна характеризувати як такі, що не мають суттєвих відхилень від існуючих стандартів, можуть бути порівнюваними і дозволяють визначити базові показники якості життя серед досліджуваних категорій, розробити та забезпечити впровадження здоров'язберігаючих технологій. Отже, оцінка якості життя юнаків та дівчат у сучасних освітніх закладах різних типів може бути корисним аргументом для практичного застосування в профілактичній медицині, лікувальній практиці та у науковій роботі. У нашій державі наукові дослідження якості життя на даному етапі і надалі залишаються недостатньо вивченими як за об'ємом, так і за якістю не тільки через відсутність матеріально-технічної бази, але й надзвичайно малу кількість соціальних запитів.

Ключові слова: якість життя, навчальний процес, заклади освіти, учні та студенти, стан здоров'я.

Постановка проблеми. Якість життя — це відносно нова для медицини характеристика, яка являє собою можливість людини існувати в суспільному середовищі, у відповідності до свого індивідуального статусу і отримувати задоволення від цього [2, 5, 6]. З 1948 року у медичній науці все більше почали звертати увагу на якість життя, після того, як ВООЗ дала визначення терміну «здоров'я» не лише як відсутність хвороби, але й як присутність фізичного, психологічного та соціального благополуччя [1, 7]. На сьогоднішній день існує думка, що якість життя є поєднанням фізичного, психологічного, емоційного і соціального благополуччя, яке базується на результатах суб'єктивного сприйняття [4, 14].

Якість життя учнів та студентів — це особливі соціальні категорії, тісно пов'язані з процесом навчання, досягненням певного рівня успішності, прагненням здобування знань, вибором майбутньої професії, певним рівнем працездатності, які тісно пов'язані із рівнем стану здоров'я, яке, основною мірою зумовлене способом життя [8, 12, 15, 16, 17].

Так, мала рухова активність спричиняє нетренованість усіх систем і органів і є причиною зниження стійкості організму до захворювань та зниження фізичної та розумової працездатності [10]. Тому, в останні роки, науковці почали звертати особливу увагу на те, що фізична активність і спорт є одним з найважливіших аспектів для покращення якості життя, тому що забезпечують умови для покращення стану здоров'я.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Вивчення стану якості життя є основною складовою частиною сучасних міжнародних популяційних досліджень стану здоров'я і вивчення дії на нього демографічних, соціальних, психологічних механізмів та впливу зовнішнього середовища, гігієнічних умов навчання та проживання [3, 9, 11]. Дослідження якості дає змогу прогнозувати продуктивність праці. При проведенні оцінки ефективності сучасних методів профілактики та запровадженні освітніх превентивних програм для виявлення факторів та груп ризиків не застосовуються методи дослідження широкого кола факторів, не забезпечується оцінка суб'єктивного сприйняття стану здоров'я та щоденного функціонування, а також позитивні показники життєдіяльності та емоцій кожної особистості. Виникає гостра проблема запровадження сучасних концепцій, які б давали можливість комплексно оцінювати фізичне, психологічне, емоційне та соціальне здоров'я індивідуума, умови навчального середовища та середовища існування, а також пріоритетні життєві цінності та індивідуальні навички. Незмінно першочерговою залишається і проблема розробки, валідації та впровадження у практику базових методів оцінки якості життя, створення та вивчення нормативних баз даних показників для різних регіонів, а також вивчення впливу способу життя на фізичне і психічне здоров'я при великій тривалості спостереження.

Виділення невирішених раніше частин проблеми. Протягом останнього десятиліття значних змін набула концепція здоров'я, завдяки новим поглядам якої, якість життя досліджується з погляду впливу на стан здоров'я та захворюваності, повноцінне забезпечення фізичних та соціальних функцій існування особистості, її психологічний стан, ступінь задоволення власним життям і ін. У сучасній ситуації якість життя найчастіше застосовують у контексті оцінки протікання якогось конкретного захворювання, ефективності вибраних методів лікування або рівня медичного обслуговування населення певної території [13]. Однак, щоб забезпечити достовірні прогнози та порівняння потрібно, крім застосування спеціальних розроблених опитувальників, використовувати систематизовані нормативні показники, які отримують при проведенні комплексних моніторингових досліджень.

Метою дослідження є вивчення регіональних особливостей якості життя учнівської та студентської молоді в умовах сучасних навчальних закладів

різних типів та її вплив на рівень психічного та соматичного здоров'я, навчальну успішність та подальшу професійну орієнтацію юнаків та дівчат.

Матеріали і методи дослідження. У процесі вивчення якості життя серед учнів та студентів, які перебувають в умовах сучасних освітніх закладів та оцінки впливу на стан психічного і соматичного здоров'я, адаптаційні можливості, навчальну успішність та подальшу професійну орієнтацію юнаків і дівчат проводили їх обстеження у п'ятих сучасних закладах освіти м. Івано-Франківська: Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, Івано-Франківський фінансово-комерційний кооперативний коледж імені С. Граната, Івано-Франківське музичне училище імені Дениса Січинського, Івано-Франківський професійний ліцей автомобільного транспорту і будівництва №15, Івано-Франківський ліцей-інтернат для обдарованих дітей з сільської місцевості. У процесі проведення дисертаційної роботи обстежено 300 учнів та студентів (в тому числі 150 дівчат та 150 юнаків). У програму обстежень входила оцінка якості життя за результатами суб'єктивних відчуттів та оцінку їх впливу на стан здоров'я та адаптаційні можливості учнів та студентів з використанням статистичних моделей.

Вибір об'єктів для обстеження, їх об'єднання в групи та класифікація за ключовими характеристиками, проводилась з урахуванням кількісної та якісної репрезентативності досліджень. Кількість осіб, які підлягали обстеженню у кожній з досліджуваних груп, визначали методом застосування математичних формул, які розраховували мінімальну кількість учасників для забезпечення статистичної достовірності результатів дослідження, у відповідності до поставлених завдань і забезпечили кількісну і якісну репрезентативність отриманих результатів досліджень та гарантовану валідність проведеного дослідження. Для забезпечення максимальної однорідності досліджуваних груп і досягнення високого рівня якісної репрезентативності виконуваної роботи, звертали увагу на ставово-вікові особливості досліджуваних груп, суб'єктивну оцінку якості життя та якісні і кількісні показники їх впливу на соматичне і психічне здоров'я та адаптаційні можливості юнаків і дівчат.

При проведенні роботи використовувались сучасні високоінформативні гігієнічні, медико-соціологічні, епідеміологічні, психологічні, фізіологічні, психодіагностичні та методи багатовимірної статистичного аналізу і прогнозування з чітким контролем етапності та черговості їх проведення. Показники якості життя отримували, застосовуючи спеціально розроблені опитувальники та методом інтерв'ювання. Ключові характеристики зв'язку корелят якості життя та стану соматичного і психічного здоров'я, а також особливостями адаптації визначали шляхом застосування описової статистики та кореляційного аналізу.

Статистичну обробку результатів проведеного дослідження проводили шляхом застосування програм багатовимірної статистичного аналізу

“Statistica 5.5 for Windows” (власність Центру нових інформаційних технологій Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, ліцензійний №AXX910A374605FA) та “Statistica 6.0 for Windows” (власність Центру нових інформаційних технологій Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, ліцензійний №BXXR901E245722FA). Також застосовували методи описової статистики, за допомогою яких досліджували середні арифметичних величин (M), стандартні відхилення (σ) і стандартні помилки середніх величин (m). Достовірність отриманих показників, забезпечувалась завдяки параметричним (розрахунок критерію Ст'юдента (t)) і непараметричним показникам (розрахунок критерію згоди Пірсона (χ^2) і критерію Вилкоксона (W)) та рівню значущості (p).

Результати і обговорення. Отримані результати оцінки якості життя учнів та студентів в сучасних закладах освіти різних типів є однотипними та цілком порівняними, що дозволяє доказово дослідити основні характеристики впливу різних психогігієнічних методів на розробку здоров'язберігаючих технологій та встановлення базових корелят психічного і соматичного здоров'я [6].

Результати наукової роботи, вказують на те, що показник вираженості якості життя у відповідності до шкали General Health (GH) *загальне здоров'я* становив $69,56 \pm 2,38$ балів у юнаків та $64,73 \pm 2,44$ балів ($p > 0,05$) у дівчат університету, $70,70 \pm 3,36$ балів у юнаків та $64,30 \pm 3,80$ балів ($p > 0,05$) у дівчат ліцею, $63,80 \pm 2,84$ балів у юнаків та $61,68 \pm 2,84$ балів ($p > 0,05$) у дівчат училища, $68,86 \pm 3,57$ балів у юнаків та $62,56 \pm 4,15$ балів ($p > 0,05$) у дівчат коледжу, а також $69,23 \pm 3,50$ балів у юнаків та $62,86 \pm 3,82$ балів ($p > 0,05$) у дівчат школи.

Рівень впливу стану здоров'я на механізми виконання основних життєзабезпечуючих фізичних навантажень (самообслуговування і ін.) за шкалою Physical Functioning (PF) *фізичне функціонування* складав: $89,83 \pm 1,47$ балів у юнаків та $84,43 \pm 1,70$ балів ($p > 0,05$) у дівчат університету, $92,93 \pm 1,09$ балів у юнаків та $85,56 \pm 1,97$ балів ($p > 0,05$) у дівчат ліцею, $92,55 \pm 2,46$ балів у юнаків та $86,54 \pm 3,40$ балів ($p > 0,05$) у дівчат училища, $93,00 \pm 1,30$ балів у юнаків та $86,83 \pm 2,37$ балів ($p > 0,05$) у дівчат коледжу, а також $92,16 \pm 1,23$ балів у юнаків та $85,10 \pm 1,23$ балів ($p > 0,05$) у дівчат школи.

Рівень впливу фізичного стану організму на визначальні показники ролевого функціонування у відповідності до шкали Role-Physical (RP) *рольове фізичне функціонування* становив: $80,00 \pm 3,20$ балів у юнаків та $77,10 \pm 3,41$ балів ($p > 0,05$) у дівчат університету, $76,83 \pm 3,87$ балів у юнаків та $78,20 \pm 4,28$ балів ($p > 0,05$) у дівчат ліцею, $71,40 \pm 2,16$ балів у юнаків та $71,46 \pm 2,19$ балів ($p > 0,05$) у дівчат училища, $74,16 \pm 5,15$ балів у юнаків та $71,66 \pm 7,16$ балів ($p > 0,05$) у дівчат коледжу, а також $73,50 \pm 4,91$ балів у юнаків та $73,00 \pm 6,19$ балів ($p > 0,05$) у дівчат школи.

Показники впливу емоційного стану на рольове функціонування, за шкалою Role-Emotional

(RE) *рольове емоційне функціонування*, який складав $61,13 \pm 3,57$ балів у юнаків та $69,93 \pm 3,09$ балів ($p > 0,05$) у дівчат університету, $63,96 \pm 4,08$ балів у юнаків та $65,70 \pm 4,95$ балів ($p > 0,05$) у дівчат ліцею, $61,83 \pm 3,18$ балів у юнаків та $60,83 \pm 3,87$ балів ($p > 0,05$) у дівчат училища, $57,00 \pm 6,19$ балів у юнаків та $54,63 \pm 7,40$ балів ($p > 0,05$) у дівчат коледжу, а також $60,53 \pm 4,54$ балів у юнаків та $62,50 \pm 6,14$ балів ($p > 0,05$) у дівчат школи (рис. 1, 2).

Рівень соціального і емоційного стану організму, які могли спричиняти обмеження соціальної активності за шкалою Social Functioning (SF) *соціальне функціонування*, відповідали: $54,86 \pm 3,32$ балів у юнаків та $43,13 \pm 2,73$ балів ($p > 0,05$) у дівчат університету, $51,86 \pm 3,29$ балів у юнаків та $45,06 \pm 3,07$ балів ($p > 0,05$) у дівчат ліцею, $53,16 \pm 2,70$ балів у юнаків та $43,05 \pm 2,69$ балів ($p > 0,05$) у дівчат училища, $50,16 \pm 2,45$ балів у юнаків та $43,86 \pm 3,14$ балів ($p > 0,05$) у дівчат коледжу, а також $51,43 \pm 3,51$ балів у юнаків та $43,36 \pm 3,71$ балів ($p > 0,05$) у дівчат школи.

Кількість балів для оцінки рівня показника якості життя за шкалою Bodily Pain (BP) *біль*, відповідно складала: $79,00 \pm 3,08$ балів у юнаків та $76,26 \pm 2,70$ балів ($p > 0,05$) у дівчат університету, $78,46 \pm 3,18$ балів у юнаків та $74,46 \pm 3,41$ балів ($p > 0,05$) у дівчат ліцею, $77,02 \pm 2,02$ балів у юнаків та $72,04 \pm 2,84$ балів ($p > 0,05$) у дівчат училища, $77,23 \pm 3,58$ балів у юнаків та $78,60 \pm 4,34$ балів ($p > 0,05$) у дівчат коледжу, а також $78,23 \pm 3,40$ балів у юнаків та $73,00 \pm 3,92$ балів ($p > 0,05$) у дівчат школи.

Показники якості життя у відповідності до шкали Vitality (VT) *життєздатність*, мали такі значення: $71,73 \pm 2,19$ балів у юнаків та $55,83 \pm 2,97$ балів ($p > 0,05$) у дівчат університету, $70,60 \pm 2,34$ балів у юнаків та $55,03 \pm 2,92$ балів ($p > 0,05$) у дівчат ліцею, $70,66 \pm 2,34$ балів у юнаків та $54,93 \pm 2,64$ балів ($p > 0,05$) у дівчат училища, $71,00 \pm 2,37$ балів у юнаків та $54,33 \pm 3,46$ балів ($p > 0,05$) у дівчат коледжу, а також $70,46 \pm 2,51$ балів у юнаків та $54,66 \pm 3,17$ балів ($p > 0,05$) у дівчат школи.

За шкалою Mental Health (MH) *психічне здоров'я* показники складали $72,10 \pm 2,82$ балів у юнаків та $65,60 \pm 2,51$ балів ($p > 0,05$) у дівчат університету, $72,03 \pm 2,90$ балів у юнаків та $62,76 \pm 2,88$ балів ($p > 0,05$) у дівчат ліцею, $72,96 \pm 2,42$ балів у юнаків та $61,46 \pm 3,70$ балів ($p > 0,05$) у дівчат училища, $72,66 \pm 2,73$ балів у юнаків та $61,93 \pm 3,19$ балів ($p > 0,05$) у дівчат коледжу, а також $71,16 \pm 2,98$ балів у юнаків та $61,03 \pm 3,16$ балів ($p > 0,05$) у дівчат школи (рис. 3,).

Під час виконання дисертаційної роботи було встановлено, що показники якості життя мають високу прогностичну значимість і є незамінними складовими частинами ймовірного прогностичного аналізу передбачуваних змін загального стану здоров'я, які мають високу ймовірність виникнення, при виникненні патологічних змін, зумовлених виникненням певних захворювань в організмі, завдяки впливу несприятливих факторів навколишнього середовища. Однак, і в умовах сучасних навчальних закладів є ряд невирішених аспектів, які

пов'язані з дослідженням характерних особливостей взаємозв'язку окремих показників якості життя з ключовими характеристиками адаптаційних можливостей учнів та студентів та основними моментами соціально-психологічної, психічної та психофізіологічної адаптації.

Висновки

1. Досліджено, що складовими частинами якості життя учнів та студентів є різноманітні показники: об'єктивні (рівень фізичної активності, виконання вправ ранкової гімнастики, матеріальне становище, можливість отримання певного рівня навчальних досягнень і визнання в колективі), а також суб'єктивні (рівень загального самопочуття, рівень задоволення власним життям, оптимізм, відчуття щастя, досягнення поставлених цілей, рівень адаптації в колективі тощо).

2. Одержані під час проведення досліджень результати, свідчать про існування цілого ряду тісних взаємозв'язків базових показників якості життя учнівської та студентської молоді з основними характеристиками психофізіологічної адаптації, які підлягають обов'язковому дослідженню і впровадженню у практику сучасних закладів освіти та охорони здоров'я у процесі розробки та наукового обґрунтування цілої низки здоров'язберігаючих технологій, які дають змогу здійснювати психофізіологічну і психогігієнічну корекцію функціонального стану організму юнаків і дівчат, їх особистісні особливості і провідні характеристики вищої нервової діяльності у процесі навчання в сучасних освітніх закладах різних типів.

3. Суб'єктивну оцінку якості життя учнів та студентів в сучасних навчальних закладах можна оцінити як таку, що не мають суттєвих відхилень від існуючих стандартів, є цілком порівнювальною та дозволяє визначити головні фактори впливу різноманітних підходів для розробки та впровадження здоров'язберігаючих технологій на перебіг формування функціональних можливостей організму і розвиток основних адаптаційних реакцій у юнаків і дівчат.

Пропозиції. Перспективи подальших досліджень передбачають продовження досліджень більш тривалого вивчення якості життя у групах втручання серед учнів та студентів сучасних освітніх закладів різних типів, вивчення суб'єктивної оцінки впливу якості життя на адаптаційні можливості та стан соматичного і психічного здоров'я юнаків та дівчат.

Посилання

1. Воронцов М.П., Коробчанский В.О., Михеев В.В. Психогигиеническая оптимизация адаптационно-компенсаторных реакций на стадии донозологических состояний у учащихся-подростков. Здоров'я школярів на межі тисячоліть. Харків. 2000; 96-115.
2. Глібова І.С., Якість життя та управління привабливістю умов проживання в найбільших містах Росії [Текст] / І.С. Глібова, Р.М. Кундакян. - Казань: Казанський університет, 2011. - 214с.

3. Гришина І.В., Якість життя населення регіонів Росії: методологія дослідження та результати комплексної оцінки [Текст] / І.В. Гришина, А.О. Полин, С.А. Тімонін // Сучасні продуктивні сили. Від того, що наздоганяє до випереджаючого розвитку - М.: - № 1. - С. 70-84

4. Сергета І.В., Дунець І.Л., Стоян Н.В., Александрова О.Є. Особливості стану здоров'я студентів медичних вищих навчальних закладів та основні напрямки його збереження. Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. 2011; 1: 94-125.

5. Павлова Ю. Фізична активність та якість життя студентів першого та другого року навчання / Ю. Павлова, В. Тулайдан // Молода спортивна наука України. – 2012. – Вип. 16, Т. 4. – С. 92–99.

6. Павлова Ю. Вплив фізичної активності на якість життя студентів / Ю. Павлова, В. Тулайдан, Б. Виноградський // Вісник Черніг. нац. пед. ун-ту. Сер.: Пед. науки. Фіз. виховання та спорт. – Чернігів, 2011. – Т. 1., Вип. 91, – С. 350–355.

7. Фещенко Ю. І. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOS SF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою / Ю. І. Фещенко, Ю. М. Мостовой, Ю. В. Бабійчук// Український пульмонологічний журнал. – 2002 – № 3. – С. 9–11.

8. Associations between recommended levels of physical activity and health-reported quality of life: findings from the 2001 Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) survey / D.W. Brown, L.S. Balluz, G.W. Heath [et al.] // Prev Med. – 2003. – V. 37. – P. 520–528.

9. Bowling A. Health-related quality of life: a discussion of the concept, its use and measurement / A. Bowling // Measuring disease / A. Bowling eds. – Philadelphia: Open University Press, 1995. – P. 1–19.

10. Canadian normative data for the SF-36 health survey / W. M. Hopman, T. Towheed, T. Anastassiades

[et al.]// Canadian Medical Association Journal. – 2000. – V. 163, N 3 – P. 265–271.

11. Harter S. Manual for the self-perception profile for children / S. Harter. – Denver : University of Denver. – 1985. – 56 p.

12. Pišot R. Correlation between perceived quality of life and healthy environment in youth facta universitatis / Rado Pišot, Veronika L. Kropej // Series : Physical Education and Sport – 2006. – V. 4., № 2. – P. 115–123.

13. Posadzki P. Psychosocial conditions of quality of life among undergraduate students: a cross sectional survey / P. Posadzki, P. Musonda, G. Debska, R. Polczyk // Applied Research Quality Life. – 2009. – V. 4. –P. 239–258.

14. Relationship among sociodemographic factors, clinical conditions, and health-related quality of life: examining the EQ-5D in the U.S. general population / E. I. Lubetkin, H. Jia, P. Franks, M. R. Gold // Qual Life Res. – 2005. – V. 14. – P. 2187–2196.

15. Robitail S. Validation of the European proxy KIDSCREEN-52 pilot test health-related quality of life questionnaire: first results / S. Robitail, M. C. Simeoni, M. Erhart // J. Adolesc. Health – 2006. – V. 39. – P. 596 e1-10.

16. Taft C. Performance of the Swedish SF-36 version 2.0 / C. Taft, J. Karlsson, M. Sullivan // Qual. Life Res. – 2004. –V. 13. – P. 251–256. 20. Using reference data on quality of life – the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3) / M. J. Hjermstad, P. M. Fayers, K. Bjordal, S. Kaasa // Eur. J. Cancer – 1998. – V. 34.

17. Ziviani J. Children's occupational time / J. Ziviani, L. Desha, S. Rodger // Occupational therapy with children: understanding children's occupations and enabling participation use / S. Rodger, J. Ziviani eds. – Oxford, England : Blackwell, 2006. – P. 91–92.

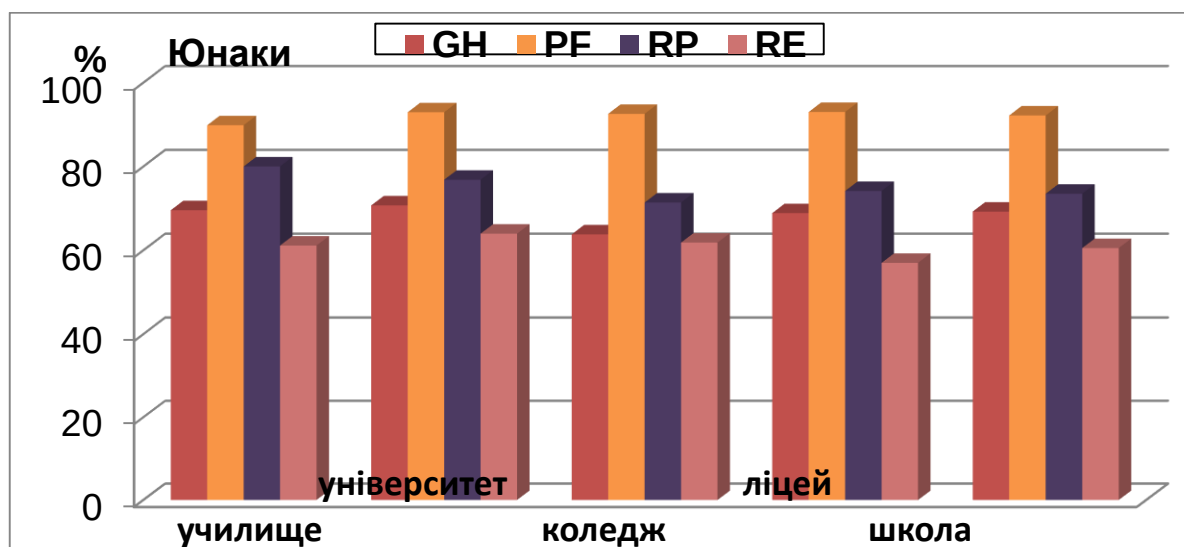


Рис. 1 Показники порівняльного аналізу особливостей провідних характеристик якості життя учнів та студентів сучасних навчальних закладів різних типів (юнаки)

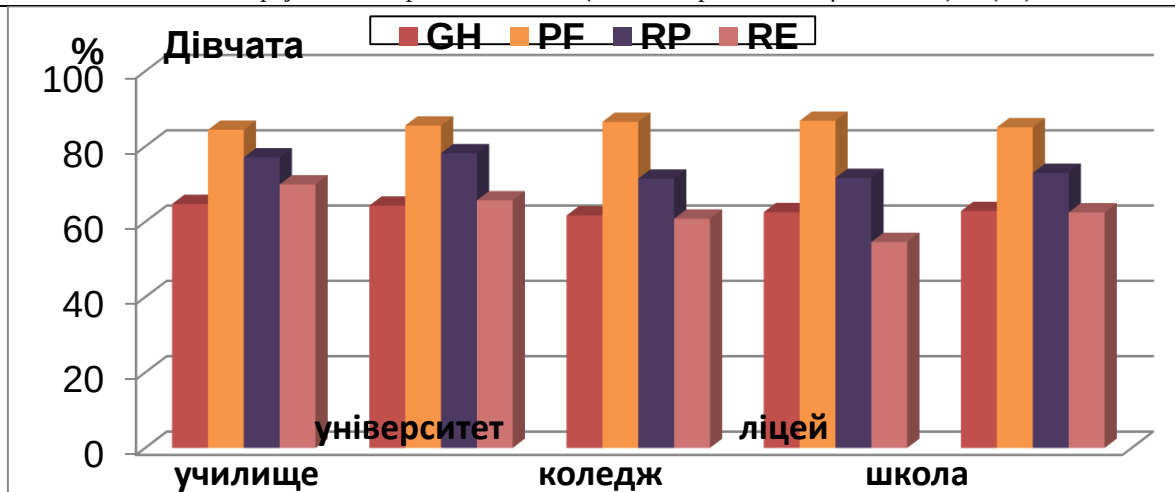


Рис. 2 Показники порівняльного аналізу особливостей провідних характеристик якості життя учнів та студентів сучасних навчальних закладів різних типів (дівчата)

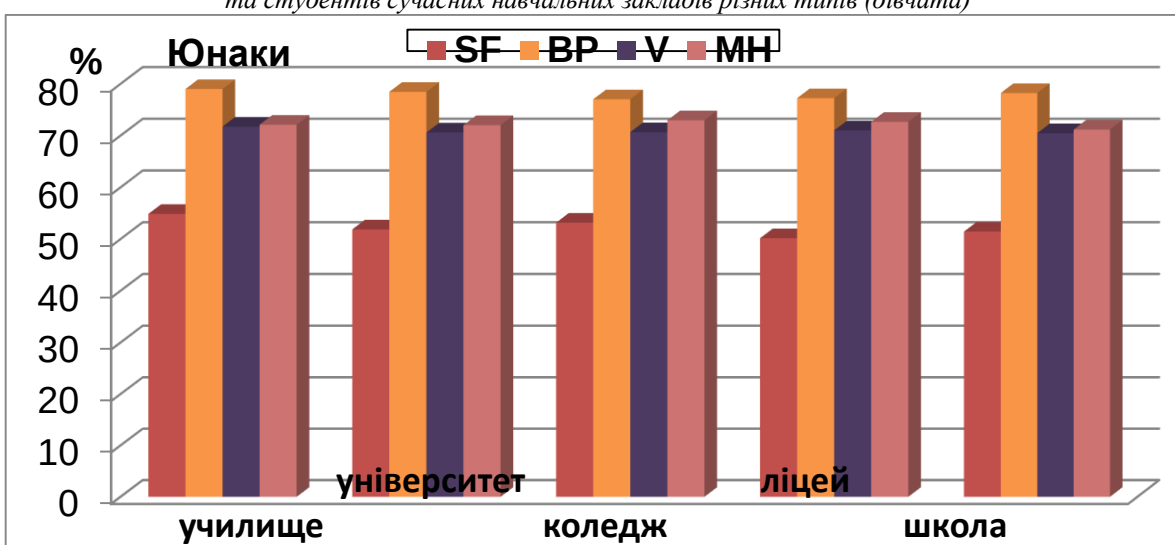


Рис. 3 Показники порівняльного аналізу особливостей провідних характеристик якості життя учнів та студентів сучасних навчальних закладів різних типів (юнаки)

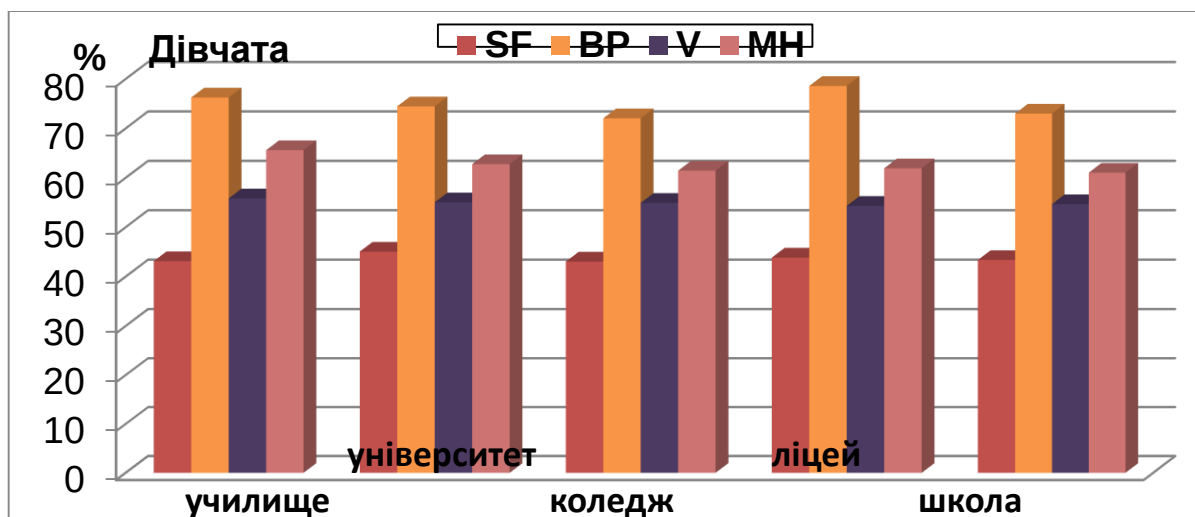


Рис. 4 Показники порівняльного аналізу особливостей провідних характеристик якості життя учнів та студентів сучасних навчальних закладів різних типів (дівчата)

Шодиева Мушарраф Садировна

ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии
Бухарского государственного медицинского института.
город Бухара Республики Узбекистан

Хаитова Дилдора Шарипбоевна

ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии
Бухарского государственного медицинского института.
город Бухара Республики Узбекистан

МОРСКАЯ ГУБКА, БАДЯГА - ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КАК ЛЕЧЕБНОЕ СРЕДСТВО (обзор литературы)

Chodieva Musharraf Sadirovna

is the assistant to department of normal and pathological physiology of the
Bukhara state medical institute. City of Bukhara of the Republic of Uzbekistan

Haitova Dildora Sharipboyevna

is the assistant to department of normal and pathological physiology of the
Bukhara state medical institute. City of Bukhara of the Republic of Uzbekistan

SEA SPONGE, FRESH-WATER SPONGE - PROSPECTS of APPLICATION AS REMEDY (review of literature)

Аннотация. Морские губки очень перспективны в медицинском плане. В настоящее время выделено более 5300 различных веществ из самих губок или их ассоциатов с микроорганизмами, и ежегодно этот список пополняется более чем 200 наименованиями. 75% патентов, посвященных противоопухолевой активности природных соединений – это патенты на соединения из губок. Из губок выделено более 100 противоопухолевых веществ и исследовано *in vitro* на различных линиях опухолевых клеток. Спонготимидин и спонгоуридин из губки *Tethya crypta* стали прообразом для синтеза противовирусных средств видарабина и цитарабина, а затем и зидовудина. Морские губки одни из самых перспективных организмов в плане выделения новых биологически активных веществ.

Summary. Sea sponges are very perspective in the medical plan. Now more than 5300 various substances from sponges or their associates with microorganisms are emitted, and annually this list is replenished with more than 200 names. 75% of the patents devoted to antineoplastic activity of natural connections are patents for connections from sponges. From sponges more than 100 antineoplastic substances are emitted and *in vitro* on various lines of tumor cells is investigated. Spongotimidin and spongouridin from a sponge of *Tethya crypta* became a prototype for synthesis of antiviral means of a vidarabin and a tsitarabin, and then and a zidovudine. Sea sponges some of the most perspective organisms in respect of release of new biologically active agents.

Ключевые слова: морские губки, фитотерапия, противоопухолевые свойства морских губок.

Keywords: sea sponge, phytotherapy, antineoplastic properties of sea sponges.

Spongillala lacustris Carter. Бадяга представляет собой колонии пресноводных губок, обитающих в пресной воде.

Химический состав: Бадяга состоит главным образом из кремниевых игл, связанных между собой органическим веществом спонгином или спонгинолином, содержит также углекислые и фосфорнокислые соли кальция – [2].

В русской народной медицине внутрь дают от золотухи. Наружно бадягу применяют для лечения ссадин и подтеков на теле – [1].

В современной научной медицине порошок бадяги применяется как отвлекающее средство при ушибах, кровоподтеках. Официальна в современной научной медицине как наружное, отвлекающее средство.

При ушибах и кровоподтеках к порошку высушенной бадяги добавляют кипяченую воду, размешивают до получения кашицеобразной массы, тампоном накладывают на кожу и пальцами втирают в кожу; через 20 мин. после подсыхания смывают водой.

При радикулитах, ревматических и невралгических болях к порошку добавляют растительное масло (1 чайн. ложка порошка бадяги на 1 стол. ложку масла). Также применяется в виде мазей при хроническом ревматизме, хронических артритях, полиартритах, ишиасе, невралгиях, миалгиях. Смесь бадяги с растительным маслом втирают в больное место. После появления небольшой красноты бадягу смывают мыльным тампоном, кожу вытирают насухо и тепло укутывают – [1].

В косметических целях бадягу применяют для рассасывания кровоподтеков, выведения пигментных пятен и гиперкератозов.

Очень перспективны в медицинском плане морские губки. В настоящее время выделено более 5300 различных веществ из самих губок или их ассоциатов с микроорганизмами, и ежегодно этот список пополняется более чем 200 наименованиями. 75% патентов, посвященных противоопухолевой активности природных соединений – это патенты на соединения из губок – [14; 3; 10].

Из губок выделено более 100 противоопухолевых веществ и исследовано *in vitro* на различных линиях опухолевых клеток. Спонготимидин и спонгоуридин из губки *Tethya scripta* стали прообразом для синтеза противовирусных средств видарабина и цитарабина, а затем и зидовудина. Дискодермолит – поли-гидроксированный лактон, выделенный из глубоководной губки *Discodermia* sp., проходит клинические исследования как противоопухолевое средство. На различных клеточных линиях противоопухолевую активность проявляли алкалоид дерцетин из *Dercitus* sp., поли-эфирный макролит галихондрин-В из *Theonella* sp., микаламид А из *Muscule* sp., изохинолиновый метаболит крибостатин из *Cribrochalina* sp. – [15].

Из губок *Spongia* sp., собранных в восточной части Индийского океана, был выделен один из самых токсичных для опухолевых клеток агент спонгистатин – [6; 5; 13; 3; 16; 9].

Антимикробная и антимикобактериальная активность была обнаружена у алкалоидов из губки *Pachichalina* sp. Антигрибковая активность была обнаружена у двух сесквитерпеноидов – куркуфенола и куркудиола, – полученных из *Didiscus oxeata*. Также определены манзамин А с противомаларийной, противо-туберкулезной и анти-ВИЧ активностями и псаммаплин А с антибактериальной активностью – [11; 12].

Из различных разновидностей морских губок выделено более 80 различных веществ, с противовоспалительными свойствами. Сесквитерпеноид маноалит из *Luffariella variabilis*, один из самых мощных природных ингибиторов фосфолипазы А₂, обладает сильной анальгетической и противовоспалительной активностью. Какоспонгионолит В и петрозаспонгионолит М из морских губок обнаружили противовоспалительную активность, связанную с подавлением активности фосфолипазы А₂ и ядерного фактора В – [8; 4].

Аксизонитрил-1, выделенный из губки *Axinella cannabina*, стал родоначальником изонитрилсодержащих производных и их аналогов. Из других губок, принадлежащих к семействам *Axinellidae* и *Halicondridae*, были получены изонитрил, изо-тиоцианат и формамид-содержащие сесквитерпеноиды – [3].

Противомаларийные алкалоиды, представленные манзаминами, выделены из губок родов *Haliclona*, *Xestospongia*, *Ircinia* и *Amphimedon*. Манзамины – сложные полициклические алкалоиды – продуцируются также симбиотическими бактериями – [7; 3]. Кроме противомаларийной активности они обладают противовоспалительными, противогрибковыми, антибактериальными и противотуберкулезными свойствами – [3].

Морские губки одни из самых перспективных организмов в плане выделения новых биологически активных веществ.

Литература

1. Кароматов И. Дж. Простые лекарственные средства Бухара 2012
2. Коноплева М.М. Лекарственное сырьё животного происхождения и природные продукты - сообщение 3 - Вестник фармации 2012, 55, 1, 74-82.
3. Хотимченко Ю.С. Биологически активные вещества из морских гидробионтов – источник новых фармацевтических субстанций и лекарств - Тихоокеанский мед. журнал, 2010, 2, 5–9.
4. Alcaraz M.J., Payá M. Marine sponge metabolites for the control of inflammatory diseases - Curr. Opin. Investig. Drugs. 2006, Nov., 7(11), 974-979.
5. Chakraborty C., Hsu C.H., Wen Z.H., Lin C.S. Anticancer drugs discovery and development from marine organism - Curr. Top. Med. Chem. 2009, 9(16), 1536-1545.
6. Dembitsky V.M., Gloriovova T.A., Poroikov V.V. Novel antitumor agents: marine sponge alkaloids, their synthetic analogs and derivatives - Mini Rev. Med. Chem. 2005, Mar., 5(3), 319-336.
7. Fattorusso E., Tagliatella-Scafati O. Marine antimalarials - Mar. Drugs 2009, Apr 23, 7(2), 130-152.
8. Keyzers R.A., Davies-Coleman M.T. Anti-inflammatory metabolites from marine sponges - Chem. Soc. Rev. 2005, Apr., 34(4), 355-365.
9. Kim G.Y., Kim W.J., Choi Y.H. Pectenotoxin-2 from marine sponges: a potential anti-cancer agent-a review - Mar. Drugs 2011, 9(11), 2176-2187.
10. Kim S.K., Dewapriya P. Bioactive compounds from marine sponges and their symbiotic microbes: a potential source of nutraceuticals - Adv. Food Nutr. Res. 2012, 65, 137-151.
11. Laville R., Thomas O.P., Berrué F., Marquez D., Vacelet J., Amade P. Bioactive guanidine alkaloids from two Caribbean marine sponges - J. Nat. Prod. 2009, Sep., 72(9), 1589-1594.
12. Ravichandran S., Wahidullah S., D'Souza L., Anbuezhian R.M. Antimicrobial activity of marine sponge *Clathria indica* (Dendy, 1889) - Bioorg. Khim. 2011, Jul-Aug., 37(4), 483-489.
13. Sagar S., Kaur M., Minneman K.P. Antiviral lead compounds from marine sponges - Mar. Drugs 2010, Oct 11, 8(10), 2619-2638.
14. Sipkema D., Franssen M.C., Osinga R., Tramper J., Wijffels R.H. Marine sponges as pharmacy - Mar. Biotechnol. (NY). 2005, May-Jun., 7(3), 142-162.
15. Tohme R., Darwiche N., Gali-Muhtasib H. A journey under the sea: the quest for marine anti-cancer alkaloids - Molecules 2011, Nov 23, 16(11), 9665-9696
16. Yasuhara-Bell J., Lu Y. Marine compounds and their antiviral activities - Antiviral. Res. 2010, Jun., 86(3), 231-240.

Shoyunusov Sarvar Ikramovich

3rd year student of medical faculty,
Tashkent Pediatric Medical Institute. Tashkent city.

Scientific adviser:

Karataeva Lola Abdullaevna

Assistant Ph.D. Department of Pathological Anatomy.
Tashkent Pediatric Medical Institute. Tashkent city.

ASPECTS OF THE VIOLATION OF THE CEREBROSPINAL FLUID SPACE OF THE CRANIAL CAVITY

The article includes the data of literary analysis on aspects of the cerebrospinal fluid space, which are important for physicians.

Key words: violation, injury, aspects, external environment.

The urgency of the problem of nasal liquor currently growing steadily. This is due to the fact that neurosurgeons began to more widely and radically remove craniobasal neoplasms, craniocerebral injuries became more frequent in modern technological society, and the percentage of iatrogenic injuries increased.

According to M. Bernal-Sprekelsen, the discharge of cerebrospinal fluid from the nose develops in 2.6% of cases of patients with TBI, and the CSF fistula is located most often in the frontal area.

According to Landeiro et al. traumatic nasal liquorrhea accounts for up to 70% of cases, O.A. El-Banhawy quotes the same figure. According to the observations of W. Hosemann et al. in 94% of patients with nasal liquorrhea, the latter has a traumatic genesis.

In the case of anterior craniobasal and frontal basal injuries, the paranasal sinuses suffer; with lateral craniobasal and laterobasal pyramids of the temporal bones and the middle ear cavity. The nature of the fracture depends on the applied force, its direction, the characteristics of the structure of the skull; each type of deformity of the skull corresponds to a characteristic fracture of its base. Displaced bone fragments can also damage the meninges.

The analysis of the literature also showed that the meninges prolapse into the bone defect resulting from the injury, preventing it from clotting, and can lead to the formation of a hernia in the fracture site, consisting of the hard and arachnoidal meninges and the medulla.

With a partial tamponade of the site of damage to the dura mater or tissue interposition, liquorrhea can appear after lysis of a blood clot or damaged brain tissue, as well as a result of regression of brain edema and increased liquor pressure during stress, coughing, sneezing, etc. The cause of liquorrhea can be transferred meningitis after injury, as a result of which the connective tissue scars formed in the third week in the area of the bone defect undergo lysis.

Early rhinolikvoreya stops spontaneously during the first week in 85% of patients.

Nasal liquorrhea is a serious disease characterized by the communication of the cerebrospinal fluid spaces of the cranial cavity with the external environment, caused by the violation of the integrity of the natural anatomical barriers separating the cranial cavity from the nasal cavity and paranasal sinuses, and the expiration of cerebrospinal fluid from the nasal cavity.

The authors noted that the fistula, through which the cerebrospinal fluid space of the cranial cavity communicates with the external environment is the entrance gate for infection, so nasal liquorrhea is often accompanied by severe intracranial complications: recurrent secondary purulent meningitis, less often brain abscess and cerebellum, which even can be fatal.

According to M.L. Durand et al, 1993, up to 20% of purulent meningitis are caused by infection of the cranial cavity through the cerebrospinal fluid fistula. Mortality in such cases ranges from 25 to 50%.

Natural anatomical barriers demarcating the cerebral fluid from the nasal cavity and paranasal sinuses are: the cytoplasmic plate, the cerebral walls of the paranasal sinuses, as well as the dura mater densely adhered to the above-mentioned bone structures.

Liquorous circulation includes 3 units — production, circulation and resorption of the cerebrospinal fluid. Under physiological conditions, cerebrospinal fluid is produced mainly in the choroid plexus of the ventricles of the brain with an average speed of 840 ml per day, 35 ml per hour.

The circulation is carried out initially within the III, lateral and IV channels, and then the CSF enters the subarachnoid space of the brain and spinal cord. The total volume of liquor is on average 140 ml.

The outflow of the cerebrospinal fluid occurs mainly in the superior sagittal sinus, from there through the system of other sinuses of the dura mater - into the internal jugular veins and then through the system of veins into the right atrium. The time for complete replacement of liquor is 5-7 hours.

One of the leading reasons for the development of nasal liquorrhea is a craniocerebral injury (TBI). According to A.C. Lopatin and D.N. Kapitanov, nasal liquorrhea due to TBI in approximately 80-90% of cases. According to A. A. Potapov, liquorrhea occurs in 2-3% of observations among all patients with head injuries and in 5-11% of patients with fractures of the base of the skull. The author also believes that in children, especially up to two years, liquorrhea occurs much less frequently, the ratio is 10: 1. This is due to the greater elasticity of the bones constituting the base of the skull in children, as well as the underdevelopment of the frontal and sphenoid sinuses.

Persistent flow is observed with insufficient comparison of bone tissue (displaced fracture), impaired regeneration along the edges of the TMT defect in combination with fluctuations of the liquor pressure.

The low strength of the cribriform plate, the close contact of the arachnoid membrane and the bone with perforation by its olfactory fibers make this area the most susceptible to the occurrence of post-traumatic liquor fistulas. Fractures that pass through the frontal lobe — the sphenoid sinus or ethmoid cells are the most common cause of the dural fistula and the source of rhinoliquorrhea. It is also possible nasal liquorrhea through the openings of the ethmoid bone in the absence of bone damage due to traumatic separation of the olfactory nerve fibers.

According to the authors of the literature, another important cause of nasal liquorrhea today is neurosurgical interventions. This is due to the fact that at present, neurosurgeons more widely and radically remove tumors of the craniobasal region, penetrating into the cavity of the paranasal sinuses. On the other hand, in practice and in the literature there are cases of nasal liquorrhea associated with manipulations in the nasal cavity. They arise as a result of intranasal operations for polyps of the nasal cavity, dissections of the cells of the ethmoid labyrinth, transnasal removal of pituitary tumors, craniotomy in the region of the frontal sinuses, manipulations on the meningocele mistaken for polypoid vegetation of the nasal cavity.

Iatrogenic nasal liquorrhea develops when anatomical structures are damaged, which are risk zones: the roof of the ethmoid labyrinth, the lateral part of the sieve plate, the bony wall between the sphenoid sinus and the posterior lattice cells.

A separate group consists of spontaneous nasal liquorrhea. The cause of the development of spontaneous nasal liquor can be the pathological process of inflammatory, degenerative, neoplastic and disembryogenic genesis of the brain and cranial bones. According to D.O. Spontaneous nasal liquorrhea is observed in 40% of cases among all patients with skull base disembryogenesis.

According to the observations of N.V. Tarasovaya et al., Spontaneous nasal liquorrhea occurs more often in women with clinically confirmed osteoporosis with a decrease in female sex hormones in the period of pre- and menopause.

The congenital defects of the diembryogenic nature include dehiscences of the base of the skull. They are observed most often in the areas of the seams of the cranial bones. According to B.V. Shevrygin, one of the most frequent localization of such a fistula is the lateral wall of the sphenoid sinus.

The authors also found that the tumor process is most often the cause of spontaneous nasal liquorrhea.

According to neurosurgeons, in some cases, spontaneous nasal liquorrhea is a pathognomonic symptom of a brain tumor.

The tumor process can directly destroy the integrity of the skull base and dura mater cusp and lead to the formation of cerebrospinal fluid fistulas. This is particularly true for tumors of the epididymis, which destroy the bottom of the Turkish saddle and grow in the direction of the sphenoid sinus. Tumors of other localization, breaking up, lead to the development of extensive defects of the base of the skull. The development of a tumor in the cranial cavity may result in a nasal liquor indirectly: tumor tissue grows and overlaps the natural lymph outflow pathways, which leads to the development of intracranial hypertension. In such cases, nasal liquorrhea is compensatory decompression, which prolongs the life of the patient.

I.A. Yashan cites the case of the occurrence of nasal liquor from the osteoma of the ethmoid labyrinth.

Osteoporosis should be attributed to degenerative processes leading to the formation of cerebrospinal fluid fistulas. Bone tissue is a dynamic system. In it, throughout the whole life of a person, the processes of destruction of the old bone tissue and the formation of a new one occur, which constitutes the cycle of bone tissue remodeling. An age-related decrease in the intensity of this process causes physiological atrophy of the bone tissue. The rate of bone mass loss depends on age and gender. For women after 35, it is 0.75-2.5% per year, and up to 3-4% after menopause. Osteoporosis is the most common metabolic disease of the skeleton, characterized by a progressive decrease in bone mass in the bone volume, including the bone walls of the ethmoid labyrinth and the sphenoid sinus.

Thus, summing up the literary analysis, we can note the value of studying this problem in medicine.

Literature.

1. Rybak, A.A. Congenital intranasal cerebral hernia / A.A. Rybak, T.V. Matveeva // Russian Rhinology. - 2002. - №3. - p. 358-37.
2. Piskunov, G.Z. Clinical Rhinology / G.Z. Piskunov, S.Z. Squeaky - M.: Medical Information Agency, 2006. - 526 p.
3. Potapov, A.A. Post-traumatic basal liquorrhea / A.A. Potapov // Medical newspaper. - 2002. - №81. - pp. 3-5.
4. Martin D. Surgical management of anterior cranial fluid fracture with cerebrospinal fluid fistulae: a single institution experience / M. Scholsem, F. Scholtes, F. Collignon // Neurosurgery. - 2008. - vol. 62 (2). - p. 463-469.
5. Yoo, H.-M. Detection of CSF Leak in Spinal CSF Leak Syndrome Using MR Myelography: Correlation with Radioisotope Cisternography / H.-M. Yoo, S.J. Kim // Am. J. Neuroradiol. - 2008. - vol. 29 (4). - P. 649 - 654.

ЮРИДИЧЕСКИЕ НАУКИ

Vesna Olena Anatolii'vna.

Post-graduate student, Maxillofacial Surgery Department, Odessa National Medical University

THE SUBSTANTIATION OF THE CORRELATION BETWEEN THE BIOCHEMICAL PARAMETERS OF ORAL LIQUID AND BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH CHRONIC APICAL PERIODONTITIS AND THE PROBABILITY OF SEVERE PURULENT INFLAMMATORY COMPLICATIONS

Весна Олена Анатоліївна

*Аспірант кафедри Хірургічної стоматології
Одеського національного медичного університету*

ОБҐРУНТУВАННЯ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ МІЖ БІОХІМІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ РОТОВОЇ РІДИНИ ТА СИРОВАТКИ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ АПІКАЛЬНИМ ПЕРІОДОНТИТОМ ТА ЙМОВІРНІСТЮ ВИНИКНЕННЯ ТЯЖКИХ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Abstract. Chronic apical periodontitis is a fairly common dental disease characterized by the presence of destructive changes in periapical structures as a result of penetration of infection through endodontic space. The pathological process is characterized by numerous clinical manifestations, due to the variability of the parameters of the individual reactivity of the organism. The disease requires comprehensive diagnostics for the verification of the pathological condition and the search for optimal methods for its treatment. Important is the determination of the most minimally invasive and timely diagnostic methods. This study illustrates the creation of easy-to-use software, which involves determining the possibility of severe suppurative-inflammatory complications of chronic apical periodontitis based on the results obtained after the biochemical analysis of the oral fluid and serum blood of the patient. In accordance with the given correlation between biochemical parameters and the intensity of the inflammatory process, it is possible to optimize the diagnosis of chronic apical periodontitis and choose an effective method of its treatment.

Анотація. Хронічний апікальний періодонтит є досить поширеним стоматологічним захворюванням, що характеризується наявністю деструктивних змін периапікальних структур внаслідок пенетрації інфекції крізь ендодонтичний простір. Патологічному процесу притаманні чисельні клінічні прояви, зумовлені варіативністю параметрів індивідуальної реактивності організму. Захворювання потребує комплексної діагностики для верифікації патологічного стану та пошуку оптимальних методів його лікування. Важливим є детермінація саме малоінвазивних та своєчасних методів діагностики. Дане дослідження ілюструє створення зручного у використанні програмного забезпечення, що передбачає визначення ймовірності виникнення тяжких гнійно-запальних ускладнень хронічного апікального періодонтиту на підставі результатів, отриманих після проведення біохімічного аналізу ротової рідини та сироватки крові пацієнта. Відповідно до наведеної кореляційної залежності між біохімічними параметрами та інтенсивністю запального процесу виникає можливість оптимізувати діагностику хронічного апікального періодонтиту та обрати ефективний метод його лікування.

Key words: chronic apical periodontitis, diagnosis, oral fluid, biochemical parameters, software, correlation, purulent-inflammatory complications.

Ключові слова: хронічний апікальний періодонтит, діагностика, ротова рідина, біохімічні параметри, програмне забезпечення, кореляція, гнійно-запальні ускладнення.

Актуальність проблеми. З-поміж стоматологічних захворювань хронічний апікальний періодонтит посідає значуще місце та характеризується неймовірною поширеністю серед пацієнтів та складністю остаточної терапії, оскільки його лікування часто не призводить до суттєвого покращення. Детермінується як деструктивно-проліферативний процес, що супроводжується явищами лізису та метаплазії периапікальних структур. Захворювання має варіативні клінічні прояви внаслідок мультифакторної етіології та індивідуальної реактивності організму [1,2]. Периапікальні зміни класифікуються відповідно до гістологічної структури: периапікальна гранульома, радикулярна кіста, периапікальний склероз [3].

Патологічний процес потребує комплексного дослідження для верифікації діагнозу та уточнення оптимального методу лікування. Серед необхідних засобів діагностики виокремлюють детальне клінічне обстеження пацієнта, рентгенологічну діагностику, гістологічний аналіз уражених тканин, а також біохімічне, імунологічне та генетичні дослідження.

Висловлюється думка, що клінічні маніфестації та рентгенологічне дослідження не може повною мірою підтвердити діагноз хронічного апікального періодонтиту, на відміну від гістологічного аналізу патологічно видозміненої тканини [4-6].

Серед науковців триває пошук комплексу своєчасних малоінвазивних методів діагностики,

що унеможливить виникнення тяжких гнійно-запальних ускладнень хронічного апікального періодонтиту. Важливим аспектом є прогнозування перебігу хронічного апікального періодонтиту, а саме визначення патогенетичного шляху розвитку захворювання та детермінація ймовірних біологічних параметрів, що його передбачають.

Мета дослідження. Визначити кореляційну залежність між показниками біохімічного аналізу ротової рідини та сироватки крові та імовірністю виникнення тяжких гнійно-запальних ускладнень хронічного апікального періодонтиту.

Матеріали та методи дослідження. Стоматологічний статус пацієнтів, а також ефективність лікування, що проводиться у разі виникнення патологічного процесу у периапікальних тканинах, суттєво залежить від стану неспецифічної резистентності організму, зокрема у порожнині рота, що забезпечується злагодженою роботою нейроендокринної, імунної, бактерицидної, антиоксидантної, антиоксидантної, протеазно-інгібіторної та решти систем [7, 8].

Нами було проведено комплексне біохімічне дослідження, у якому брали участь пацієнти чоловічої та жіночої статей, віком від 18 до 70 років, які були розподілені згідно трьох груп: 1 – стоматологічно та соматично здорові; 2 – пацієнти, з наявними осередками хронічного апікального періодонтиту без ознак загострення; 3 – пацієнти із тяжкими гнійно-запальними ускладненнями хронічного апікального періодонтиту (періостит, остеомієліт, флегмона). Для наочності інтерпретації отриманих даних пацієнтів 3-ої групи було умовно розподілено на 3 підгрупи: 3.1 – пацієнти з неускладненим перебігом хронічного апікального періодонтиту, периапікальний осередок запалення яких було отримано при плановому видаленні ура-

жених зубів у випадку тотального руйнування твердих структур зуба, 3.2 – пацієнти з хронічним апікальним періодонтитом, ускладнена форма (гострий одонтогенний періостит, периапікальний абсцес), 3.3 – пацієнти з тяжкими гнійно-запальними ускладненнями хронічного апікального періодонтиту (гострий одонтогенний остеомієліт, одонтогенна флегмона).

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно з результатами проведеного біохімічного дослідження сироватки крові, ротової рідини та патологічно зміненої периапікальної тканини було проведено ретельний математичний аналіз, результати якого проілюстровано наступними графіками (Рис. 1-6).

1. Графік залежності активності каталази від концентрації лізоциму. Математичні розрахунки проведено за формулою $y = A * x$, де x – концентрація лізоциму, y – активність каталази, A – const (Рис. 1). Наочно проілюстровано характер зміни активності каталази (збільшення активності) при більшій концентрації лізоциму. Скупчення точок навколо позначки 0,4 характеризує достатньо високий вміст лізоциму і відповідно високу активність каталази, що відповідає показникам першої групи дослідження (стоматологічно та соматично здорові пацієнти), точка (0,15; 0,2) зображує дані вказаних біохімічних параметрів другої групи (пацієнти з хронічним апікальним періодонтитом без ознак загострення), скупчення точок навколо позначки 0,1 ілюструє показники третьої групи дослідження (пацієнти з тяжкими гнійно-запальними ускладненнями хронічного апікального періодонтиту). Таким чином, отримавши значення показника наближене до 0,1, можна припустити, хронічний апікальний періодонтит у безсимптомному перебізі достовірно ускладниться тяжкими гнійно-запальними процесами (остеомієтом, флегмоною).

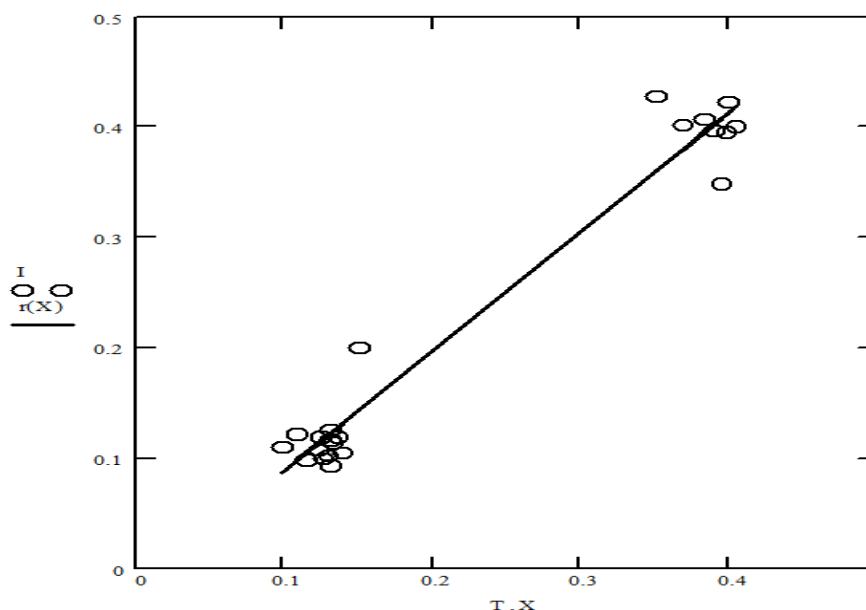


Рис. 1 Графік залежності активності каталази від активності лізоциму

2. Залежність антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) від концентрації лізоциму розраховано за формулою $y(x)=A*exp^{Bx}+C$, де x – активність лізоциму, y – індекс АПІ, A, B, C – const.

Активність лізоциму 0,05-0,1 відповідає результатам біохімічного дослідження пацієнтів третьої групи (тяжкі гнійно-запальні ускладнення) (Рис.2).

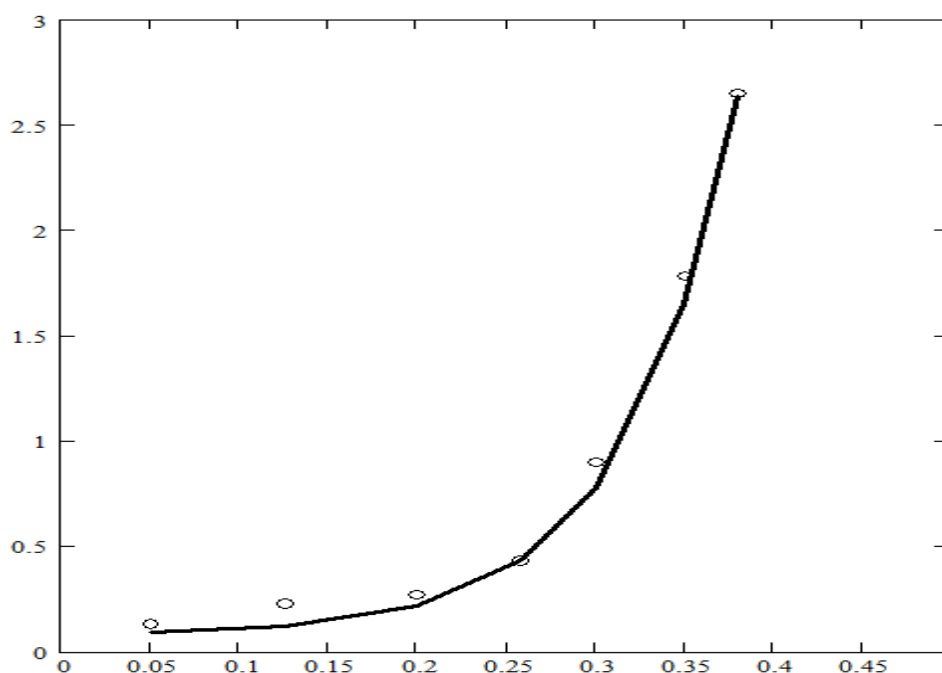


Рис. 2 Графік залежності антиоксидантно-прооксидантного індексу від активності лізоциму

3. Залежність концентрації малонового діальдегіду (МДА) від показників активності лізоциму розрахована за формулою

$y(x) = A-B*x$, де x – активність лізоциму, y – вміст МДА, A, B – const. Відомо, що при розвитку запального процесу у порожнині рота індукується

вільно радикальне окиснення, що супроводжується збільшенням концентрації малонового діальдегіду у ротовій рідині. Наочно проілюстровано, що збільшення вмісту малонового діальдегіду до рівня приблизно 0,8 супроводжується клінічно розвитком тяжких гнійно-запальних ускладнень (Рис.3).

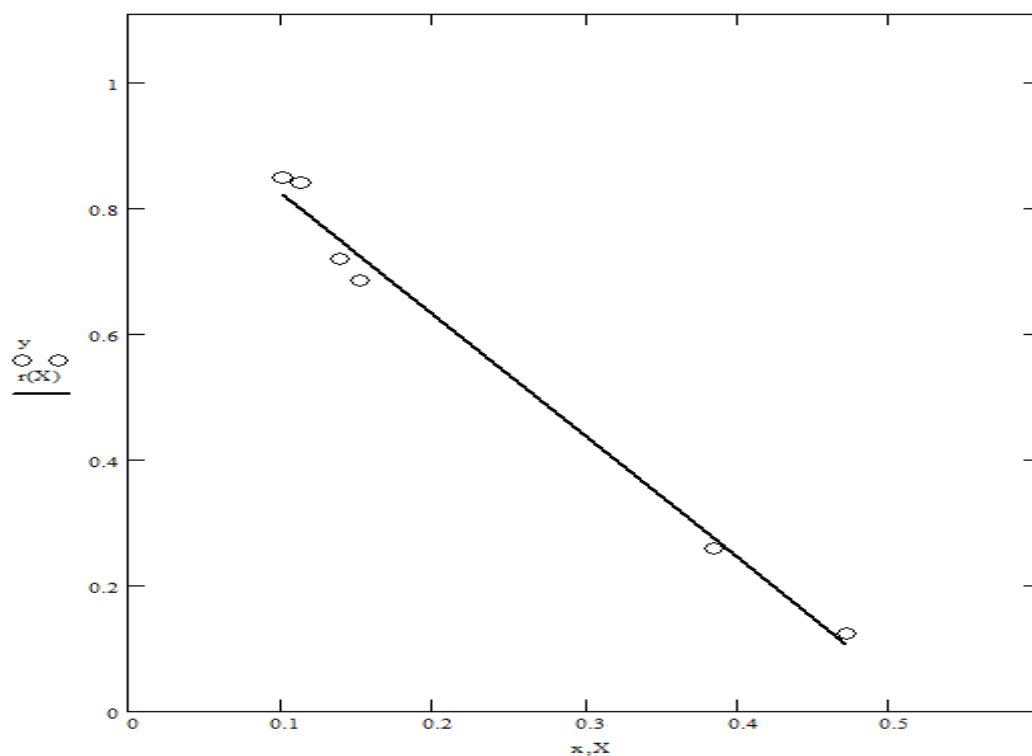


Рис. 3 Графік залежності вмісту малонового діальдегіду (МДА) від активності лізоциму

4. Залежність активності кислої фосфатази від активності лізоциму було розраховано за формулою $y(x) = A * \exp^{-Bx} + C$, де x – активність лізоциму, y – активність кислої фосфатази, A, B, C – const. Згідно з графіком, рівень активності каталази 0,5 та більше відповідає результатам біохімічного дослідження ротової рідини пацієнтів третьої групи дослідження (пацієнти з тяжкими гнійно-запальними ускладненнями хронічного апікального

періодонтиту); скупчення точок у діапазоні від 0,4 до 0,6 концентрації лізоциму при рівні активності каталази 0,2 відповідає результатам дослідження першої групи пацієнтів (соматично та стоматологічно здорові); проміжні значення вказаних параметрів характеризують результати біохімічного дослідження ротової рідини другої групи дослідження (пацієнти з хронічним апікальним періодонтитом без клінічних ознак ускладнення).

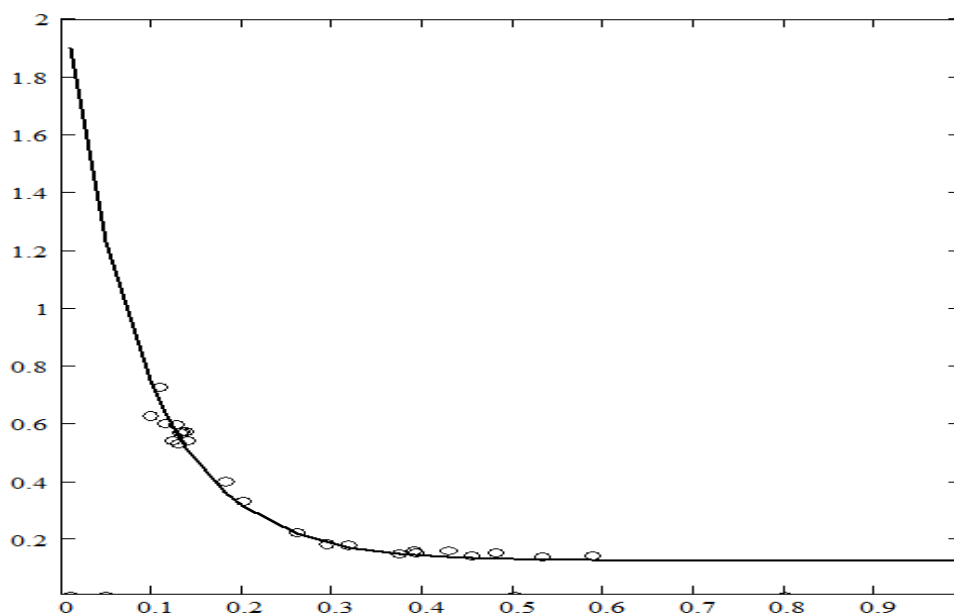


Рис.4 Графік залежності активності кислої фосфатази від активності лізоциму

5. Залежність активності уреазі від активності лізоциму визначалась за формулою $y = A - B * x$, де x – активність лізоциму, y – активність уреазі, A, B – const (Рис.5). Згідно графіку, активність уреазі вище 0,15 відповідає результатам біохімічного дослідження пацієнтів третьої групи дослідження (пацієнти з тяжкими гнійно-запальними

ускладненнями хронічного апікального періодонтиту), середнє значення активності уреазі – друга група (пацієнти з хронічним апікальним періодонтитом без клінічних ознак ускладнення), третя (нижня) точка – перша група дослідження (соматично та стоматологічно здорові пацієнти).

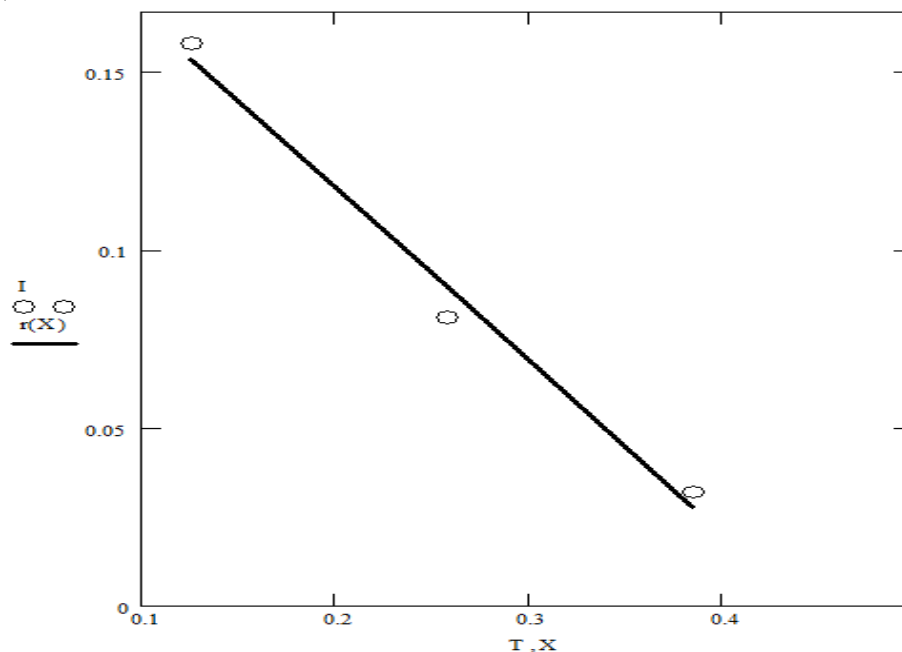


Рис. 5 Графік залежності активності уреазі від активності лізоциму

6. Залежність концентрації інгібітору трипсину від концентрації лізоциму визначалась за формулою $y=A+B*x$, де x – вміст лізоциму, y – концентрація інгібітору трипсину, A, B – const (Рис.6). На графіку видно, що скупчення точок біля позначки 0,1 концентрації лізоциму відповідає третій групі

дослідження (пацієнти з тяжкими гнійно-запальними ускладненнями хронічного апікального періодонтиту), а скупчення точок навколо 0,4 концентрації лізоциму – перша група дослідження (соматично та стоматологічно здорові пацієнти).

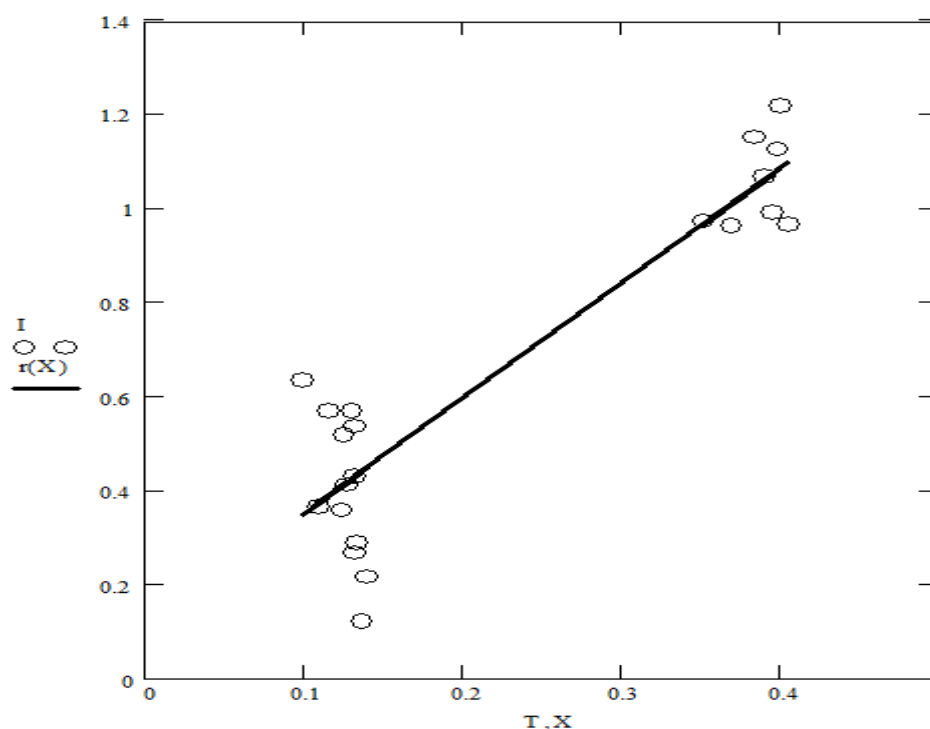


Рис. 6 Графік залежності концентрації інгібітору трипсину від концентрації лізоциму

Підсумуємо результати дослідження, зображені на графіках:

1. На Графіку 1 відмічається лінійна зростаюча залежність активності каталази від активності лізоциму.
2. На Графіку 2 – експонентна зростаюча залежність антиоксидантно-прооксидантного індексу від активності лізоциму.
3. Графік 3 демонструє лінійну спадну залежність вмісту малонового діальдегіду (МДА) від активності лізоциму.
4. Графік 4 ілюструє експонентну спадну залежність активності кислій фосфатази від активності лізоциму.
5. На Графіку 5 визначається лінійна спадна залежність активності уреазы від активності лізоциму.
6. На Графіку 6 – лінійна зростаюча залежність концентрації інгібітору трипсину від концентрації лізоциму.

Для спрощення візуалізації вказаних кореляційних залежностей нами було ініційовано створення комп'ютерного програмного забезпечення, що створює необхідні умови для прогнозування перебігу хронічного апікального періодонтиту за наявності результатів біохімічного аналізу ротової рідини та сироватки крові пацієнтів.

Багато програм використовують графічний інтерфейс, який є більш наочним, інтуїтивно зрозумілим і зручним для користувача, ніж консоль.

Графічний інтерфейс – це вигляд вікна програми, в якому для взаємодії людини і комп'ютера застосовуються графічні компоненти (вікна, меню, кнопки тощо). Користувач має довільний доступ (за допомогою клавіатури або миші) до всіх видимих екранних об'єктів – елементів інтерфейсу.

За допомогою мови програмування Python також можна створювати графічні програми. Для цього в Python застосовується окремий вбудований модуль tkinter. Tkinter це кросплатформений графічний пакет на базі відомої бібліотеки Tk (Tcl), який містить набір графічних компонентів для створення графічного інтерфейсу. Кожен графічний компонент (віджет) – це об'єкт певного класу, що має властивості та методи. Однією з переваг tkinter є те, що цей пакет включений у стандартну поставку Python. Віджет (widget, від англійського Window gadget) – елемент керування – стандартизований компонент графічного інтерфейсу, з яким взаємодіє користувач.

Віджети – це блоки для створення графічного інтерфейсу програми, тобто будівельні цеглинки програми. Більшість віджетів є стандартними у всіх візуальних мовах програмування. Модуль tkinter містить описи класів графічних компонентів, і ми будемо створювати віджети як екземпляри цих класів.

Програма створена в дуже мінімалістичному стилі і в ній стандартно використовуються тільки

два типи віджетів – «Label» (надписи) і «Entry» (поля для вводу і виводу чисел).

Віджет Label (напис) містить рядок (або декілька рядків) тексту і застосовується для виведення заголовків, підписів інших елементів інтерфейсу тощо без можливості редагування його користувачем. Ключовий параметр text визначає рядок, що буде відображено у надпису.

Віджет Entry – це поле для введення тексту, також його можна використовувати й для виведення, дозволяє користувачеві ввести один рядок тексту. Отримати значення рядка, який введено у полі, можна за допомогою метода get.

Для розміщення усіх віджетів використовуються метод «grid». Для ініціювання обчислень використовується метод «bind» по кнопці «Enter» для всіх віджетів «Entry», окрім результуючих.

Введені дані перед обчисленням виправляються, а саме недопустимі в числах символи видаляються, введена десяткова кома чи крапка приводиться до однакового виду. Розрахунки проводяться згідно з графіками і описами меж, що визначають імовірності можливості чи неможливості ускладнень.

Перелік основних використаних у створенні програмного забезпечення віджетів наведено у таблиці.

Таблиця

Список основних використаних віджетів, їх розміщення, імена, значення, пов'язані функції

Ряд	<i>Надписи</i>	<i>поля для вводу і виводу чисел</i>		<i>функції</i>
1	lab_akt_liz (Label) "Активність лізоциму"	ent_akt_liz (Entry)	lab_imovir (Label) "Імовірність"	calc_all
2	lab_akt_ktlz (Label) "Активність каталази"	ent_akt_ktlz (Entry)	ent_imov_ktlz (Entry)	calc_imov_ktlz
3	lab_api (Label) "АПІ"	ent_api (Entry)	ent_imov_api (Entry)	calc_imov_api
4	lab_mda (Label) "Концентрація МДА"	ent_mda (Entry)	ent_imov_mda (Entry)	calc_imov_mda
5	lab_akt_kftz (Label) "Активність кислоти фосфатази"	ent_akt_kftz (Entry)	ent_imov_kftz (Entry)	calc_imov_kftz
6	lab_akt_ureaz (Label) "Активність уреаз"	ent_akt_ureaz (Entry)	ent_imov_ureaz (Entry)	calc_imov_ureaz
7	lab_konc_ingib (Label) "Концентрація інгібітору трипсину"	ent_konc_ingib (Entry)	ent_imov_ingib (Entry)	calc_imov_ingib
8	lab_imov_com (Label) "Загальна імовірність ускладнень"	lab_imov_min (Label) "мінімальна"	ent_imov_min (Entry)	calc_imovs
9		lab_imov_mit (Label) "середня"	ent_imov_mit (Entry)	
10		lab_imov_max (Label) "максимальна"	ent_imov_max (Entry)	

Для вирішення задачі за допомогою програмування використовують метод поділу на підзадачі. Він полягає в тому, що при розробці алгоритму розв'язування складної задачі спочатку визначають основні кроки, тобто розробляють стратегію розв'язування задачі (що зробити?) Після цього розробляють шляхи і методи реалізації намічених кроків (як зробити?)

Алгоритм розв'язування кожної підзадачі можна оформити у вигляді окремого блоку програмного коду – підпрограми. Підпрограма – це поєднана група команд, до якої можна звер-

нутися з будь-якого місця програми необхідну кількість разів. Підпрограми призначені для реалізації алгоритмів розв'язування підзадач деякої складної задачі. Підпрограми можна порівняти з невеликими програмами, які окремо не виконуються, а вбудовуються в основну програму. У Python підпрограми прийнято називати функціями.

Підпрограми роблять наш програмний код більш коротким, зручним для читання і головне – придатним для повторного використання.

На рисунку 7 зображено загальний вигляд створеної програми: Спеціальний калькулятор (О.А.Весна).

Спеціальний калькулятор (О.А.Весна)

Активність лізоциму (o) . (o) Імовірність

Активність каталази	0.25	50.%
АПІ	0.377	74.6%
Концентрація МДА	0.531	82.8%
Активність кислої фосфатази	0.22	6.7%
Активність уреаз	0.093	2.9%
Концентрація інгібітору трипсину	0.719	9.5%
Загальна імовірність ускладнень	мінімальна	2.9%
	середня	37.7%
	максимальна	82.8%

Рис. 7. Загальний вигляд створеної програми

З метою ілюстрації практичного застосування програмного забезпечення наведемо декілька клінічних випадків.

Пацієнт 3. 1979 р.н. звернувся до стоматологічної клініки з приводу скарг щодо періодичного болю в області кутнього верхнього зуба справа, що посилюється при прийомі їжі. Об'єктивно, коронкова частина 15 зуба реставрована фотополімерним матеріалом. Перкусія зубів злегка болісна. На КТ-знімку (Рис. 8) відмічається осередок деструкції кісткової тканини з чіткими формами. Обтурація кореневих каналів щільна, однак в області апексу наявний уламок інструменту для механічної обробки. Під час проведення комплексного обстеження було здійснено забір ротової рідини пацієнта

для проведення подальшого біохімічного дослідження. Отримано наступні показники біохімічних параметрів, що характеризують перебіг запального процесу: активність лізоциму 0,38; антиоксидантно-прооксидантний індекс 2,62; концентрація малонового діальдегіду 0,28; активність кислої фосфатази 0,14; активність уреаз 0,03; концентрація інгібітору трипсину 1,03. За допомогою програмного забезпечення обчислено середню ймовірність розвитку тяжких гнійно-запальних ускладнень хронічного апікального періодонтиту, що становила 23,8 %. За вказаних умов цілком ефективною може бути спроба консервативного лікування хронічного периапікального запалення.

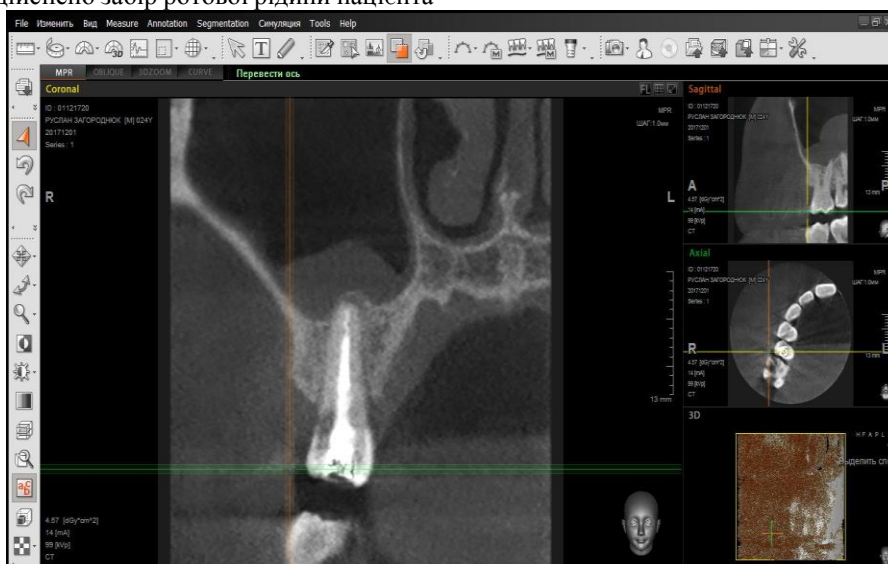


Рис.8 Фотографія КТ-знімку 15 зуба (корональна проекція).

Пацієнт Н. 1969 р.н. звернувся до хірургічного відділення зі скаргами на наявність сильного болю почервоніння та припухлості в області кутніх зубів справа знизу. Об'єктивно: коронкова частина 46, 47 зубів зруйнована, змінена у кольорі. Зондування

каріозної порожнини та порожнини зуба безболісне, перкусія болісна. Спостерігається значна рухомість уражених зубів. Зовнішній огляд пацієнта показав наявність набряку та деформації м'яких тканин у субмандибулярній ділянці. Шкіра

гіперемійована, блискуча, щільна на дотик, не береться у складку. Пальпація патологічного осередку різко болісна. Наявний симптом флуктуації. Під час проведення комплексного обстеження було здійснено забір ротової рідини пацієнта для проведення подальшого біохімічного дослідження. Отримано наступні показники біохімічних параметрів, що характеризують перебіг запального процесу: активність лізоциму 0,13; антиоксидантно-прооксидантний індекс 0,14; концентрація малонового діальдегіду 0,77; активність кислотої фосфатази 0,54; активність уреазы 0,15; концентрація інгібітору трипсину 0,42. За допомогою програмного забезпечення обчислено середню ймовірність розвитку тяжких гнійно-запальних ускладнень хронічного апікального періодонтиту, що становила 80,0%, максимальну ймовірність – 100%. Відповідно до клінічного обстеження та біохімічного дослідження з подальшим аналізом за допомогою запропонованого програмного забезпечення можна достовірно стверджувати, що у даному клінічному випадку наслідком хронічного апікального періодонтиту стало тяжке гнійно-запальне ускладнення (флегмона підщелепного простору).

Висновки. Хронічний апікальний періодонтит є досить поширеним патологічним процесом, що може спричинити надважкі гнійно-запальні процеси щелепно-лицевої ділянки (флегмони) та системні ускладнення (септичний ендокардит). Детермінується як осередкове запалення з подальшою деструкцією периапікальних структур. Науковці розглядають хронічне апікальне запалення саме як інвазивний процес, тому вказують на значущість саме агресивних (деструктивних) його форм: гранулюючого та гранульоматозного. Часто хронічне апікальне запалення характеризується відсутністю виражених клінічних симптомів і виявляється нерідко випадково при рентгенологічному дослідженні стороннього процесу зубо-щелепного апарату. Тому проблемі діагностики деструктивних форм хронічного апікального періодонтиту приділяється значна увага. Зважаючи на різновид патологічного стану і враховуючи інформативність та доцільність застосування певного методу, науковці продовжують пошуки оптимального методу діагностики, що задовольняв би обсяг параметрів, достатніх для верифікації патологічного стану.

При погіршенні патологічного процесу у порожнині рота спостерігається надмірне накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів за рахунок зниження активності антиоксидантного захисту, відбувається посилене розмноження умовно патогенної мікрофлори внаслідок погіршення антимікробного захисту та розвитку запального процесу. Інтенсивність патогенезу гнійно-запальних ускладнень у периапікальних тканинах залежить також від загального стану неспецифічної резистентності організму, так як наше дослідження показує, що утворення запального осередку відбувається на тлі зниження рівня інгібітору трипсину та підвищення рівня еластази в сироватці крові

пацієнтів. Ступінь агресивності розвитку гнійно-запального процесу прямо пропорційна підвищенню активності уреазы (бактеріальна контамінація) та має зворотню залежність від рівня активності лізоцима (антимікробний захист) у патологічно змінній периапікальній тканині.

Проведений математичний аналіз отриманих результатів біохімічного дослідження ротової рідини, сироватки крові та патологічно зміненої периапікальної тканини дозволяє відносно точно спрогнозувати подальший перебіг хронічного апікального періодонтиту, передбачити можливість виникнення тяжких гнійно-запальних ускладнень щелепно-лицевої ділянки (гострий одонтогенний періостит, остеомієліт, флегмона).

Ми запропонували створення зручного у використанні програмного забезпечення, що передбачає визначення ймовірності виникнення тяжких гнійно-запальних ускладнень хронічного апікального періодонтиту на підставі результатів, отриманих після проведення біохімічного аналізу ротової рідини та сироватки крові пацієнта. Відповідно до наведеної кореляційної залежності між біохімічними параметрами та інтенсивністю запального процесу виникає можливість оптимізувати діагностику хронічного апікального періодонтиту та обрати ефективний метод його лікування.

Список літератури

1. **Mirković S., Tadić A., Đurđević Mirković T., Levakov A.** Comparative analysis of accuracy of diagnosis of chronic periapical lesions made by clinical and histopathological examination. *Med Pregl*, 2012; 65(7–8):277–280.
2. **Saraf P.A., Kamat S., Puranik R.S., Puranik S., Saraf S.P., Singh B.P.** Comparative evaluation of immunohistochemistry, histopathology and conventional radiography in differentiating periapical lesions. *J Conserv Dent*, 2014; 17(2):164–168.
3. **Spatafore C.M., Griffin J.A. Jr, Keyes G.G., Wearden S., Skidmore A.E.** Periapical biopsy report: an analysis over a 10- year period. *J Endod*, 1990; 16(5):239–241.
4. **Ricucci D., Mannocci F., Ford T.R.** A study of periapical lesions correlating the presence of a radiopaque lamina with histological findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006; 101(3):389–394.
5. **Schulz M., von Arx T., Altermatt H.J., Bosshardt D.** Histology of periapical lesions obtained during apical surgery. *J Endod*. 2009; 35(5):634–642.
6. **Čolić S., Jurišić M., Jurišić V.** Patofiziološki mehanizmi nastanka radikularnih cista vilice. *Acta Chir Iugosl*. 2008; 55(1): 87–92.
7. **Levyckij A. P.** Adaptive-trophic systems and their role in pathology. *Visnyk stomatologii*. 2003; 1:91–95.
8. **Levyckij A. P.** Functional classification of adaptogens. *Visnyk farmakologii' ta farmacii*. 2007; 2:32–37.

#4 (44), 2019 część 1
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)

#4 (44), 2019 part 1
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>