



#5 (45), 2019 część 6

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)

#5 (45), 2019 part 6

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

Горбунова О.В., Заричанская Х.В., Моисеенко Р.А.

ЛЕЧЕНИЕ ЖЕНЩИН С ВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ НА ФОНЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ:
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ4

Коваль Ю.М., Новікова Ж.О.

ВИКОРИСТАННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ «ІМУПРЕТ» У ДІТЕЙ З
ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ НА ТЛІ ГОСТРИХ ТА ХРОНІЧНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ГЛОТКИ11

Пантус А. В.

ВИВЧЕННЯ МОРФО МЕТРИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК КОЛАГЕНОВИХ ВОЛОКОН НА ПІЗНІХ ТЕРМІНАХ
СУБКУТАННОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ ПОРИСТОГО ВОЛОКНИСТОГО МАТРИКСУ15

Первек М.П.

ОСОБЕННОСТИ ЦИКЛА БОДРСТВОВАНИЕ – СОН У КРЫС С ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛ (ПТЗ)-ВЫЗВАННЫМ
КИНДЛИНГОМ В УСЛОВИЯХ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ (ТСПТ).....21

Тимощук О.В.

ПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ЕМОЦІЙНОГО ВИГОРАННЯ СЕРЕД УЧНІВ ТА СТУДЕНТІВ СУЧАСНИХ
НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ РІЗНИХ ТИПІВ25

Тулегенова Г.А., Егембердиева Р.Е.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ СОЧЕТАННОМ
ВОЗДЕЙСТВИИ СОЕДИНЕНИЙ ХРОМА И БОРА.29

**Амосова К.М., Черняева К.І., Руденко Ю.В.,
Мостбауер Г.В., Ковтун Є.А., Лазарева К.П.**

ПОЛІМОРФІЗМ А1166С ГЕНУ AGTR1 АСОЦІЮЄТЬСЯ З ВАЖКІСТЮ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ І СЕРЦЕВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ.34

Шаргородська І.В., Ніколайчук Н.С.

ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГЛАУКОМУ НИЗЬКОГО ТИСКУ40

Шаргородська І.В., Фролова С.С.

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ВІКОВОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ МАКУЛИ.....47

Ройтберг Г.Е., Шархун О.О.

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ПЕЧЕНИ.....53

Шутов А.Б., Мацканюк А.А.

МЕТОД ДОЛЕВЫХ ТЕНДЕНЦИЙ В ИССЛЕДОВАНИИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ДИНАМИЧЕСКОЙ
ИЕРАРХИИ ВРЕМЕННЫХ РЯДОВ R–R ИНТЕРВАЛОВ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ58

Яворська Т. П.

ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛАЄНСУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ65

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Gorbunova O. V.

Doctor of Medical Sciences

Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Zarichanska Kh. V.

Candidate of Medical Sciences, Master of Medicine

Associate Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Moiseienko R. A.

Doctor of Medical Sciences, Professor

Vice-Rector for Clinical Work

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

TREATMENT OF WOMEN WITH VAGINAL CANDIDIASIS ON THE BACKGROUND OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION: COMPARATIVE ASPECTS

Горбунова Ольга Владимировна

доктор медицинских наук

заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика

Заричанская Христина Владимировна

кандидат медицинских наук, магистр медицины

доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика

Моисеенко Раиса Александровна

доктор медицинских наук, профессор, проректор по лечебной работе

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика

ЛЕЧЕНИЕ ЖЕНЩИН С ВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ НА ФОНЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

Summary: According to the sources, vaginal candidosis develops on a background of papillomavirus infection in 36-41% of cases. The violation of the biocenosis of the vagina decreases the immunological potential of the epithelium and creates real conditions for the carcinogenic effect of the human papillomavirus. **The aim of the work** was a comparative evaluation of the effectiveness and safety of a systemic drug (active ingredient: Fluconazole-150 mg) and a local drug (active ingredient: Butoconazole-20 mg/g) in treatment regimens for women with vulvovaginal candidiasis combined with human papillomavirus dysplasia infection. **Materials and methods.** During this study, 125 patients aged 18–40 years were examined. The treatment was monitored three times: after the first course of treatment, after 3 months and after 6 months. **Results.** The most common causative agents of vaginal candidiasis in our study were opportunistic fungi of the genus *Candida* *C. albicans* – 90.0%; *C. krusei* – 8.0%; the combination of *C. albicans* with other species – 2.0%. The levels of the main anti-inflammatory cytokines, namely IL (interleukin) 6, TNF α (tumor necrosis factor α) are significantly higher, and IL-10 is significantly lower in women with vaginal candidiasis with PVI compared with those in healthy women of reproductive age. The mean values of serum IgA (immunoglobulin A), IL-4, IL-5 did not differ much as compared with the control group. 6 months after the treatment, IL-6, TNF α were at the level of indicators in healthy women of reproductive age. **Conclusions.** Despite the more rapid achievement of a therapeutic effect when using a local drug with the active substance Butoconazole-20 mg/g in patients with vaginal candidiasis against the background of mild forms of cervical dysplasia caused by human papillomavirus infection, a more lasting and long-lasting effect with complete elimination of papillomavirus infection in this the cohort of patients is observed with the use of systemic drugs, namely Fluconazole-150 mg. And also, with a single dose of these drugs, the convenience and safety of use is higher with the systemic drug Fluconazole-150 mg compared with a local drug.

Аннотация: По данным литературы вагинальный кандидоз развивается на фоне папилломавирусной инфекции (ПВИ) в 36-41%. При этом известно, что нарушения биоценоза влагалища снижают иммунологический потенциал эпителия и создают реальные условия для канцерогенного эффекта вируса папилломы человека. **Целью работы** стала сравнительная оценка эффективности и безопасности препарата системного действия (действующее вещество: Fluconazole-150 мг) и препарата местного действия (действующее вещество: Butoconazole-20 мг/г) в схемах лечения женщин с кандидозным вульвовагинитом в сочетании с дисплазией шейки матки, вызванной папилломавирусной инфекцией. **Материалы и методы.** Во время данного исследования было обследовано 125 пациенток в возрасте 18-40 лет. Контроль лечения проводился трижды: после первого курса лечения, через 3 месяца и через 6 месяцев. **Результаты.** Чаще всего

возбудителями вагинального кандидоза в нашем исследовании были условно-патогенные грибы рода *Candida*. *C. albicans* – 90,0%; *C. krusei* – 8,0%; сочетание *C. albicans* с другими видами – 2,0%. Значение уровней основных противовоспалительных цитокинов, а именно ИЛ (интерлейкин) 6, ФНО α (фактор некроза опухоли α) достоверно выше, а ИЛ-10 достоверно ниже у женщин с вагинальным кандидозом на фоне ПВИ по сравнению с показателями у здоровых женщин репродуктивного возраста. Средние значения сывороточного IgA (иммуноглобулина А), ИЛ-4, ИЛ-5 почти не отличались по сравнению с контрольной группой. Через 6 месяцев после лечения ИЛ-6, ФНО α были на уровне показателей у здоровых женщин репродуктивного возраста. **Выводы.** Несмотря на более быстрое достижение терапевтического эффекта при применении местного препарата с действующим веществом Butoconazole-20 мг/г у пациенток с вагинальным кандидозом на фоне легких форм дисплазий шейки матки, вызванных папилломавирусной инфекцией, более стойкий и длительный эффект с полной элиминацией папилломавирусной инфекции у этого контингента пациенток наблюдается при применении препаратов системного действия, а именно Fluconazole-150 мг. А также при однократном приеме этих препаратов удобство и безопасность применения выше у системного препарата Fluconazole-150 мг по сравнению с местным препаратом.

Key words: vaginal candidiasis, human papillomavirus infection, elimination of human papillomavirus, Butoconazole, Fluconazole.

Ключевые слова: вагинальный кандидоз, папилломавирусная инфекция, элиминация вируса папилломы человека, Бутконазол, Флуконазол.

Постановка проблемы

Вагинальный кандидоз – это одно из самых распространенных заболеваний у женщин [5, 6]. Широкомасштабные исследования показали, что 3/4 женского населения планеты хотя бы один раз в своей жизни подверглись такому заболеванию как «молочница», 1/4 женщин периодически жалуются на выделения, причиной которых является грибок *Candida*, 5-10% женщин страдают хронической формой кандидоза [5, 6, 8]. Особого внимания заслуживает тот факт, что каждая пятая женщина является бессимптомным носителем грибковой инфекции [8, 9].

С другой стороны, папилломавирусная инфекция (ПВИ) генитального тракта также находится на одном из первых мест среди инфекций, передающихся половым путем (ИППП), и рассматривается как ведущий фактор цервикального канцерогенеза [10, 13, 14, 15].

Анализ последних исследований и публикаций

В настоящее время известно около ста видов грибов рода *Candida* (С.). Патогенными для человека являются *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parakrusei*, *C. parapsilosis*, *C. Guillermondi* [7, 12]. Эти виды грибов обладают выраженной ферментативной активностью и способностью к продукции протеолитических и липолитических ферментов, обеспечивая высокую адгезию и глубокую пенетрацию в эпителиоциты влагалища [4, 5, 8].

По данным современной медицинской литературы 50-70% сексуально активного взрослого населения в мире инфицированы ВПЧ, при этом только 1-2% имеют клинические проявления [1, 14]. Наибольший ежегодный прирост частоты ВПЧ наблюдается в возрасте от 14 до 24 лет [10, 11]. Уже более 290 000 000 женщин на планете заражены папилломавирусами [10].

Известно, что нарушения биоценоза влагалища снижают иммунологический потенциал эпи-

телиа и создают реальные условия для канцерогенного эффекта вируса папилломы человека (ВПЧ) [10, 13, 15].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы

По данным литературы вагинальный кандидоз развивается на фоне папилломавирусной инфекции в 36-41% [5, 14]. Но проблему сочетания этих двух инфекций еще до конца не изучено. Поэтому мы решили исследовать возможности современной медикаментозной терапии вагинального кандидоза на фоне папилломавирусной инфекции.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности и безопасности системного препарата с действующим веществом Fluconazole-150 мг и местного препарата с действующим веществом Butoconazole-20 мг/г в схемах лечения женщин с кандидозным вульвовагинитом в сочетании с дисплазией шейки матки, вызванной папилломавирусной инфекцией.

Нами были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить этиологию вагинального кандидоза у женщин с дисплазией шейки матки, вызванной папилломавирусной инфекцией.
2. Определить уровни сывороточного иммуноглобулина А (IgA), цитокинов в вагинальных смывах методом иммуноферментного анализа до и после лечения.
3. Исследовать клиническую эффективность системного препарата с действующим веществом Fluconazole-150 мг [2] по сравнению с местным препаратом с действующим веществом Butoconazole-20 мг/г [3] в динамике через 3 и 6 месяцев.
4. Сравнить безопасность применения препаратов системного и местного действий.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели и задач нами было обследовано 125 женщин в возрасте 18-40 лет, 100 из которых страдали кольпитом грибковой этиологии в сочетании с дисплазией шейки матки,

вызванной папилломавирусной инфекцией. Пациентам проводилось лечение системным препаратом с действующим веществом Fluconazole-150 мг (n = 50) в сравнении с лечением препаратом местного действия Butoconazole-20 мг/г (n = 50).

В нашем исследовании пациентки были разделены на три группы:

I (основная группа) – 50 женщин с кольпитом грибковой этиологии в сочетании с дисплазией шейки матки, вызванной папилломавирусной инфекцией, которым проводилось лечение с применением Fluconazole-150 мг.

II (группа сравнения) – 50 женщин с кольпитом грибковой этиологии в сочетании с дисплазией шейки матки, вызванной папилломавирусной инфекцией, которым проводилось лечение с применением Butoconazole-20 мг/г.

III (контрольная) – 25 клинически здоровых женщин репродуктивного возраста.

Критерии исключения:

Наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, а именно:

- сахарный диабет;
- некомпенсированные патологические состояния печени;
- хроническая и острая почечная недостаточность;
- гиперчувствительность к флуконазолу, бутаконазолу или другим азольным соединениям или к любому из вспомогательных веществ препаратов.

Продолжительность исследования 6 месяцев.

Диагностические мероприятия во время первого визита включали следующее:

- оценка характера выделений из влагалища, продолжительности симптоматики, наличия сопутствующей симптоматики, сексуальных контактов в течение последних 12 месяцев, методов контрацепции, результатов последнего профилактического осмотра;
- сбор анамнеза (анамнез жизни, гинекологический, репродуктивный, наследственный, аллергологический);
- объективное клинико-лабораторное обследование.

Лабораторная диагностика включала комплексную оценку вагинального микробиоценоза: микроскопию влагалищных мазков, окрашенных по Грамму, и культуральное исследование с определением вида гриба и чувствительности к противогрибковым препаратам, жидкостную цитологию и количественное определение ВПЧ после исчезновения клинических и лабораторных признаков кандидоза, а также определение уровня сывороточного иммуноглобулина А (IgA), цитокинов в вагинальных смывах методом иммуноферментного анализа.

Стоит заметить, что без лабораторной диагностики остается проблематичным выявить этиологию заболевания и выявить значительное количество инфицированных людей.

Диагностические мероприятия при следующих визитах включали следующее:

- контроль динамики клинических симптомов;
- контроль бактериоскопического обследования;

- кольпоскопия простая и расширенная;
- биопсия шейки матки по показаниям;
- цитологические исследования;
- количественное определение высокоонкогенных генотипов ВПЧ.

Во время нашего исследования мы использовали синдромный подход, который является научно обоснованным и предлагает доступное, безотлагательное и эффективное лечение.

Контроль лечения проводился трижды: после первого курса лечения, через 3 месяца и через 6 месяцев.

Критерии эффективности лечения:

- положительный клинический эффект – отсутствие симптомов и клинических признаков заболевания;

- положительный микробиологический эффект – отсутствие возбудителя.

Клиническая эффективность включала понятия:

1. Выздоровление – отсутствие жалоб и клинических проявлений заболевания при отрицательных результатах лабораторных исследований.
2. Улучшение – уменьшение или исчезновение жалоб при наличии микробиологических изменений.
3. Без изменений – постоянство клинических и лабораторных проявлений после курса терапии.
4. Рецидив заболевания – восстановление клинических и лабораторных признаков вагинального кандидоза у женщин после полного выздоровления в период 1-6 месяцев от начала терапии.

Безопасность препаратов оценивали при наличии побочных реакций.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных женщин составил $24,6 \pm 1,2$ года. У подавляющего большинства (85,0%) женщин менструации начались в возрасте 13-14 лет и были регулярными, только у 15,0% пациенток в анамнезе отмечались нарушения менструального цикла.

Анамнестические данные показали, что в структуре воспалительных заболеваний женских половых органов преобладали: кольпит (70,0%), сальпингоофорит (30,0%), эндометрит (10,0%). Бесплодие отмечали 14% пациенток.

В репродуктивном анамнезе пациентки отмечали:

- наличие беременности – 65,0%;
- одни роды – 28,0%;
- среди родивших угрозу прерывания беременности отмечали 60,0% пациенток, невынашивание беременности – 14%;
- мертворождения – 2,0%.

Обращает на себя внимание диссонанс между микробиологическими и клиническими проявлениями вагинального кандидоза. Так, на выделения из половых путей жаловалось 90,0% пациенток, а при

объективном обследовании чрезмерный характер выделений подтвердился только у 75,0%. Гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища отмечали 60,0% женщин первых двух групп. Однако при микроскопическом исследовании увеличение количества лейкоцитов было диагностировано у 100,0% обследованных женщин.

Полученные данные показали, что дисплазия цилиндрического эпителия легкой и средней степени тяжести (по классификации Бетесда ASC-US Atypical Squamous Cells of Undertermined Significance, плоскоклеточная атипия неизвестного генеза) чаще наблюдались у женщин в возрасте от

18 до 25 лет (61,0%). Исследования на ВПЧ обнаружили преобладание 16, 18, 31 и 52 типов. Согласно результатов гистологических исследований CIN-I диагностирован у 86,0% женщин; CIN-II – в 14,0% обследованных пациенток.

Виды грибов рода *Candida* spp. в нашем исследовании распределились следующим образом:

- *C. albicans* – 90,0%;
- *C. krusei* – 8,0%;
- сочетание *C. albicans* с другими видами – 2,0%.

Оценку чувствительности к противогрибковым препаратам показано в таблице 1.

Таблица 1

Чувствительность грибов рода *Candida* spp к противогрибковым препаратам

Вид грибов рода <i>Candida</i> spp.	Чувствительны к Fluconazole, %	Чувствительны к Butoconazole, %
<i>C. albicans</i>	98,8	95,5
<i>C. krusei</i>	75,0	50,0
<i>C. tropicalis</i> + <i>C. albicans</i>	100,0	100,0

До начала лечения в нашем исследовании женщины отмечали следующие симптомы:

- выделения из половых путей – 75,0%;
- боль, зуд, жжение, дискомфорт в области влагалища и вульвы – 70,0%;
- гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища – 60,0%;
- дизурия – 15,0%;
- неприятный запах из половых путей – 12,0%.

Скорость исчезновения клинических симптомов мы оценивали в течение первых 72 часов (см. Рис. 1, 1-а, 1-б).

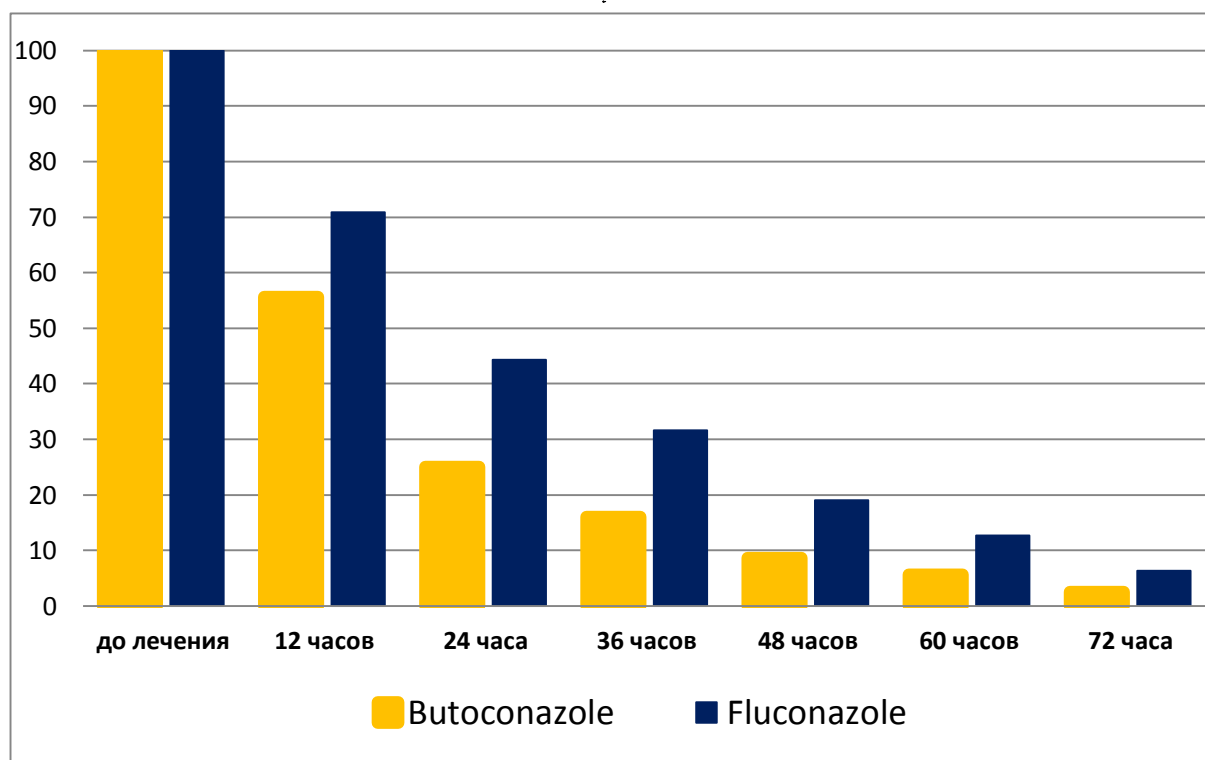


Рис. 1. Динамика исчезновения клинических симптомов

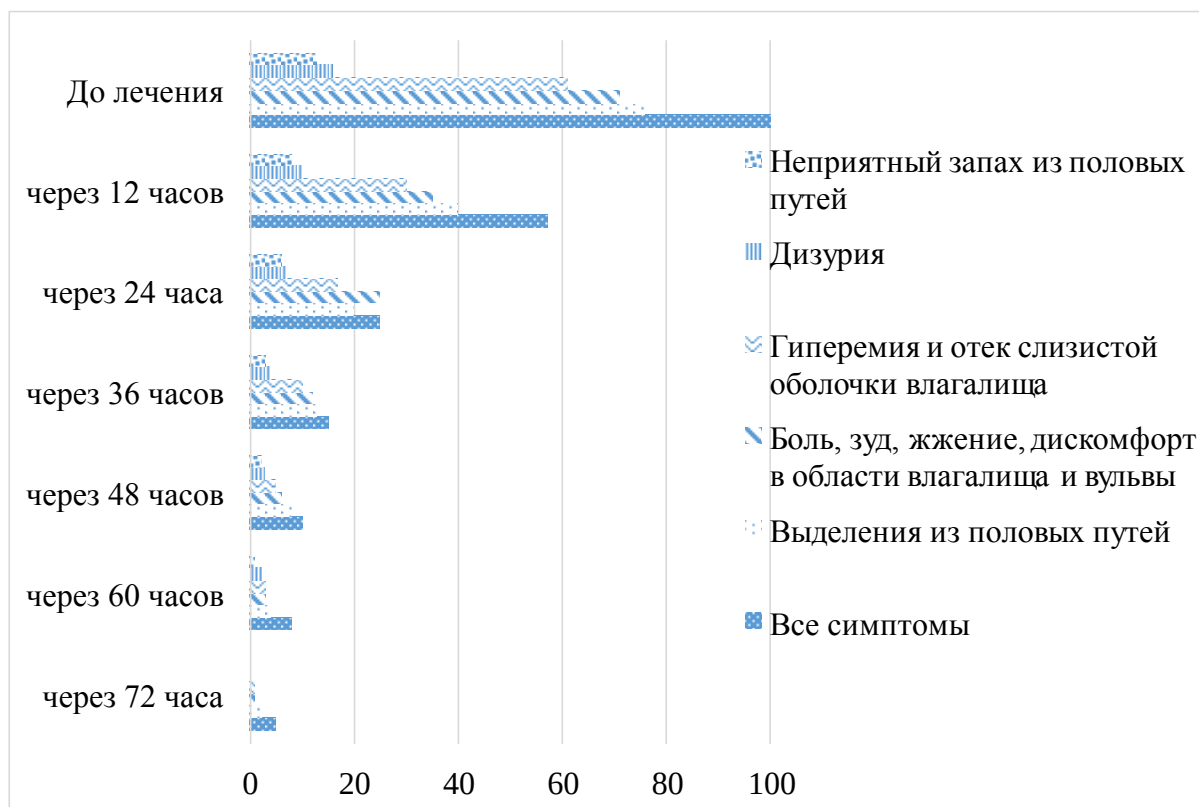


Рис. 1-а. Динамика исчезновения симптомов заболевания в первые 72 часа при однократном применении Butoconazole-20 мг/2



Рис. 1-б. Динамика исчезновения симптомов заболевания в первые 72 часа при однократном применении Fluconazole-150 мг

У женщин исследовали уровни цитокинов методом ИФА. Результаты содержания цитокинов в вагинальных смывах в динамике представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Содержание цитокинов в вагинальных смывах до и после лечения

Группа	ИЛ-4 пг/мл	ИЛ-5 пг/мл	ИЛ-6 пг/мл	ИЛ-10 пг/мл	ФНОα пг/мл
Контрольная	25±8	17±1	94±12	11±2	5±1
До лечения	24±6	23±2	135±15*	6±1*	10±2*
После лечения	21±5	24±3	86±12**	8±1	6±1**

Примечание:

* – разница показателей до лечения ($p < 0,05$)

** – разница показателей после лечения ($p > 0,05$)

Как видно из полученных данных, средние значения показателей основных противовоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНОα выше, а ИЛ-10 ниже у женщин с вагинальным кандидозом на фоне ПВИ по сравнению с контрольной группой. Средние значения сывороточного IgA, ИЛ-4, ИЛ-5 почти не отличались по сравнению с контрольной группой.

Через 6 месяцев после лечения уровни ИЛ-6, ФНОα почти не отличались от контрольной

группы. Отсутствие симптомов кандидоза в динамике через 6 месяцев отмечалась при нормализации уровней цитокинов.

Несмотря на то, что клинический эффект от применения противогрибкового препарата местного действия наступает несколько быстрее, чем при лечении препаратом системного действия, в нашем исследовании мы заметили, что возникновения рецидивов заболевания через 3 и 6 месяцев после проведенного лечения Fluconazole-150 мг достоверно ниже, чем при применении Butoconazole-20 мг/г.

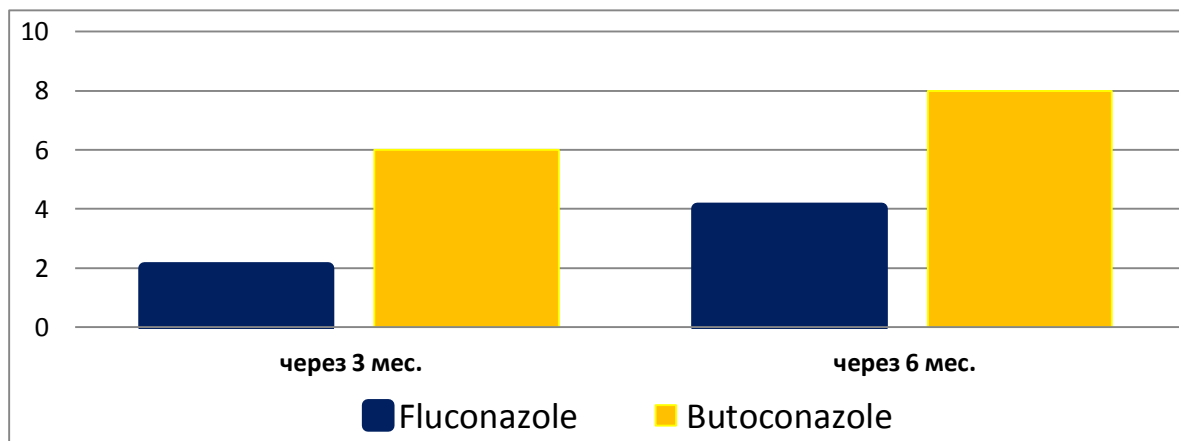


Рис. 2. Рецидивы вагинального кандидоза, %

Примечание:

* – разница показателей с группой сравнения ($p < 0,05$)

После проведенного лечения вагинального кандидоза нами было отмечено полную элиминацию ВПЧ, которая была подтверждена клинически и лабораторно через 3 месяца в 27,0% пациенток I-й группы и 17,0% пациенток II-й группы; через 6 месяцев в 58,0% пациенток I-й группы и 49,0% пациенток II-й группы.

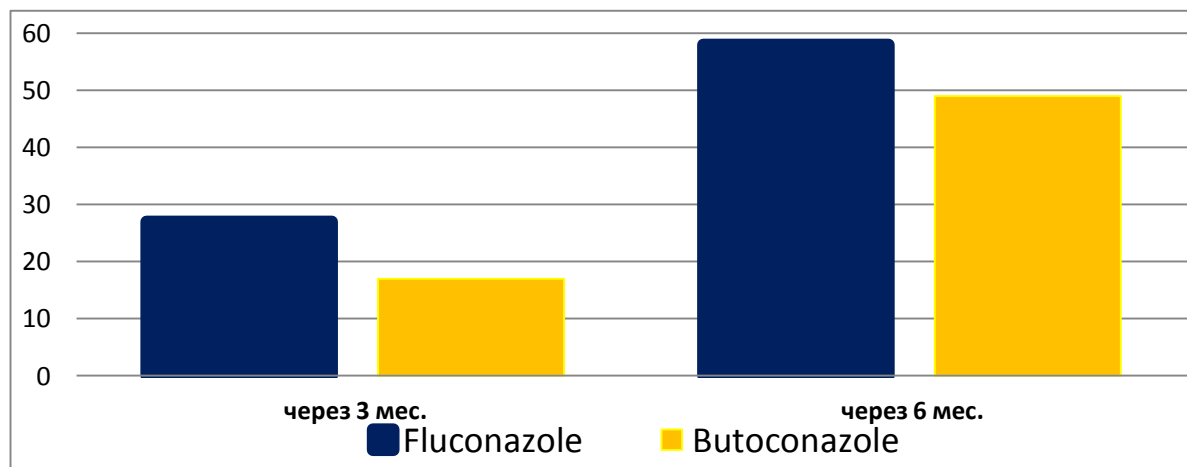


Рис. 3. Элиминация ВПЧ в динамике, %

Побочных действий после применения Fluconazole-150 мг не было, а при применении Butoconazole-20 мг/г была отмечена побочная реакция в виде местной аллергической реакции у одной пациентки, что составило 2,0%.

Выводы:

1. Чаще всего возбудителями вагинального кандидоза в нашем исследовании были условно-патогенные грибы рода *Candida*: *C. albicans* – 90,0%; *C. krusei* – 8,0%; сочетание *C. albicans* с другими видами – 2,0%.

2. Значение уровней основных противовоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНОα достоверно выше, а ИЛ-10 достоверно ниже у женщин с вагинальным кандидозом на фоне ПВИ по сравнению с показателями у здоровых женщин репродуктивного возраста. Средние значения сывороточного IgA, ИЛ-4, ИЛ-5 почти не отличались по сравнению с контрольной группой. Через 6 месяцев после лечения ИЛ-6, ФНОα были на уровне показателей у здоровых женщин репродуктивного возраста.

3. Клинические эффекты после проведенного лечения заключались в следующем:

- симптомы заболевания исчезали достоверно быстрее при применении местной терапии с действующим веществом Butoconazole-20 мг/г (уменьшались почти в 2 раза через 12 часов, исчезали практически полностью – через 48 часов), чем при использовании системной терапии с действующим веществом Fluconazole-150 мг (уменьшались почти в 2 раза через 24 часа, исчезали практически полностью – через 72 часа);

- рецидивы заболевания через 3 и 6 месяцев возникали достоверно реже после применения системной терапии по сравнению с местной;

- полная элиминация ВПЧ была подтверждена клинически и лабораторно у большего числа пациенток после применения системного препарата, чем местного (через 3 месяца у 27,0% пациенток I-й группы и 17,0% пациенток II-й группы; через 6 месяцев у 58,0% пациенток I-й группы и 49,0% пациенток II-й группы).

4. Безопасность применения системного препарата с действующим веществом Fluconazole-150 мг подтверждается отсутствием побочных реакций

после применения в нашем исследовании, в то же время при применении местного препарата с действующим веществом Butoconazole-20 мг/г в 1 случае была отмечена местная аллергическая реакция, что составило 2%.

В заключение хочется подчеркнуть, что, не смотря на более быстрое достижение терапевтического эффекта при применении местного препарата с действующим веществом Butoconazole-20 мг/г у пациенток с вагинальным кандидозом на фоне легких форм дисплазий шейки матки, вызванных папилломавирусной инфекцией, более стойкий и длительный эффект с полной элиминацией папилломавирусной инфекции у этого контингента пациенток наблюдается при применении препаратов системного действия, а именно Fluconazole-150 мг. А также при однократном приеме этих препаратов удобство и безопасность применения выше у системного препарата Fluconazole-150 мг по сравнению с местным препаратом.

Список литературы:

1. Довлетханова Э. Р., Прилепская В. Н. Дифференцированный подход в лечении заболеваний гениталий у женщин, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. / Акушерство и гинекология. – 2015. – № 10. – С. 118-124.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Флузамед (Fluzamed), Rotapharm.
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гинофорт (Gynofort), Gedeon Richter.
4. Кравченко О. В. Сучасні підходи до корекції мікробіоценозу піхви на етапі прекоцепційної підготовки. / Репродуктивна ендокринологія. – 2017. – № 6(38). – С. 26-29.
5. Роговская С. И., Липова Е. В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. / Под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. – М.: Издательство журнала Status Paesens. – 2014. – 832 с.
6. Сергеев А. Ю., Иванов О. Л., Караулов А. В., Маликов В. Е., Сергеев Ю. В., Жарикова Н. Е. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология,

патогенез. Систематический обзор современной литературы. – 2000.

7. Сергієнко М. Ю. Сучасні стандарти терапії вульвовагінального кандидозу. / Здоров'я жінки (Health of woman). – 2015. № 6 (102). – С. 55-58.

8. Соловьєва А. В., Плаксина Н. Д., Сильвестрова Г. А. Вульвовагінальний кандидоз: як уникнути рецидивів. Клінічна лекція. / під ред. Радзинського В. Е. — М.: Редакція журналу StatusPraesens, 2013. – 16 с.

9. Donders, G., Bellen, G., & Mendling, W. Management of Recurrent Vulvo-Vaginal Candidosis as a Chronic Illness. // Gynecologic And Obstetric Investigation. – 2010. – № 70(4). – P. 306-321.

10. McGuire, S. World Cancer Report 2014. // Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. – 2016. – Advances In Nutrition. – № 7(2). – P. 418-419.

11. Pestrikova, T., & Panfilova, Y. Pregravid training for women with chronic cervicitis associated with HPV infection. // Consilium Medicum. – 2016. – № 18(6). – P. 36-37.

12. Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G., Koenig, S., & McCulle, S. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. // Proceedings Of The National Academy Of Sciences. – 108(Supplement_1). – 2010. – P. 4680-4687.

13. Saslow, D., Solomon, D., Lawson, H., Kilkenny, M., Kulasingam, S., & Cain, J. et al. (2012). American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. // CA: A Cancer Journal For Clinicians. – 2012. – № 62(3). P. 147-172.

14. Schneider, A. Pathogenesis of genital HPV infection. // Sexually Transmitted Infections. – 1993. – № 69(3). – P. 165-173.

15. Smith, R., Andrews, K., Brooks, D., Fedewa, S., Manassaram-Baptiste, D., Saslow, D., & Wender, R. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. // CA: A Cancer Journal For Clinicians. – 2019. – № 69(3). – P. 184-210.

УДК 616.311.2-002.2-06:616.322-002.2]-053.2-092-085

Koval Yuriy Mykolajovych

Cand. Med.,

Novikova Zhanna Oleksii'vna

Cand. Med.,

Odessa National Medical University

ADMINISTRATION OF COMBINED HERBAL DRUG IMUPRET IN CHILDREN WITH CHRONIC GENERALIZED CATARRHAL GINGIVITIS ASSOCIATED WITH ACUTE AND CHRONIC DISEASES OF THE PHARYNX

Коваль Юрій Миколайович

к.мед.н., доцент

Новікова Жанна Олексіївна

к.мед.н., доцент

Одеський національний медичний університет

ВИКОРИСТАННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ «ІМУПРЕТ» У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ НА ТЛІ ГОСТРИХ ТА ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЛОТКИ

According to the research findings, herbal drug Imupret has proved its efficacy in treatment of 38 out of 41 patients, without any side effects. The drug's clinical efficacy values and its immunomodulatory effect prove that Imupret may be recommended as a single drug for treatment of patients with chronic diseases of the periodontal tissues and pharynx. It is feasible to administer the drug in addition to antibacterial therapy, when treating patients with acute inflammatory processes. Moreover, Imupret is efficient for prevention of postoperative complications after tonsillectomy.

Дані проведеного дослідження довели, що препарат рослинного походження «Імупрет» виявився ефективним при лікуванні 38 із 41 пацієнтів, побічної дії не визначалось від прийому препарату в жодному з випадків. Отримані результати клінічної ефективності препарату та його імуномодуюча дія свідчать, що «Імупрет» може бути рекомендований для лікування хворих на хронічні захворювання тканин пародонта та глотки для монотерапії. При лікуванні хворих із гострими запальними процесами препарат доцільно використовувати як доповнення до антибактеріальної терапії. Крім того «Імупрет» є ефективним для профілактики після операційних ускладнень при проведенні тонзилектомії.

Keywords: *Imupret, children, chronic generalized catarrhal gingivitis, acute and chronic diseases of the pharynx.*

Ключові слова: *«Імупрет», діти, хронічний генералізований катаральний гінгівіт, гострі та хронічні захворювання глотки.*

Серед загальних чинників, які беруть участь у виникненні хвороби пародонту, важливу роль відіграють ендокринні хвороби, порушення гормональної функції статевої системи, хвороби травного каналу, гіповітаміноз, нервово-соматичні хвороби, захворювання горла та глотки тощо.

В основі механізму розвитку патології тканин пародонту лежать такі явища, як пошкодження клітинних елементів, підвищення концентрації біологічно активних речовин, судинно-тканинної проникності, розлади мікроциркуляції, ексудація і клітинна інфільтрація руйнування колагену і деполімеризація основної речовини сполучної тканини, порушення транскапілярного обміну, вторинна гіпоксія, акантоз епітелію ясенної борозни і заміщення його епітелієм ротової порожнини, порушення зубоясенного прикріплення, утворення пародонтальної кишені [1, 2, 3].

Поряд із цим виникають зміни в мікроциркуляторному руслі пародонту у вигляді гемостазу, васкуліту та утворення тромбів. Довколишні тканини просочуються білками (альбумін, фібрин – фібріноген, імуноглобуліни класів А і М) і клітинними елементами (лімфоцитами і плазматичними клітинами), що призводить до ущільнення запальних інфільтратів у яснах. Унаслідок активізації тканинної і бактеріальної гіалуронідази, еластази і колагенази та інших ферментів відбуваються зміни в структурі сполученої тканини пародонту. Створюються умови для розвитку патологічної грануляційної тканини, у процес поступово втягуються нові тканини, поширюючись з ясен на періодонт та комірковий відросток [1-4].

Проблемам лікування та профілактики гострих та хронічних захворювань глотки присвячена велика кількість робіт (Д.І. Заболотний та співавт., 1998; О.Ф. Мельников, 1998, 1999), але далеко не всі питання у цьому напрямку вирішенні остаточно.

Питання відносно порушення імунного статусу при декомпенсованій формі хронічного тонзиліту (ХТ) досить часто розглядаються багатьма авторами (Е.В. Гюллінг та співавт., 1976; А.Е. Вершигора, 1978; В.М. Горбачевський, 1979; О.Ф. Мельников, 1998). Існують також дослідження, які свідчать, що і при різних формах хронічного фарингіту (ХФ) характерними є не тільки місцеві зміни слизової оболонки ротоглотки, але й порушення імунного гомеостазу всього організму (В.Л. Драгомирецький та співавт., 1983) [5, 6].

Не менш важливими є зрушення імунного статусу при таких ускладненнях гострих тонзилітів, як паратонзиліти та паратонзиллярні абсцеси (Н.А. Арефєва та співавт., 1998) і питання профілактики ускладнень після оперативного лікування декомпенсованої форми ХТ, особливо в тих випадках, коли призначення антибіотиків для їх попередження є небажаним. Всі ці ускладнення виникають зазвичай на фоні зниження опірності організму і потребують не тільки протизапальної, але й імуномодуючої терапії. У зв'язку з цим пошук сучасних імуноактивних медикаментозних засобів терапії при цих за-

хворюваннях заслуговує увагу, особливо у випадках коли захворювання глотки комбінуються з захворюваннями тканин пародонту, а саме з хронічним генералізованим катаральним гінгівітом (ХГКГ) [5, 6, 7].

В наш час в арсеналі сучасних лікарів з'явилась велика кількість препаратів, дія яких спрямована на відновлення захисних сил організму. Це комбіновані гомеопатичні препарати (тонзілотрен, інфлюцид), «живі вакцини» (ІРС-19, рибомуніл, бронхомунал). Препарати рослинного походження посідають у цьому ряду важливе місце завдяки м'якій терапевтичній дії, низькій токсичності, здатності здійснювати вплив на різні ланки патологічного процесу [5, 6, 7, 8].

Мета дослідження. В роботі ми ставили за мету вивчення ефективності препарату «Імупрет» виробництва компанії «Біонорика» (Німеччина) у дітей з ХГКГ на тлі гострих та хронічних захворювань глотки.

Для здійснення поставленої мети були вирішені такі задачі:

1. Дослідити ефективність використання препарату «Імупрет» у хворих дітей на ХГКГ з декомпенсованою формою ХТ та катаральною і гіпертрофічною формами ХФ.

2. Визначити вплив препарату «Імупрет» на імунний статус у хворих дітей з ХГКГ на тлі ХТ та ХФ.

3. Визначити ефективність призначення препарату «Імупрет», як доповнення до антибактеріальної терапії при лікуванні хворих дітей з ХГКГ на тлі паратонзиліту та паратонзиллярного абсцесу.

4. Дослідити ефективність використання препарату «Імупрет» у хворих дітей на ХГКГ для профілактики післяопераційних ускладнень після проведення тонзилектомії.

«Імупрет» - комбінований препарат рослинного походження у склад якого входять екстракти кореня алтею, квітів ромашки, листя горіха, трави тисячолітника, кульбаби, хвощу, кори дуба.

Фармакологічну дію препарату зумовлюють властивості перелічених компонентів. Вона полягає у стимулюванні захисних сил організму за рахунок підвищення фагоцитарної активності макрофагів та гранулоцитів. Полісахариди, ефірні олії та флавоноїди ромашки, алтею та кульбаби здійснюють протизапальну дію і зменшують набряк слизової оболонки глотки та ротоглотки. Кора дуба, багата на танін, має антивірусну активність. Однією з безперечних переваг цього препарату є відсутність протипоказів до призначення та побічної дії від його використання (Vidal, 1999) [5, 6, 8].

Під нашим спостереженням знаходилась 41 дитина з ХГКГ хвора на гостре та хронічне захворювання глотки що приймали препарат «Імупрет». Вік пацієнтів коливався від 10 до 15 років, серед них хлопчиків було – 22, дівчинок – 19. Контрольну групу становили 34 хворих дитини відповідного віку та статі з такою ж патологією, які не отримували препарат.

Кількість досліджених хворих дітей з ХГКГ за нозологічними формами була наступна: ХТ, декомпенсована форма (тонзилотенна інтоксикація) – 12 осіб; стан після операції тонзилектомії – 8 осіб.

«Імупрет» призначався при ХТ і ХФ по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 30 днів. При паратонзилітах і паратонзиллярних абсцесах та після тонзилектомії по 2 таблетки або 25 капель 6 разів на добу протягом 14 днів.

Всім хворим дітям проводилось клінічне та лабораторне обстеження (огляд порожнини рота, ЛОР – органів, загальний аналіз крові, сечі).

Пацієнтам (дітям) з ХГКГ на тлі із ХТ та ХФ проводилось імунологічне обстеження, із оцінкою таких показників:

- 1) рівень Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій у периферичній крові;
- 2) активність природних цитотоксичних клітин, що визначалась з застосуванням радіоізотопної методики;
- 3) рівень імуноглобулінів G, M, A у сироватці крові;
- 4) рівень циркулюючих імунних комплексів;
- 5) комплементарна активність сироватки крові;
- 6) рівень фагоцитозу.

Критеріями оцінки ефективності препарату були динаміка покращення клінічної симптоматики захворювань тканин пародонту на тлі гострих та хронічних захворювань глотки та нормалізація імунологічних показників за період лікування препаратом «Імупрет».

Результати проведених досліджень. В результаті проведених досліджень було встановлено, що у дітей хворих на ХГКГ на тлі декомпенсованої форми ХТ (вид декомпенсації = тонзилотенна інтоксикація) при прийомі препарату відбувалася нормалізація загального стану, суб'єктивно пацієнти відмічали зменшення втомлюваності, більш рідке виникнення головних болів, зменшення їх інтенсивності, зменшення неприємних відчуттів в горлі, у 4-ох хворих з 12-ти припинився субфебрилітет.

При об'єктивному дослідженні відмічалось покращення фарингоскопічної картини (зменшилися явища набряку та гіперемії країв піднебінних

дужок у 6-ти пацієнтів, санувалися лакуни мигдаликів у 5-ти, у 4-ох пацієнтів зменшилися, а у 3-ох зникли явища регіонального лімфаденіту).

Діти хворі на ХГКГ на тлі ХФ під час прийому «Імупрета» відмічали зменшення таких неприємних відчуттів, як першіння та відчуття «комка» у горлі.

При фарингоскопії визначено зменшення гіперемії та набряку слизової оболонки задньої стінки глотки, при гіпертрофічній формі у 2-ох хворих зменшилась кількість гранул, вони стали блідішими.

Прийом препарату покращив стан тканин пародонту в дітей хворих на ХГКГ. Істотно знизилась вираженість ступеня кровоточивості ясен, проби Шіллера-Писарева, показника індексу РМА у модифікації Ратта, підвищилась на 22% стійкість капілярів ясен до дозованого вакууму ($p < 0,05 - 0,001$), покращився гігієнічний стан ротової порожнини ($p < 0,001$). Результати даних проби кровоточивості (Н.Р. Muhlemann, S. Son), проби Шіллера-Писарева, індекса РМА, стійкості капілярів ясен після прийому препарату «Імупрет» мають суттєві відмінності у бік нормалізації показників відносно до результатів у контрольній групі дітей ($n=34$), які не отримували препарат ($p < 0,01; 0,001$).

При проведенні імунологічних досліджень всім хворим дітям було проведено визначення чутливості до препарату. Лікування препаратом проводилось тим хворим, у яких показники чутливості були більші одиниці. Слід відмітити наявність кореляції між величиною чутливості до препарату та ступенем нормалізації імунологічних показників. Паралельно проводилось визначення чутливості до таких препаратів, як спленін та тімалін. У 18 пацієнтів з 21 чутливість до «Імупрета» була вищою.

Проведені імунологічні дослідження хворих дітей у ХГКГ на тлі хронічних захворювань глотки довели наявність моделюючої дії препарату на фагоцитарну активність макрофагів та гранулоцитів, про що свідчила нормалізація фагоцитарного індексу у 15 пацієнтів, з 21 обстежених дітей. Дані наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Середні показники неспецифічного імунітету у дітей хворих на ХГКГ на тлі ХТ і ХФ до та після прийому препарату «Імупрет»

Показники	До лікування N=21	Після лікування N=21
Фагоцитоз (фагоцитарний індекс)	58,3 ± 10,3	86,8 ± 9,8*
Імунні комплекси, ум. од.	96,3 ± 25,4	148,3 ± 26,5

Примітка: - * Зміни є статистично достовірними, $p \leq 0,05$.

Як видно з таблиці, після прийому препарату підвищився фагоцитарний індекс, що є свідченням активізації механізмів неспецифічного захисту. Крім того відбулося підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів, але ці зміни не є статистично достовірними.

Торкаючись стану специфічного клітинного імунітету слід відмітити що, препарат спричинив

нормалізацію співвідношення Т-хелперів та Т-супресорів. Зниження цього показника є маркером хронічного запального процесу. Його підвищення після проведеного лікування є прогностично сприятливим показником, щодо стабілізації процесу.

В таблиці 2 наведені дані про зміни показників Т-лімфоцитів під впливом препарату «Імупрет».

Зміна середніх показників клітинного імунітету у дітей хворих на ХГКГ на тлі ХТ і ХФ до та після прийому препарату «Імупрет»

Показники	До лікування N=21	Після лікування N=21
T-лімфоцити, %	42,5 ± 1,54	44,3 ± 1,61
T-хелпери, %	25,5 ± 1,45	32,6 ± 1,51*
T-супресори, %	13,7 ± 1,12	9,7 ± 0,98*
Співвідношення Тх/Тс	1,9 ± 0,44	3,4 ± 0,51*

Примітка: - * Зміни є статистично достовірними, $p \leq 0,05$.

Статистично достовірних зрушень у інших показниках імунограми за нашими даними не було визначено.

При застосуванні препарату як доповнення до антибактеріальної терапії у хворих дітей на ХГКГ на тлі паратонзиліту та паратонзиллярного абсцесу спостерігалось більш швидке покращення загального стану, зникнення або значне зменшення болісності при ковтанні. Покращення загального стану та зменшення болі у горлі пацієнти відмічали вже на 2-й – 3-й день.

При огляді була відмічена більш швидка нормалізація фарингоскопічної картини. Очищення порожнини абсцесу від гною відбувалося протягом 3-4 діб (порівняно з 5-6 добою в контрольній групі). При паратонзиліті нормалізація фарингоскопічної картини (зникнення асиметрії, інфільтрації та гіперемії піднебінних дужок) відбувалася на 3-4 день. Якщо загальний ліжкодень у хворих на паратонзиліти та паратонзиллярні абсцеси становить приблизно 4,7, то серед пацієнтів, що приймали «Імупрет» він приблизно дорівнює 3,7.

При стоматологічному огляді також була відмічена нормалізація пародонтологічної картини: зниження ступеня кровоточивості ясен, проби Шіллера-Писарева, показника індекса РМА, покращився гігієнічний стан ротової порожнини, особливо відносно до результатів у контрольній групі дітей, які не отримували препарат «Імупрет» ($p < 0,05-0,001$).

У хворих дітей з ХГКГ, після проведеної тонзилектомії призначення препарату привело до більш легкого перебігу післяопераційного періоду, зменшення вираженості больового синдрому протягом перших діб, у жодного з дітей не спостерігалось виникнення післяопераційних ускладнень, тонзиллярні ніші очищувались від фібринозного нальоту на 5-6 день (порівняно із 7-8 днем у контрольній групі). Жодний з пацієнтів, що приймали «Імупрет» у післяопераційному періоді не отримували антибактеріальної терапії. У пацієнтів також суттєво покращувався пародонтологічний стан ротової порожнини, нормалізувався гігієнічний стан порожнини рота ($p < 0,001$).

Побічної дії від прийому препарату «Імупрет» за нашими даними не спостерігалось. Алергічних реакцій або інших видів індивідуальної непереносимості препарату не було виявлено в жодному з випадків.

У трьох пацієнтів (2-х хворих на декомпенсовану форму ХТ на тлі з ХГКГ, та 1-го пацієнта з гіпертрофічною формою ХФ на тлі з ХГКГ) не було виявлено позитивного ефекту від прийому препарату. Вони не відмітили суттєвих змін у своєму самопочутті. При проведенні імунологічного дослідження статистично вірогідної нормалізації показників у імунограмах цих пацієнтів до та після лікування не відбулося.

Висновки. Враховуючи дані проведеного дослідження можна зробити висновок, що препарат рослинного походження «Імупрет» виявився ефективним при лікуванні 38 із 41 пацієнтів, побічної дії не визначалось від прийому препарату в жодному з випадків.

Аналіз отриманих результатів клінічної ефективності комбінованого препарату рослинного походження та його імуномодулююча дія свідчать, що «Імупрет» може бути рекомендований для лікування хворих на хронічні захворювання тканин пародонта та глотки для монотерапії. При лікуванні хворих із гострими запальними процесами препарат доцільно використовувати як доповнення до антибактеріальної терапії. Крім того «Імупрет» є ефективним для профілактики післяопераційних ускладнень при проведенні тонзилектомії у цього контингенту дітей.

References

1. Khomenko L. A., Kiselnikova L. P. Therapeutic Paediatric Dentistry. Kiev, Kniga-plyus;2013:523-618.
2. Borovskiy E. V., Barysheva Y. D., Maksimovskiy Y. M. et al. Therapeutic Dentistry/ edited by Prof. Borovskiy E. V. – 2nd edition revised and enlarged. – Moscow: /000/ Medical Information Agency;1997:544.
3. Balin V. N., Iordanishvili A. K., Kovalevskiy A. M. Practical Periodontology – St. Petersburg: PeterPress, 1995. – p. 272 – (Practical Medicine series).
4. Koval Yu. N., Tsevkukh L. B. Urgent Problem of Our Time: Gingivitis in Children, Teenagers and Young People. Modern Science – Moderni veda. – Praha - Ceska republika (Czech Republic), Nemoros. 2016; 2:128-139.
5. Drynov G. I., Ivanyushyna O. K., Dyakova F. N. Outcome of Treatment of Chronic Tonsillitis Children with Tonsilgon. Detskiy doctor. 2001;1:67-69.
6. Ryazantsev S. V., Zakharova G. P., Drozdova M. V. Experience in Administration of Tonsilgon N.

Novosti otorinolaringologii i logopatologii 2001;3:116-118.

7. Drynov G. I., Ivanyushyna O. K., Dyakova F. N. Prevention and Treatment of Respiratory Infections with Specific Immunotherapy. Lechashhij vrach. 2001;3:45-47.

8. Mitin Yu. V., Deeva Yu. V. Experience in Administration of Tonsilgon N in Patients with Acute and Chronic Diseases of the Pharynx. Proceedings of the IX Congress of Otorhinolaryngologists of Ukraine. Kyiv; 2000:101-105.

УДК 616.314-083:528.315-38

Пантус А. В.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

м. Івано-Франківськ

НДР «Комплексна оцінка та оптимізація методів прогнозування, діагностики та лікування стоматологічних захворювань у населення різних вікових груп»

№ держреєстрації 0114U001788

ВИВЧЕННЯ МОРФО МЕТРИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК КОЛАГЕНОВИХ ВОЛОКОН НА ПІЗНІХ ТЕРМІНАХ СУБКУТАННОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ ПОРИСТОГО ВОЛОКНИСТОГО МАТРИКСУ

Резюме. Проблема, що стоїть перед тканинною інженерією полягає в тому, щоб оптимізувати виділення, розмноження і диференціювання клітин, сконструювати матрикси або системи доставки, сприяючи підтримці, координації регенерації тканин у трьох вимірах. Одним із важливих критеріїв, який повинен враховуватись при конструюванні матриксу – його здатність утворювати оптимальну підложку для підсадки клітинних субстратів. Мета дослідження – експериментально оцінити характер розвитку колагенової підложки на пізніх термінах субкутанної імплантації біополімерного волокнистого матриксу.

Дослідження проводилось на 20 лабораторних тваринах (кролі), які були поділені на 2 групи. Першій групі порівняння: 10-ом тваринам проводилось оперативне втручання, яке включало формування «кишені» в підшкірній клітковині та накладання швів. Другій групі: 10-ом тваринам проводилась підшкірна імплантація біополімерного матриксу в ділянку спини між лопатками. Для дослідження брали 9 сегментів: один центрально розташований і по 4 сегменти з парацентральної та з периферичної зон.

Статистичний аналіз результатів здійснено за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel та Statistica 5.5 (Multiple Regression) із використанням методів варіаційної статистики, кореляції.

Отримані результати свідчать про відсутність як гострої, так і хронічної реактивної запальної інфільтрації, а також як гострої, так і хронічної реакції відторгнення імплантата як чужорідної субстанції у імплантованій ділянці тварини. Створений нами волокнистий матрикс завдяки своїй гігроскопічності та пористості створює своєрідний місток для проростання тканин та формування колагенового матриксу в трьох вимірному просторі.

Ключові слова: біополімер, біоімплантат, колагенові волокна.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. На даний час у медицині та біоінженерії з кожним роком зростає інтерес до біополімерів. Матеріали в тканинній інженерії для створення біоімплантатів, повинні володіти спектром спеціальних властивостей і надавати інженерним або мікроінженерним конструкціям характеристик, властивих живим тканинам, а саме: здатність до самовідновлення, здатність змінювати будову і властивості в відповідь на фактори навколишнього середовища[1]. Проблема, що стоїть перед тканинною інженерією, полягає в тому, щоб оптимізувати виділення, розмноження і диференціювання клітин, сконструювати каркаси або системи доставки, сприяючи підтримці, координації регенерації тканин у трьох вимірах [2, 3]. Одним із важливих критеріїв, який повинен враховуватись при конструюванні матриксу – його здатність утворювати оптимальну підложку для підсадки клітинних субстратів, у поєднанні з оптимальною гемодинамікою всередині скафолда [4, 5].

Мета дослідження. Експериментально оцінити характер розвитку колагенових волокон на пізніх термінах субкутанної імплантації біополімерного волокнистого матриксу.

Матеріали та методи дослідження. Для проведення досліджень було використано розроблений нами волокнистий матрикс із гранул 100% чистого полілактиду. Матрикс розробляли методом фазового розділення полімеру. Товщина волокнистого матриксу в середньому становила 30 мм. Діаметр волокон становив від 0,7 мкм до 10 мкм.

Вище вказані матрикси піддавались гамма стерилізації. Герметично запаковані в подвійну упаковку для стерилізації скафолди рівномірно вкладались під електронний пучок з енергією частинок 4 мега електрон вольт (MeV) і протяжністю імпульсів 4,5 мікросекунд (мкс). Кожен пакет «Medicom» стандартизований EN 868-5, ISO 11140-1, ISO 11607-1, в який був запакований полімер товщиною 0,6 мм. При опроміненні кількість імпульсів змінювалась від 4-70. Стерилізація відбувалась за наступними параметрами: частота роботи прискорювача скла-

дала 250 Гц, максимальна енергія електронів становила 5 МеВ, максимальна потужність пучка становила 5 кВт, тривалість імпульсів 4,5 мкс, імпульсний струм до 1,5 А, потужність гальмуючого випромінювання на відстані 1 м від мішені становила - 104 Р/сек. Доза опромінення об'єкта становила до 50 кГр з розрахунку об'єму та щільності матеріалу. Згідно норм максимально допустима доза 50 кГр, при максимальній енергії електронів 5 МеВ. Обробка електронами з енергією менше 10 МеВ не викликала ядерних трансмутацій, тобто не призвела до виникнення радіоактивних ізотопів і не створювала залишкового радіаційного фону об'єкту. Після стерилізації біополімерні матрикси хірургічним шляхом імпантувались під шкіру лабораторної тварини. Дослідження проводилось на 20 лабораторних тваринах (кролі), які були поділені на 2 групи. Першій групі порівняння: 10-ом тваринам проводилось оперативне втручання, яке включало формування «кишені» в підшкірній клітковині та накладання швів. Другій групі: 10-ом тваринам проводилась підшкірна імпантування біополімерного матриксу в ділянку спини між лопатками. Через 3 місяці хірургічним шляхом матрикс разом із прилеглими тканинами видалявся з тіла тварини.

Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили з дотриманням правил відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» [6].

Для здійснення загального гістологічного дослідження матрикс з оточуючими тканинами розсікали взаємно перпендикулярними розрізами на 25

однакових сегментів. Для дослідження брали 9 сегментів: один центрально розташований і по 4 сегменти з парацентральної та з периферичної зон. Отримані ділянки імпанту фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну (Ph-7,0). Час фіксації складав 24 години. В подальшому шматочки досліджуваних органів поміщали в висхідну батарею спиртів для дегідратації, далі у хлороформ, суміш хлороформ-парафін (1:1), парафін (при температурі 37°C). Після парафінової препідготовки, шматочки заливали в парафін. Виготовлення серійних парафінових зрізів товщиною 4-6 мкм проводилось на санному мікротомі. Забарвлення препаратів здійснювалось гематоксилином і еозином [7].

Гістологічні препарати досліджувались світло-оптично на мікроскопі Leica DME під різними збільшеннями об'єктива й окуляра. Морфометричні показники визначали за допомогою системи для отримання мікроскопічних зображень гістологічних мікропрепаратів (мікроскоп Leica DME та цифрова фотокамера "Nikon P5100") та програми аналізу зображень Image Tool 2.0 for Windows на кафедрі патоморфології та судової медицини Івано-Франківського національного медичного університету. Статистичний аналіз результатів здійснено за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel та Statistica 5.5 (Multiple Regression) із використанням методів варіаційної статистики, кореляції.

Результати дослідження. Патоморфологічне дослідження периферичних зон імпантів 3-місячного терміну свідчить про розвиток сполучної та жирової тканини у міжволокнистих просторах імпанту. Дані тканини взаємопов'язані та співіснують одна з одною (Рис.1.).

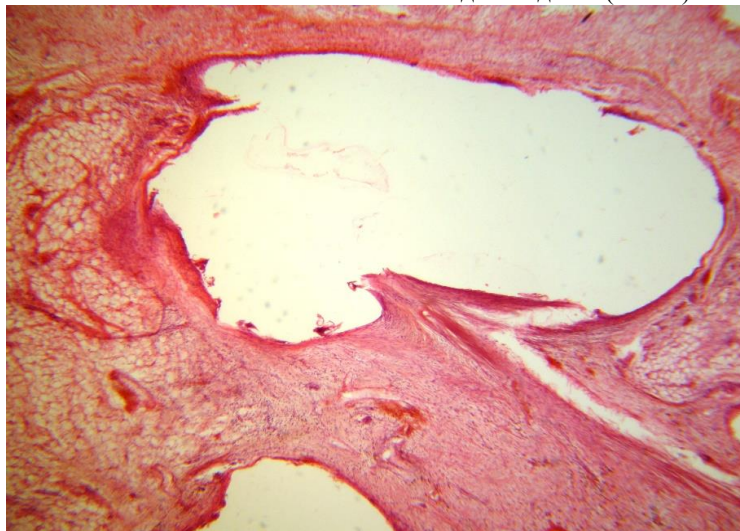


Рис.1. Сполучна та жирова тканина периферичної зони волокнистого матриксу.
Забарвлення: гематоксилін та еозин. Об. 10, ок. 10.

Сполучна тканина представлена здебільшого сполучнотканинними волокнами, які в одних зонах розташовані більш пухко, в інших – більш компактно. В зонах їх пухкого розташування простежується звивистий хід волокон. При щільному розташуванні контури волокон простежуються з утрудненням, внаслідок злиття їхніх меж одні з одними. При пухкому розташуванні волокон відзначаються

в невеликій кількості також фібробласти, макрофаги, місцями гемосидерофаги, поодинокі лімфоцити (на одну клітину припадає $534,90 \pm 1,879$ мкм² площі тканини) з невеликою кількістю еритроцитів у товщі. Жирова тканина представлена зрілими адипоцитами у вигляді клітин округло-полігональної форми, з невеликими поодинокими ядрами, що розташовуються під плазмолемою в одному з країв.

У товщі жирової тканини візуалізуються аналогічного калібру судини.

Групи волокон імпланту оточені капсулами середньою товщиною $156,28 \pm 1,654$ мкм, які здебільшого представлені циркулярно розташованими

сполучнотканинними волокнами з різною кількістю фіброцитів у товщі (Рис.2.).

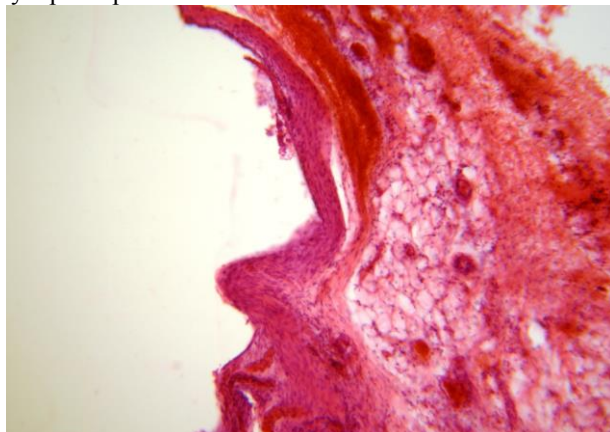


Рис.2. Сполучна тканина з циркулярними волокнами та фібробластиами периферичної зони волокнистого матриксу. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Об. 10, ок. 10.

Сегментарно відзначається гіперплазія фіброblastів, ядра яких округлої форми, з гомогенним хроматином, чіткою нуклеолою. Проліферація фіброblastів носить подушкоподібний характер – сегментарного типу. Лише навколо окремих груп полімерних волокон відзначається проліферація тканин циркулярного характеру, з невеликою кількістю сполучнотканинних волокон між ними, з поодинокими фіброцитами, ядра яких, на противагу

фіброblastам, витягнутої форми. Здебільшого у зонах фіброblastів поміж ними відзначаються в невеликій кількості нейтрофільні гранулоцити. Також, переважно з внутрішнього боку фіброblastів, в бік волокнистого полімерного каркасу, виявляються гігантські клітини різного розміру та форми, які містять здебільшого більше 10 ядер, які розміщуються дифузно у клітині (Рис.3.).

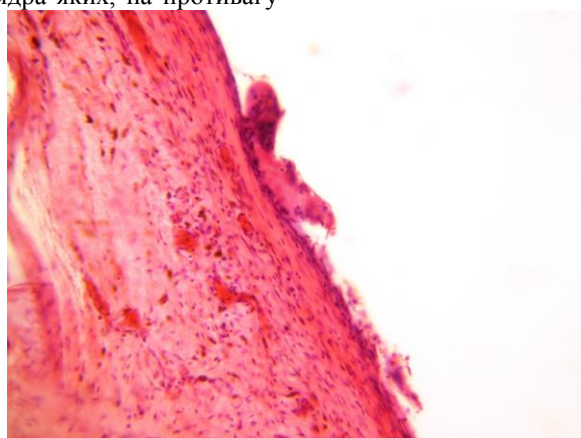
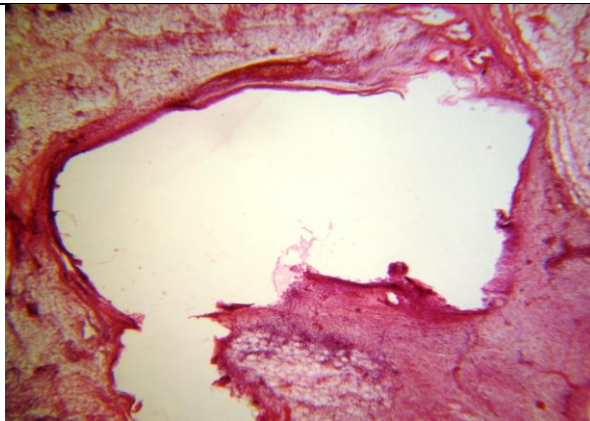


Рис.3. Сполучна тканина з гігантськими клітинами сторонніх тіл периферичної зони волокнистого матриксу. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Об. 10, ок. 10

Гістоморфологічне дослідження парацентральної зони імплантів 3-місячного терміну відображає, як і в периферичних ділянках, заміщення міжволокнистих просторів імпланту сполучною та жировою тканинами (Рис.4.).

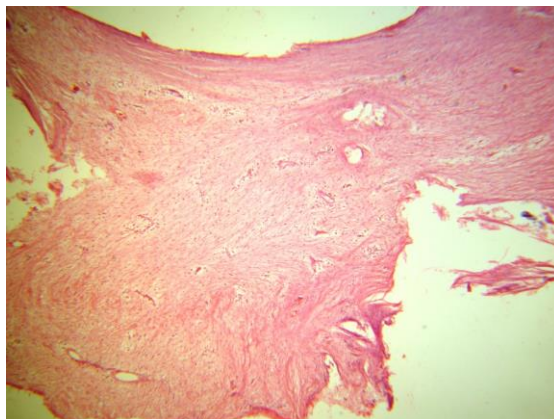


*Рис.4. Сполучна та жирова тканина парацентральної зони волокнистого матриксу.
Забарвлення: гематоксилін та еозин. Об. 10, ок. 10.*

Жирова тканина представлена зрілими адипоцитами, містить судини різного калібру з тонкими стінками, заповнені еритроцитами.

Сполучна тканина міжволокнистих просторів полімерного матриксу за типом щільної волокнистої неоформленої. В одних ділянках колагенові во-

локна проявляють пучкову будову, витягнуті, місцями хвилястого характеру, звивисті. Поміж сполучнотканинними волокнами розташовуються фіброцити з витягнутими по довжині овальними ядрами, невелика кількість фібробластів, макрофагів (Рис.5.).



*Рис.5. Сполучна тканина з пучкоподібними волокнами, фібробластами та фіброцитами парацентральної зони волокнистого матриксу.
Забарвлення: гематоксилін та еозин. Об. 10, ок. 10*

В інших ділянках сполучнотканинні волокна звивисті, дещо пухкіше розташовані, пучковість залягання волокон не простежується (Рис.6.).

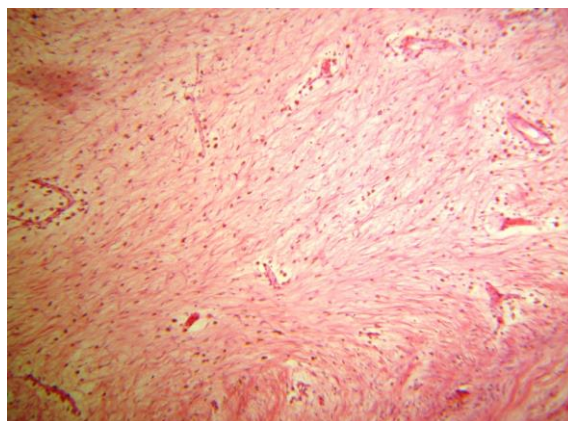


Рис.6. Сполучна тканина з пухкорозташованими волокнами, парацентральної зони волокнистого матриксу. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Об. 10, ок. 20

Групи волокон імплантата безпосередньо оточені сполучнотканинною капсулою середньою товщиною $106,72 \pm 1,067$ мкм (Рис.7.).

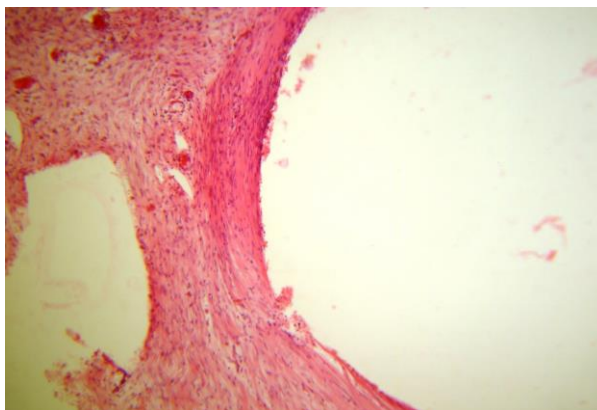


Рис.7. Сполучна тканина з волокнами середньої товщини, парацентральної зони волокнистого матриксу. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Об. 10, ок. 10

Капсула містить сполучнотканинні волокна, орієнтовані циркулярно навколо груп полімерних волокон, колагенові волокна розташовані компактно. Поміж колагеновими волокнами локалізуються фіброцити, а також відзначаються фіброblastи, ядра яких більш округлі, порівняно з фіброцитами. подекуди з внутрішнього боку простежуються поодинокі гігантські багатоядерні клітини без оточуючої реактивної лімфоцитарної, макрофагальної, епітеліоїдної клітинної реакції.

При патоморфологічному дослідженні центральних зон імплантів 3-місячного терміну встановлено заміщення міжволокнистих прошарків імпланту сполучною та в меншій мірі жировою тканинами. Сполучна тканина представлена сполучнотканинними волокнами, які розташовуються дещо на віддалі одні від одних, розділюючись основною

речовиною сполучної тканини. У основній речовині виявляється невелика кількість клітин (фіброцити, фіброblastи, макрофаги), осередково – незначні та невеликі за розмірами скупчення макрофагів і лімфоцитів ($446,31 \pm 1,968$ мкм² площі сполучної тканини припадає на одну клітину). У окремих поодиноких ділянках у сполучній та жировій тканинах міжволокнистих просторів імпланту виявляється вогнищева клітинна інфільтрація, яка представлена переважно лімфоцитами, в меншій мірі макрофагами (Рис.8.). Місцями дана інфільтрація має периваскулярний характер. В одному випадку зонально виявлено осередкове скупчення лімфоцитів, в центральній частині якого визначаються дещо збільшені в розмірах макрофаги з помірною кількістю світлої цитоплазми за типом епітеліоїдних клітин.

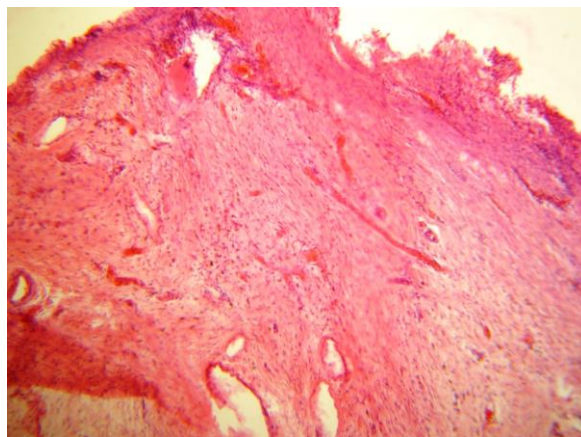


Рис.8. Сполучна тканина з клітинною інфільтрацією лімфоцитів та макрофагів, центральної зони волокнистого матриксу. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Об. 10, ок. 10.

Волокна імплантів, як і в інших досліджуваних зонах, безпосередньо оточені сполучнотканинними капсулами середньою товщиною $80,24 \pm 1,174$ мкм (Рис.9.).

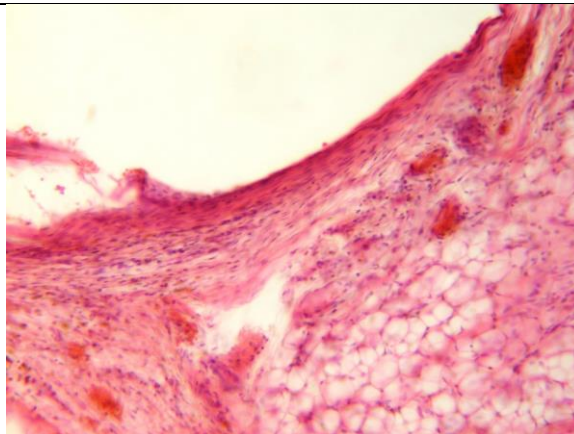


Рис.9. Сполучна тканина з волокнами середньої товщини, центральної зони волокнистого матриксу. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Об. 10, ок. 10

У капсулах наявні циркулярно розташовані сполучнотканинні волокна, між якими відзначаються фіброцити, невелика кількість фібробластів. У капсулі деяких груп волокон імплантата присутня вогнищева лімфоцитарно-макрофагальна з поодинокими нейтрофільними лейкоцитами інфільтрація, яка незначно поширюється за межі капсули. Слід відзначити наявність судин, які на певних ділянках близько розташовані до капсули. При дослідженні внутрішнього боку капсули, яка безпосередньо контактує з полімерними волокнами імплантата, місцями виявляються в невеликій кількості гігантські багатоядерні клітини химерної форми, різних розмірів, зі значною кількістю еозинофільної цитоплазми, з великою кількістю дифузно розташованих ядер.

У тварин контрольної групи ознак циркулярного розташування волокон із чіткою системною геометричною орієнтацією не було виявлено. Що стосується товщини колагенових волокон то тут суттєвої різниці в порівнянні із основною групою виявлено не було. Різниця була у лейкоцитарній інфільтрації яка була відсутня у тварин контрольної групи. Не відмічалась також макрофагальна реакція тканин та відсутні гігантські клітини сторонніх тіл.

Аналіз та обговорення результатів. Дослідження 3-ох місячного терміну імплантації волокнистого матриксу показало, що ріст та формування колагенового волокна відбувався крізь усю товщину волокнистого полімерного матриксу у трьох взаємоперпендикулярних напрямках. Даний факт підтверджує каркасну функцію синтезованої нами полімерної сітки. Тобто група полімерних волокон створює своєрідну підложку для побудови на ній тканини. Аналіз двохмісячного терміну також показав крім розвитку сполучної тканини розвиток жирової тканини. Відмічаються також ознаки гідролізу полімерного матриксу, що підтверджується наявністю поодиноких гігантських клітин сторонніх тіл та лейкоцитарно макрофагальної реакції, чого не спостерігалось у тварин контрольної групи. Циркулярна структура колагенових волокон спостерігалась і на 3-ох місячному терміні імплантації, що свідчило про їхній щільний контакт із полімером.

Поряд із щільним розташуванням волокон зустрічались волокна з пухким розташуванням, що свідчило про протікаючий процес синтезу колагену. Підтвердженням цього наявність фібробластів з ознаками гіперплазії в даній ділянці як форми клітини з активними синтетичними процесами.

Висновки:

1. Відсутність значної кількості нейтрофільних лейкоцитів, збільшеної кількості макрофагів і лімфоцитів свідчить про відсутність як гострої, так і хронічної реактивної запальної інфільтрації, а також як гострої, так і хронічної реакції відторгнення імплантата як чужорідної субстанції в імплантованій ділянці тварини.

2. Створений нами волокнистий матрикс завдяки своїй гігроскопічності та пористості створює своєрідний місток для проростання тканин та формування колагенового матриксу в трьох вимірному просторі.

3. Встановлена біологічна рівновага між гідролізом полімерного матеріалу та синтезом нової тканини.

Література.

1. Preimuschestva vremennyih nesyemnyih freezerovannyih i polimerizovannyih plastmassovyih protezov na implantatah (2013) Olesova VN, Dovbnnev VA, Evstratov OV, Zveryaev AG, Zuev MD, Lesnyak AV [i dr.]. Klinichiskie issledovaniya 1: 25-26 [in Russian]

2. Andryushechkina TN, Berchenko GN, Gioeva YUA, Zoryan EV, Atrushkevich VG Vliyanie kompleksnyh antigomotoksicheskikh preparatov na tkani parodonta v aktivnom periode ortodonticheskogo lecheniya: eksperimentalno-morfologicheskoe i klinicheskoe issledovanie. Klinicheskaya stomatologiya 2015 4: 42-49 [in Russian]

3. Balin VN, Balin DV, Iordanishvili AK, Muzyikin MI Osteostimuliruyuschee deystvie ksenogenogo kostnogo materiala na reparativnyiy osteogenez (eksperimentalno-morfologicheskoe issledovanie). Stomatologiya 2015 94(2): 5-9 [in Russian]

4. Hayashi CH, Gudino CV, Gibson FC, Genco CA (2010) Review: pathogen-induced inflammation at

sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cells specific innate immune inflammatory pathways. Mol. Oral. Microbiol 5(25): 305-316

5. Deev RV, Isaev AA, Kochish AYU, Tihilov RM (2016) Kletochnyie tehnologii v travmatologii i ortopedii: puti razvitiya. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya injeneriya 3(6): 22-33 [in Russian]

6. Poriadok provedennia naukovymy ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh. Ofitsiyni visnyk Ukrainy. Ofits. vyd. (2012) 24:82 [in Ukrainian]

7. Bahrii MM, Dibrova VA, Popadynets OH, Hryshchuk MI Metodyky morfolohichnykh doslidzhen: monohrafiia. Vinnytsia: Nova knyha (2016):328 [in Ukrainian]

Первак Михаил Павлович

ассистент кафедры симуляционной медицины
Одесский национальный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ ЦИКЛА БОДРСТВОВАНИЕ – СОН У КРЫС С ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛ (ПТЗ)-ВЫЗВАННЫМ КИНДЛИНГОМ В УСЛОВИЯХ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ (ТСПТ)

Pervak M.P.

assistant of the department of simulation medicine
Odessa national medical university

CHARACTERISTICS OF WAKEFULNESS – SLEEP CYCLE IN RATS WITH PENTYLENETETRAZOL (PTZ) – INDUCED KINDLING UNDER CONDITION OF TRANSCRANIAL CONSTANT CURRENT STIMULATION (TCCS)

Аннотация: У крыс линии Вистар воспроизвели киндлинговые судороги путем повторных введение пентилентетразола (30,0 мг/кг, в/бр) на протяжении трех недель. Исследовали показатели цикла бодрствование – сон в условиях транскраниальных стимуляций постоянным током (ТСПТ, 600 мкА в течение 15 мин) фронтальных отделов коры и коры мозжечка. Животным группы контроля осуществляли ложные стимуляции. ТСПТ катодом фронтальных отделов коры мозга у киндлинговых животных достоверно уменьшало число циклов сна на 23,7 %, в то время как ТСПТ анодом вызывало увеличение латентного периода парадоксального сна на 57,1 %, увеличение его продолжительности на 41,2 %, а также редуцировало число циклов сна на 34,5 %. ТСПТ катодом мозжечка у киндлинговых животных сопровождается достоверным возрастанием латентного периода парадоксального сна на 46,7 %, в то время как ТСПТ анодом вызывает увеличение продолжительности парадоксального сна на 34,2 %, а также уменьшает число циклов сна 27,6 %. Под влиянием ТПСП анодом достоверно увеличивается латентный период засыпания животных в сравнении со стимуляцией, осуществляемой катодом.

Summary: Kindled seizures were induced in Wistar rats via daily pentylenetetrazol (30,0 mg/kg, i.p.) during three weeks. Indices of wakefulness-sleep cycles were investigated after transcranial constant current stimulation (TCCS, 600 mcA during 15 min) of frontal cortex and cerebellum. Control rats received false stimulations. It was established that TCCS with cathode of frontal cortex in kindled rats significantly reduced the number of sleep cycles – by 23,7 %, while TCCS with anode induced the increasing of paradoxal sleep latency by 57,1 % as well as both increasing of it's duration by 41,2 % and reduction of the sleep cycles number by 34,5 %. Cerebellar TCCS with cathode in kindled rats was followed with the significant increasing of the paradoxal sleep latency by 46,7 %, while TCCS with anode caused the increasing of the paradoxal sleep duration by 34,2 %, and reduced the number of sleep cycles by 27,6 %. TCCS with anode significantly raised the latency of falling rats into sleep when compared with the group stimulated with cathode.

Ключевые слова: транскраниальная стимуляция постоянным током, киндлинг, судорожная активность, цикл бодрствование-сон, пентилентетразол.

Key words: transcranial constant current stimulation, kindling, seizure activity, wakefulness- sleep cycle, pentylenetetrazol.

Введение. Формирование хронического эпилептического синдрома с помощью повторных введений пентилентетразола (ПТЗ) в подпороговой дозе сопровождается нарушениями цикла сон-бодрствование [1, 6]. Одной из структур мозга, которая оказывает модулирующее влияние на возникновение и развитие эпилептиформных проявлений, а также на характеристики сна и бодрствования, является мозжечок [3, 5, 9]. В последнее время установлено, что транскраниальная стимуляция посто-

янным током (ТСПТ) коры мозга вызывает коррекцию цикла бодрствование – сон [2, 7, 10], а ТСПТ мозжечка сопровождается развитием противосудорожного эффекта на модели ПТЗ-индуцированного киндлинга [3, 5].

Поэтому целью настоящего исследования было определение характеристик цикла бодрствование – сон у крыс с ПТЗ-индуцированным киндлингом в условиях ТПСП мозжечка, проводимого как с помощью катода, так и анода.

Материал и методы исследования. Экспериментальные исследования проведены в условиях хронического эксперимента на крысах – самцах (30 животных) линии Вистар массой 180 - 270 г, которых содержали в стандартных условиях вивария Одесского национального медицинского университета. Эксперименты проводили в строгом соответствии с требованиями GLP и с разрешения комиссии по биоэтике при Одесском национальном медицинском университете (протокол № 84 от 10 октября 2008 г.).

Киндлинг воспроизводили путем однократных ежедневных введений субконвульсивной дозы ПТЗ (30,0 мг/кг, в/бр) («Sigma-Aldrich», США) в течение трех недель [3, 5]. Для наблюдений отбирали крыс, у которых три последние инъекции вызывали генерализованные клонико-тонические судорожные приступы в ответ на каждую из инъекций. Тяжесть судорог оценивали по пятибалльной шкале [3, 5].

Воздействие ТСПТ осуществляли через 24 ч с момента последней инъекции ПТЗ с помощью электрода диаметром 3,5 мм, который фиксировали с помощью клейкой ленты по средней линии каудально от лямбды, что позволяло выполнять стимуляцию, ориентированную на мозжечок, или на 2,0 мм слева от брегмы, что позволяло стимулировать фронтальные отделы коры головного мозга. Предварительно под электрод на поверхность депилированной кожи наносили электропроводящий гель [3, 5]. Электрод противоположной полярности размером 40x45 мм размещали на животе крысы. Постоянный ток (600 мкА) пропускали в течение 15

мин., источником был модифицированный генератор «ЭТРАНС».

Крысам контрольных групп (псевдостимулированные интактные и псевдостимулированные киндлинговые животные) проводили все связанные с ТСПТ манипуляции за исключением пропуска стимулирующего тока.

Крыс наблюдали непрерывно индивидуально на протяжении 4 ч. в условиях их свободного поведения и в условиях одинаковой степени освещенности и шума (с 11.00 по 15.00). В соответствии с поведенческими характеристиками идентифицировали следующие показатели цикла бодрствования – сон: активное и пассивное бодрствование, медленноволновой сон (МВС), парадоксальный сон (ПС). Кроме того, определяли латентный период (ЛП) засыпания и парадоксального сна (ЛП ПС) [1].

Оценку результатов исследований проводили с применением статистических критериев - ANOVA + Newmann - Keuls, а также критерия Уилкоксона Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение.

У животных с развившимся киндлинг – синдромом длительность бодрствования была незначительно (на 13,4 %) меньше, чем в контроле ($P>0,05$). Продолжительность МВС увеличивалась на 11,5 % ($P>0,05$), а ПС уменьшалась на 27,1% ($P<0,05$). ЛП засыпания и ЛП ПС сокращались на 18,7% ($P>0,05$) и на 14,9% ($P>0,05$) соответственно. Число циклов сна на 54,1% превышало показатель в группе контроля ($P<0,05$) **Таблица**

Показатели цикла бодрствование – сон у крыс в условиях ТСПТ структур мозга (М±m)

№ п/п	Группы наблюдения	Число крыс	Исследуемые показатели					
			Бодрствование	Медленно волновой сон (МВС)	Парадоксальный сон (ПС)	Латентный период (ЛП) ПХС	ЛП ПС	Число циклов сна
1	Интактные крысы (псевдостимулированные)	7	26,72±3,41	61,07±3,85	12,21±0,91	29,53±3,59	38,04±3,97	14,29±1,48
2	Киндлинг (псевдостимулированные)	8	23,00±3,33	68,13±3,74	8,87±0,89*	24,0±3,67	32,38±4,44	21,13±1,76*
ТСПТ структур мозга интактных животных								
Фронтальная кора								
3	Катод	7	22,14±2,69	64,86±3,02	13,00±1,15	26,39±2,90	49,34±4,88	11,14±1,06
4	Анод	8	36,69±2,98*	52,56±2,58	10,75±1,16	34,25±3,07	59,56±5,67*	15,00±1,09
Мозжечок								
5	Катод	7	28,86±3,27	59,43±2,89	11,71±1,19	37,36±5,18	54,00±4,52*	16,57±1,41
6	Анод	7	24,57±3,58	63,21±4,27	13,22±1,21	30,71±3,45	45,43±4,61	12,57±1,48

ТСПТ структур мозга киндлинговых животных								
Фронтальная кора								
7	Катод	8	18,00± 3,51	70,00± 3,23	12,00± 1,39	22,63± 2,55	43,28± 3,67	16,13± 1,42
8	Анод	6	27,83±3,37	58,00± 3,95	14,17± 1,52	28,83± 2,57	50,95± 4,24*	13,70± 0,97
Мозжечок								
9	Катод	7	26,14± 2,70	64,07± 2,81	9,79± 0,94	19,57± 1,89	46,07± 4,40	18,00± 1,53
10	Анод	7	23,07± 2,41	65,00± 3,59	11,93± 0,76*	31,0± 2,47#	37,14± 2,62	15,29± 1,11*

Примечание: *- $P < 0,05$ в сравнении с соответствующей группой контроля; #- $P < 0,05$ в сравнении с аналогичным показателем в группе животных, которым ТПСТ проводили с помощью катода (метод ANOVA + тест Newman – Keuls). Показатели бодрствования, МВС и ПС приведены в относительных величинах, приняв период наблюдения (4 ч) за 100%, остальные показатели приведены в абсолютных значениях.

ТСПТ фронтальных отделов коры головного мозга интактных животных. ТППС коры мозга катодом сопровождалась незначительным сокращением периода бодрствования (на 16,6 %) ($P > 0,05$), увеличением МВС – на 4,5 % ($P > 0,05$), а также увеличением продолжительности ПС – на 13,9 % ($P > 0,05$). Одновременно сокращался ЛП засыпания – на 18,7% ($P > 0,05$), а также возрастал ЛП ПС – на 29,5 % ($P > 0,05$). Число циклов сна снижалось на 18,0 % ($P > 0,05$).

При ТППС с помощью анода длительность бодрствования превышала такую в контроле на 38,3% ($P < 0,05$). При этом сокращалась длительность фаз МВС (на 14,7 %) ($P > 0,05$) и ПС – на 10,7 % ($P > 0,05$). ЛП засыпания возрастал на 17,5 % ($P > 0,05$), в то время как ЛП ПС увеличивался на 55,9 % ($P < 0,05$). Число циклов сна незначительно (на 9,4 %) возрастало ($P > 0,05$).

Продолжительность бодрствования увеличивалась на 65,9% ($P < 0,05$), а длительность фазы МВС сокращалась 18,2% ($P < 0,05$) у животных с ТППС, проводимой с помощью анода в сравнении с таковой при применении катода.

ТСПТ мозжечка интактных животных. ТСПТ с помощью катода вызывала незначительное (на 8,4 %) увеличение фазы бодрствования ($P > 0,05$) при одновременном сокращении длительности МВС (на 2,9 %, $P > 0,05$) и ПС (на 4,0 %, $P > 0,05$). При этом латентный период засыпания увеличивался на 26,5% ($P > 0,05$), а ПС – на 41,5 % ($P < 0,05$). Число циклов сна увеличивалось на 9,4 % ($P > 0,05$).

ТСПТ с помощью анода вызывала незначительное (на 7,7 %, $P > 0,05$) сокращение фазы бодрствования, увеличение длительности МВС (на 3,3 %, $P > 0,05$), в то время как длительность ПС практически не менялась ($P > 0,05$). ЛП засыпания возрастал на 4,0%, ($P > 0,05$), а ПС – на 19,4 % ($P > 0,05$). Число циклов сна уменьшалось на 8,3 % ($P > 0,05$).

ТСПТ фронтальных отделов коры головного мозга киндлинговых животных. Стимуляция с помощью катода увеличивала длительность бодрствования на 17,6 % ($P > 0,05$), а также увеличивала МВС (на 2,6 %, $P > 0,05$). Длительность ПС, несмотря на значительное увеличение (на 23,7 %), не имела достоверных отличий в сравнении с контролем ($P > 0,05$). ЛП засыпания уменьшался на 5,7 % ($P > 0,05$), в то время как ЛП ПС возрастал на 21,7 % ($P > 0,05$). Число циклов сна снижалось на 23,7 % ($P < 0,05$).

ТСПТ с помощью анода вызывала увеличение фазы бодрствования на 24,6 % ($P > 0,05$) на фоне одновременного сокращения МВС на 13,9% ($P > 0,05$) и значительного (на 41,2 %, $P < 0,05$) увеличения длительности ПС. ЛП засыпания возрастал на 20,1% ($P > 0,05$), а также значительно (на 57,1 %, $P < 0,05$) увеличивался ЛП ПС. Число циклов сна снижалось на 34,5 % ($P < 0,05$).

ТСПТ мозжечка киндлинговых животных. Стимуляция с помощью катода вызывала незначительное (на 13,4 %, $P > 0,05$) увеличение длительности фазы бодрствования, сокращение МВС (на 6,1 %, $P > 0,05$) и увеличение фазы ПС на 10,1 % ($P > 0,05$). При этом сокращался ЛП засыпания на 18,5 % ($P > 0,05$) и увеличивался ЛП ПС (на 46,7 %, $P < 0,05$). Уменьшение числа циклов сна составило 14,8 % ($P > 0,05$).

ТСПТ с помощью анода не изменял длительность бодрствования, снижал продолжительность фазы МВС на 4,7 % ($P > 0,05$) и вызывал увеличение ПС на 34,2 % ($P < 0,05$). При этом наблюдалось увеличение ЛП засыпания (на 29,2 %, $P > 0,05$), а также ЛП ПС – на 14,7 % ($P > 0,05$). Число циклов сна снижалось на 27,6% ($P < 0,05$).

При стимуляции анодом ЛП засыпания достоверно – на 58,4% ($P < 0,05$) превышал аналогичный показатель, зарегистрированный при ТСПТ с помощью катода.

Таким образом, у животных со сформированным киндлинг – синдромом обнаруживаются особенности цикла бодрствование-сон, которые заключаются в сокращении общей продолжительности периода ПС, а также увеличение числа циклов сна, что соответствует результатам [1, 6]. Подобные нарушения могут свидетельствовать о снижении активности механизмов развития ПС, которые обеспечивают также снижение судорожной готовности мозга и противострессорную устойчивость [4, 8].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ТСПТ анодом фронтальных отделов коры головного мозга интактных крыс вызывает увеличение продолжительности общего периода бодрствования, а также ЛП ПС. Под влиянием ТСПТ катодом также отмечается возрастание ЛП ПС. При этом обнаруживается противоположная динамика при применении катода и анода в отношении таких показателей как длительности бодрствования, а также сокращения длительности ЛП МВС.

ТСПТ коры мозга киндлинговых крыс с помощью катода сопровождалось уменьшением числа циклов сна, в то время как ТСПТ с помощью анода вызывала увеличение ЛП ПС на фоне увеличения общей продолжительности ПС и снижения фрагментированности сна. ТСПТ структур мозжечка с помощью катода у животных с развившимся киндлингом сопровождается достоверным увеличением ЛП ПС, в то время как ТСПТ с помощью анода вызывала увеличение длительности ПС, снижение фрагментированности сна (числа циклов сна), а также увеличением ЛП засыпания животных.

Таким образом, у киндлинговых крыс возрастала роль мозжечка в отношении регуляции цикла сон-бодрствование, а при ТСПТ как коры, так и мозжечка более эффективным было применение анода.

Если для стимуляции фронтальной коры характерными были противоположные изменения ряда параметров при применении катода и анода, для стимуляции мозжечка подобная закономерность не наблюдалась. Подобные отличия возможно объяснить особенностями функциональной сети нейронов коры мозжечка, для которой характерным является превалирование торможения [4]. Таким образом, можно полагать, что возбуждающее действие, которое может быть достигнуто как при воздействии анода, так и катода, имеет своим следствием развитие тормозных процессов в коре мозжечка. Возможно, что в развитии постстимуляционных эффектов продолжительных стимуляций коры мозжечка принимают участие механизмы синаптической пластичности, в частности, длительной синаптической потенциации [9], которые обеспечивают нивелирование знака электрода, обеспечивающего подобные изменения.

Выводы: 1. Киндлинг-индуцированные нарушения цикла бодрствование-сон корректируются с помощью ТСПТ мозжечка, а также фронтальных отделов коры головного мозга.

2. Корректирующее влияние ТСПТ мозжечка в отношении цикла бодрствование – сон отмечаются при ТСПТ мозжечка у киндлинговых животных и отсутствует у интактных крыс.

3. Корректирующее влияние ТСПТ фронтальной коры в отношении цикла бодрствование – сон наблюдается у интактных крыс и снижается у киндлинговых животных.

4. ТСПТ с помощью анода более эффективно, чем ТСПТ с помощью катода в отношении коррекции киндлинг-индуцированных нарушений цикла бодрствование – сон.

Литература

1. Смірнов І.В. Особливості циклу неспання-спання у щурів на різних стадіях відтворення коразолового кіндлінгу // Одеський медичний журнал.- 2008.- №2.- С. 20- 22.

2. Application of transcranial direct current stimulation in neurorehabilitation: the modulatory effect of sleep/ J.K.Ebajemito, L.Furlan, C.Nissen, A.Sterr // Front. Neurol. 2016.- Vol. 7:54. doi: 10.3389/fneur.2016.00054

3. Effects of transcranial direct current stimulation of rat cerebral structures on pentylenetetrazole-induced seizures/ L.S. Godlevsky, O.M. Nenova, M.P. Pervak, et al.,// Neurophysiology.- 2017.- Vol. 49, No. 4.- P. 272–275.

4. Elazar Z., Hobson J.A. Neuronal excitability control in health and disease / Z.Elazar, J.A.Hobson // Progr. Neurobiol. -1985. -Vol.85, N2. -P.141-188.

5. Godlevsky L.S., Pervak M.P. Peroxisomal proliferator-activated γ -receptors: participation in the anti-seizure effects of transcranial DC stimulation of the cerebellum / L.S. Godlevsky, M.P. Pervak// Neurophysiology.- Vol. 51, No. 1, January, 2019.- P.25-28.

6. Pentylenetetrazole kindling affects sleep in rats/ M.Schilling, W.Wetzel, G.Grecksch, A.Becker // Epilepsia.- 2006.- Vol. 47(12).-P.2075-2082.

7. Prefronto-cerebellar transcranial direct current stimulation improves sleep quality in euthymic bipolar patients: a brief report/ A.Minichino, F.S.Bersani, F.Spagnoli et al.,// Behavioural Neurology.- Volume 2014, Article ID 876521, 3 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/876521>

8. Rotenberg V.S. Functional deficiency of REM sleep and the role of this deficiency in the pathogenesis of neurotic and psychosomatic disturbances//Neurobiology of sleep- wakefulness cycle. Ed. By T.N.Oniani, Metsniereba, Tbilisi 1988.- P. 459- 464.

9. The Sleeping Cerebellum / C. B. Canto, Y. Onuki, B.Bruinsma et al. // Trends in Neurosciences, May 2017, Vol. 40, No. 5 P.309-323 <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2017.03.001>

10. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the context of sleep and insomnia / G. N. Rivera-Urbina, M.A. Nitsche, A.Molero-Chamizo // J Sleep Med Disord.- 2016.- Vol. 3(5): 1060.

Tymoshchuk O.V.*Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor, Department of Hygiene and Ecology
Ivano-Frankivsk National Medical University***PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT OF EMOTIONAL EXPRESSION OF MEDICINE
AND STUDENTS OF DIFFERENT TYPES OF MODERN EDUCATIONAL INSTITUTIONS****Тимошук О.В.***кандидат медичних наук, доцент кафедри гігієни та екології
Івано-Франківський національний медичний університет***ПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ЕМОЦІЙНОГО ВИГОРАННЯ СЕРЕД УЧНІВ ТА
СТУДЕНТІВ СУЧАСНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ РІЗНИХ ТИПІВ**

Резюме. Вступ: Нестабільна соціально-економічна ситуація, яка на даний момент склалася в нашій країні, має негативний вплив на рівень психологічного здоров'я усього населення, та в найбільшій мірі на молодь. У сучасному суспільстві існує велика кількість стресогенних факторів, які уже впродовж тривалого часу вивчають зарубіжні та українські вчені. Під час періоду перебування у школі та інших типах сучасних навчальних закладів юнаки та дівчата зазнають впливу таких стресогенних факторів, як їх соціальна оцінка, труднощі та невизначеність у виборі майбутньої професії, монотонність повсякденної діяльності; а також одним з основних факторів ризику є перенавантаження учнів та студентів, які змушені перебувати у навчальних закладах протягом 6-8 годин на день, засвоювати великі об'єми матеріалу, приділяти велику кількість часу на виконання домашніх завдань, зменшувати тривалість перебування на свіжому повітрі, мало часу займатися у спортивних секціях і гуртках, існувати в умовах деструктивної конкуренції серед однолітків, піддаватися постійній критиці та оцінці. Тому збереження і профілактика психологічного здоров'я сучасних учнів та студентів є важливим та актуальним завданням у сучасному суспільному середовищі.

Метою дослідження є вивчення психологічних аспектів, які є причиною розвитку емоційного вигорання серед учнів та студентів сучасних навчальних закладів різних типів та аналіз психічних ризиків його виникнення у юнаків та дівчат.

Матеріали та методи: При виконанні досліджень дисертаційної роботи з вивчення психологічних аспектів, які є причиною розвитку емоційного вигорання серед учнів та студентів сучасних навчальних закладів різних типів та дослідженні їх впливу на стан психічного здоров'я, навчальну та подальшу професійну діяльність здійснювали обстеження юнаків і дівчат п'яти сучасних закладів 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 виконання дисертаційної роботи вивчено результати опитування 300 учнів та студентів (в тому числі 150 дівчат та 150 юнаків). Під час проведення роботи з дослідження психологічних аспектів, які є причиною розвитку емоційного вигорання серед учнівської та студентської молоді застосовували методику діагностики рівня емоційного вигорання Бойка В.В., результати якої дозволяли оцінити показники розвитку провідних психофізіологічних функцій та їх вплив на школярів та студентів у

освітніх закладах різних типів. Оцінювали результати досліджень за допомогою методу статистичного аналізу, який дозволяв одержати достовірні величини показників описової статистики та кореляційного аналізу.

Результати: Одержані у процесі виконання роботи результати вивчення психологічних аспектів, які є причиною розвитку емоційного вигорання серед учнів та студентів сучасних навчальних закладів різних типів, методом використання загальноприйнятих методик дозволили побачити існування цілої низки надзвичайно вагомих взаємозв'язків провідних характеристик синдрому емоційного вигорання учнівської та студентської молоді з основними показниками психофізіологічної адаптації, які займають провідну роль під час процесу створення та наукового обґрунтування істотної частини здоров'язберігаючих технологій та дають можливість розробки заходів з психофізіологічної і психогігієнічної корекції функціонального стану організму учнів і та студентів, та основних показників ВНД в умовах перебування в сучасних закладах освіти різних типів. Одержані показники вищеперерахованих величин є однотипними та такими, що піддаються порівнянню, що в свою чергу дає можливість аргументовано і об'єктивно розпізнавати формування функціональних можливостей молодого організму і провідних корелят стану їх психічного і соматичного здоров'я.

Висновки: Умови оцінки юнаків та дівчат в умовах сучасних освітніх закладів можна позиціонувати як такі, що не мають істотних відмінностей від загальноприйнятих норм, підлягають порівнянню і дають

можливість виявити провідні причини розвитку процесу емоційного вигорання серед досліджуваних категорій молодих людей та проводити розробку та створити умови для впровадження здоров'язберігаючих методик. Отже, оцінка причин розвитку процесів емоційного вигорання учнів та студентів в сучасних навчальних закладах різних типів може бути невід'ємною складовою для практичного впровадження в практичну діяльність профілактичної медицини, впровадження у лікувальну практику та мати широке застосування у науковій діяльності. Таким чином проведене нами дослідження є актуальним та інформативним, а у майбутньому його можна застосовувати для здійснення поглибленого дослідження вищої нервової діяльності учнів та студентів і для покращення їх емоційного стану, створення комфортних умов для налагодження міжособистісних стосунків та взаємин з навколишнім середовищем. Ця проблема наразі залишається не до кінця дослідженою і за об'ємом, і за якістю через недостатньо високий рівень соціальних запитів.

Ключові слова: емоційне вигорання, методика Бойка В.В., навчальне середовище, заклади освіти, учні та студенти.

Постановка проблеми. Вперше термін «психічне вигорання» був вжитий американським вченим-психіатром Дж. Фейденбергом, а у 1976 році соціальний психолог Х. Маслач описала цей термін як стан фізичного і емоційного вигорання, який включає в себе зниження самооцінки, негативне ставлення до будь-якого виду діяльності, порушення взаєморозуміння з однолітками, викладачами та батьками [5, 8, 20]. **Емоційне вигорання** – це синдром, який як правило, виникає на фоні впливу на особу хронічного стресу і дії на неї високих рівнів навантажень постійного характеру, що спричиняє розвиток виснаження емоційно-енергетичних та особистісних потенціалів учнів та студентів [1, 3, 21]. Процес емоційного вигорання розвивається у процесі накопичення значної кількості негативних емоцій, ситуацій і стосунків без «розрядки» чи «вивільнення». Явище емоційного вигорання настає не одразу, а впродовж певного тривалого періоду часу та є причиною зниження якості життя юнаків та дівчат [2, 4, 15, 19, 23, 26].

Поширеність синдрому емоційного вигорання з кожним роком досягає все більшого розповсюдження, що спричиняє ріст зацікавленості науковців таких профілів, як психологи, педагоги, філософи, медики і ін. до цієї проблеми [6, 7, 10, 16, 18, 22]. За результатами отриманих досліджень, можна зробити висновки, що процес навчання у сучасних освітніх закладах є складним та емоційно виснажливим, оскільки потребує значних витрат фізичної, психологічної та емоційної енергії, що створює підґрунтя для виникнення ризику розвитку емоційного вигорання серед юнаків і дівчат у ранньому юнацькому віці [12, 13, 14, 17, 24].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Огляд літератури та її аналіз дають можливість розглянути актуальність проблеми синдрому

емоційного вигорання як показника навчальної дезадаптації в учнів та студентів сучасних освітніх закладів різних типів [11, 19, 25]. За даними Б.Г. Ананьєва, поняття «емоційне вигорання» – це негативне явище, яке може виникати при міжособистісних стосунках «людина-людина» та часто позиціонується як стан, що складається з емоційного, розумового та фізичного виснаження. На даному етапі існує багато методик для визначення структури емоційного вигорання, та однією з найпоширеніших є тривимірна модель, яку запропонував В. В. Бойко та виділив у ній такі фази: напруження, резистенції та виснаження, кожна з цих фаз складається з чотирьох симптомів. Так, фаза «напруження» складається з таких симптомів: переживання психотравмуючих обставин, відчуття незадоволеності собою, сприйняття себе «загнаним у кут», відчуття тривоги і депресії. Фаза «резистенції» складається з таких симптомів: неадекватне вибіркоче емоційне реагування, емоційно-моральна дезорієнтація, розширення сфери економії емоцій, редукція професійних обов'язків. Фаза «виснаження» – це емоційний дефіцит, емоційне відчуження, особистісне відчуження, психосоматичні відхилення та психовеgetативні порушення. При проведенні даної роботи чітко видно, що дезадаптація виникає як наслідок дисбалансу при порушенні взаємодії особи та оточуючого середовища, що проявляються заниженою самооцінкою, втратою мотивації, порушенням взаємовідносин з однолітками, проявами агресії, розвитком конфліктності тощо. Дані процеси можуть бути причиною втрати мотивації до навчальної та професійної діяльності і мати вплив на зниження продуктивності фізичної та розумової праці, а також можуть впливати на психічний стан учнів та студентів, спричиняти розлади в емоційній та мотиваційній сферах, викликати зниження швидкості засвоєння матеріалу та якості його сприйняття, порушення комунікацій з викладачами [9, 14].

Виділення невирішених раніше частин проблеми. У останній період особливої актуальності набула проблема дослідження психологічних ризиків розвитку симптому емоційного вигорання серед сучасних учнів та студентів, у період перебування їх у сучасних навчальних закладах, що викликана необхідністю теоретичного дослідження даної ситуації, а також розробки адекватних практичних методик для виявлення початкових проявів розвитку психологічних ризиків, які можуть бути причиною виникнення синдрому емоційного вигорання в учнів та студентів, а також створення ефективних методик їх психологічного розв'язання. Зараз, для вивчення психологічних аспектів, які є причиною розвитку емоційного вигорання серед учнів та студентів сучасних навчальних закладів різних типів та аналізу психічних ризиків його виникнення у юнаків та дівчат широкого застосування набули різного роду опитувальники та анкетування [13]. Однак, з метою забезпечення достовірних прогнозів та статистично обґрунтованих порівнянь,

обов'язково потрібно, крім використання загальноприйнятих спеціальних опитувальників, застосовувати систематизовані нормативні величини показників, які можна отримати лише за умови проведення комплексних моніторингових багато-профільних досліджень.

Метою даного дослідження є вивчення психологічних аспектів, які є причиною розвитку емоційного вигорання серед учнів та студентів сучасних навчальних закладів різних типів та аналіз психічних ризиків його виникнення у юнаків та дівчат.

Матеріали і методи дослідження. При вивченні психологічних аспектів, які є причиною розвитку емоційного вигорання серед учнів та студентів сучасних навчальних закладів різних типів та аналізі психічних ризиків його виникнення у юнаків та дівчат, здійснювали їх дослідження у п'ятьох 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. За період дослідження обстежено 300 учнів та студентів (в тому числі 150 дівчат та 150 юнаків). Схема обстежень включала оцінку психологічних аспектів, які є причиною розвитку емоційного вигорання за результатами суб'єктивних характеристик та аналіз психічних ризиків його виникнення в учнів та студентів за допомогою застосування статистичних моделей.

Об'єкти обстеження, їх групування та класифікація за базовими показниками були відібрані з урахуванням кількісної та якісної репрезентативності досліджень, а кількість досліджуваних осіб виходили методом застосування математичних формул розрахунку мінімальної кількості досліджуваних для отримання статистично достовірних результатів та забезпечення кількісної і якісної репрезентативності та гарантованої валідності проведеного обстеження. Також, для досягнення високого рівня однорідності і репрезентативності досліджуваних груп, враховували статеві-вікові особливості, суб'єктивну оцінку рівня емоційного вигорання та аналіз психічних ризиків його виникнення у юнаків та дівчат.

Результати і обговорення. Одержані показники оцінки розвитку синдрому емоційного вигорання в учнів та студентів в сучасних закладах освіти різних типів є однотипними та цілком підлягають порівнянню, що дає можливість достовірно вивчити основні характеристики впливу різних подразнюючих чинників на розробку здоров'язберігаючих технологій та базових корелят стану їх психічного і соматичного здоров'я.

Необхідно відзначити, що узагальнене підсумоване значення показників ЕВ, були найвищими серед

юнаків школи та дівчат коледжу. У підсумку були отримані наступні показники їх значень, так: $168,93 \pm 8,44$ бали у юнаків та $160,95 \pm 8,38$ бали (3,4%; $p(t)_{ун} > 0,05$) у дівчат університету, $164,40 \pm 8,29$ балів у юнаків та $161,67 \pm 8,14$ балів (3,3%; $p(t)_{л} > 0,05$) у дівчат ліцею, $169,29 \pm 8,70$ балів у юнаків та $162,13 \pm 8,46$ балів (2,9%; $p(t)_{уч} > 0,05$) у дівчат училища, $169,51 \pm 8,48$ балів у юнаків та $171,57 \pm 7,49$ балів (3,6%; $p(t)_{к} > 0,05$) у дівчат коледжу, а також $170,00 \pm 8,65$ балів у юнаків та $164,43 \pm 7,65$ балів (4,1%; $p(t)_{ш} > 0,05$) у дівчат школи. Статистично-значимі відмінності були зафіксовані при порівнянні показників, характерних для юнаків школи та ліцею ($p(t)_{ш-л} < 0,05$) та дівчат коледжу та університету ($p(t)_{к-у} < 0,05$). Будь-яких статистично-значимих статево-обумовлених розбіжностей не було відмічено ($p_{ю-д} > 0,05$).

Оцінюючи основні показники поділу характеристик ЕВ, необхідно відмітити, що в кожній з порівнюваних груп їх величини підтверджували, що рівні ЕВ у більшості випадків перебували у стадії формування (юнаки, які навчалися в училищі та школі, та дівчата, які навчались коледжі та ліцеї) або уже був сформований (юнаки, які перебували в умовах школи та коледжу та дівчата, які перебували в умовах університету та коледжу). Рівень ЕВ такий, що уже сформувався, був відмічений у 52,2% юнаків та 51,3% дівчат університету, 48,2% у юнаків та 53,6% у дівчат ліцею, 50,8% у юнаків та 52,3% у дівчат училища, 49,8% у юнаків та 55,1% у дівчат коледжу, а також 49,9% у юнаків та 54,9% у дівчат школи. Встановлені закономірності свідчать про підтвердження отриманих результатів дослідження як з боку кількісних характеристик, так і з боку структурних закономірностей поділу усіх показників ЕВ, які вивчалися в процесі проведеної роботи. Необхідно звернути увагу на те, що найвищі підсумовані значення ступеня прояву основних показників ЕВ в учнів та студентів, які свідчать про виражену емоційну нестабільність та високий рівень ризику до виникнення різного роду відхилень з боку психічної діяльності, були виявлені у юнаків та дівчат школи і коледжу. Незалежно від цього, основні характеристики структурного поділу показників, які підлягали вивченню, необхідно зауважити, що в усіх порівнюваних групах деякі основні характеристики синдрому ЕВ в переважній більшості випадків перебували або у стадії формування (юнаки школи та коледжу і дівчата університету та коледжу) або ознаки ЕВ уже були сформовані (юнаки, які навчалися у коледжі, школі та училищі і дівчата, які навчалися у коледжі та училищі).

У першій фазі «напруження» у першу чергу розвивається стан ригідності. З метою профілактики розвитку емоційного вигорання у цій фазі серед учнів та студентів важливу роль відіграють такі психологічні характеристики як настрій, загальний рівень самопочуття, самооцінка здатності виконання певної роботи своїми руками, суб'єктивна оцінка стану здоров'я, а також наявність домінуючого і авторитарного типу розвитку взаємовідносин.

«Резистенція» є другою фазою емоційного вигорання, яка характеризується такими психологічними показниками, як недовірливий тип взаємовідносин у колі ровесників, а також рівень намагання виконувати якусь діяльність своїми руками. До попереджуючих факторів розвитку другої фази емоційного вигорання відносяться такі особистісні чинники як хороше самопочуття та настрої, висока самооцінка та впевненість у власних силах та авторитарний тип взаємовідносин.

Третя фаза емоційного вигорання - «виснаження» є психологічним чинником, який провокує формування третьої фази вигорання серед учнів та студентів у формі недовірливого типу міжособистісних відносин. Для попередження виникнення третьої фази емоційного вигорання потрібно сприяти розвитку позитивних емоцій, хорошему самопочуттю, високому рівню активності та гарного настрою, а також розвивати авторитарний та альтруїстичний типи взаємовідносин, самооцінку стану власного здоров'я та рівень впевненості у собі.

Висновки

1. У результаті аналізу впливу особистісних характеристик на формування усіх трьох перелічених фаз емоційного вигорання серед учнів та студентів, були виділені психологічні ознаки, які сприяють чи перешкоджають формуванню стану емоційного вигорання. Показниками, які провокують розвиток емоційного вигорання серед учнів та студентів, було визнано: ригідність, ступінь прояву бажання робити щось своїми руками та недовірливий тип особистих стосунків. Серед психологічних показників, які попереджують розвиток емоційного вигорання, є хороше самопочуття, позитивний настрій, високий рівень активності, самооцінка стану власного здоров'я, прагнення робити щось своїми руками, рівень впевненості в собі, а також авторитарний, домінуючий та альтруїстичний типи особистих взаємовідносин.

2. Також було зафіксовано, що найвищі значення узагальнених основних значень величин синдрому ЕВ в учнів та студентів, які відповідають за рівень вираження емоційної нестабільності та вагомого рівня схильності до різного роду відхилень основних визначальних ознак психічного здоров'я, були відмічені в основному серед представниць жіночої статі і, найбільше, серед дівчат школи та ліцею. Вивчаючи основні принципи структурного розподілу даних показників, було зафіксовано таку закономірність, що в усіх досліджуваних статевікових групах основні значення синдрому ЕВ у переважній більшості випадків перебували або у стадії формування (юнаки школи та коледжу і дівчата університету та коледжу) або ознаки ЕВ уже були сформовані (юнаки, які навчались у коледжі, школі та училищі і дівчата, які навчались у коледжі та училищі).

3. Як профілактичні методи та методи психокорекції для попередження та редагування розвитку емоційного вигорання в учнів та студентів, можна застосовувати такі підходи як працетерапія,

імітаційні ігри, візуалізації майбутньої події, вибіркової позитивної ретроспекції, динамічність установок, розвиток навиків переоцінювати цінності, змінювати цілі, які не вдалося досягнути, відгородження від стресів, формування навиків розслаблення, розвиток почуття гумору, позитивне самонавіювання, психорегулюючі тренінги, отримування максимальної кількості позитивних емоцій за допомогою театру, книг, кіно, образотворчого мистецтва, музики, природи тощо.

Пропозиції. Одержані у результаті проведених досліджень теоретичні і емпіричні значення показників можуть впроваджуватися у практику сучасних закладах освіти різних типів для проведення діагностики, розроблення заходів профілактики та корекції формування синдрому емоційного вигорання в учнів та студентів. Крім того результати наукової роботи можуть бути застосовані для перспектив подальшого розширеного дослідження впливу психологічних чинників на розробку профілактичних заходів стосовно попередження розвитку синдрому емоційного вигорання у юнаків та дівчат сучасних освітніх закладів різних типів.

Посилання

1. Адаптация к профессиональной деятельности / Физиология трудовой деятельности // А. Ж. Юревич, В. С. Аверьянов, О. В. Виноградов и др., – СПб.: Наука, 1993. – с. 209–277.
2. Алешина Т.Г. Проблема взаимосвязи индивидуально-личностных свойств и особенностей формирования «синдрома эмоционального выгорания» // Психотерапия. — 2007. — № 7. — С. 35-38.
3. Бондарь Н.Е., Самооценка личностной зрелости в юношеском возрасте. / Бондарь Н.Е., Бондарь И.В. Наука і освіта. * 2004. - №3. - С. 15 - 17.
4. Будницька О.А. Індивідуально-особистісні детермінанти емоційних переживань у психотравмуючій ситуації /Будницька О.А. Автореф. ... канд. психол. наук: К., 2001. – 17с.
5. Водопьянова Н.Е. Синдром выгорания: диагностика и профилактика / Н.Е. Водопьянова, Е.С. Старченкова. – СПб. : Питер, 2005. – 336 с.
6. Гнедова С.Б. Особенности синдрома «эмоционального выгорания» у специалистов коррекционно-развивающего обучения // Проблемы исследования синдрома «выгорания» и пути его коррекции у 44 специалистов «помогающих» профессий (в медицинской, психологической и педагогической практике) / Под ред. В.В. Лукьянова, С.А. Подсадного. — Курск: КГУ, 2007. — С. 35–38.
7. Кириленко О.А. Психологічні детермінанти професійного стресу у представників професії типу "людина - людина": Автореф. дис... канд. психол. наук: 19.00.03 [Електронний ресурс] / Кириленко О.А.— К., 2007. — 20 с.
8. Корицова Г. С. Эмоциональное выгорание как проявление защитного поведения в профессиональной деятельности // Фундаментальные исследования. 2005. № 4. С. 29–32.
9. Максименко К.С. Психічні стани та особистісна динаміка / Максименко К.С. Практична

психологія та соціальна робота. -2002. - № 8. – С.54-59.

10. Митина М. Психологическое сопровождение выбора профессии / Марина Митина. – М. : Изд-во МПСИ., 2003. – 184 с.

11. Панченко Л. Л. Адаптация к профессиональной деятельности: Учеб. пособие. – Владивосток: Мор. гос. ун-т, 2006. – 35 с.

12. Сыманюк Э. Э. Психологические барьеры профессионального развития личности: практико-ориентированная моногр. М.: Московский психолого-социальный институт, 2005. – С. 34-78.

13. Структура самооцінки та рівня домагань особистості і її урахування у виховному процесі // Педагогіка та психологія: Зб. наук. праць. – Харків: ХДПУ, 2001. – Вип. 19. – Ч.2. – С. 66-70.

14. Aboud, F. E. (1988). Children and prejudice. Oxford, England: Blackwell.

15. Arsenio, W. F. (1988). Children's conceptions of the situational affective consequences of sociomoral events. *Child Development*, 59, 1611-1622.

16. Arsenio, W. F., & Fleiss, K. (1996). Typical and behaviourally disruptive children's understanding of the emotional consequences of socio-moral events. *British Journal of Developmental Psychology*, 14, 173-186

17. Denham, S., Blair, K., DeMulder, E., Levitas, J., Sawyer, K., Auerbach-Major, S., et al. (2003). Pre-school emotional competence: Pathway to social competence. *Child Development*, 74, 238-256.

18. Freundberger H.J. Staff burnout // *Social Sciences*. — 1974. — P. 159- 166.

19. Maslach C., Jackson S. Characteristics of Staff Burnout in Mental Health Settings // *Hospital and Community Psychiatry*. 1978. V. 25. P. 233–237.

20. Maslach, C. Burnout: A multidimensional perspective / C. Maslach // *Professional burnout: Recent developments in the theory and research* / Ed. W.B. Shaufeli, C. Maslach and T. Marek. – Washington D.C : Taylor & Francis, 1993. – P. 19–32.

21. Pollak, S. D., Cicchetti, D., Hornung, K., Reed, A. (2000). Recognizing emotion in faces: Developmental effects of child abuse and neglect. *Developmental Psychology*, 36, 679-688.

22. Pollack, S. D. (2008). Mechanisms linking early experience and the emergence of emotions: Illustrations from the study of maltreated children. *Current Directions in Psychological Science*, 17, 370-375.

23. Saarni, C., Campos, J., Camras, L., & Witherington, D. (2008). Principles of emotion and emotional competence. In W. Damon & R. Lerner (Eds.), *Child and adolescent development: An advanced course*(pp. 361-405). Hoboken, NJ: Wiley.

24. Saarni, C. (2008). The interface of emotional development with social context. In M. Lewis, J. Haviland-Jones & L. Feldman Barrett (Eds.), *The Handbook of Emotions*(3rd ed., pp. 332-347). New York: Guilford Press.

25. Saarni, C. (1999). *The development of emotional competence*. New York: Guilford Press.

26. Shields, A., Dickstein, S., Seifer, R., Guisti, L., Magee K.D., & Spritz, B. (2001). Emotional competence and early school adjustment: A study of preschoolers at risk. *Early Education and Development*, 12, 73-96.

УДК 616.127-091.8-092.9:546.27+546.76
МРНТИ 76.29.30

Tulegenova G.A.,
master of medical sciences
senior lecturer, department of pharmaceutical disciplines,
Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University
Egemberdieva R.E.,
candidate of medical sciences,
associate professor of the department of histology
Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University
Aktobe, Republic of Kazakhstan

STRUCTURAL CHANGES OF CARDIOMYOCYTES AND THE MICROVASCULATURE IN THE COMBINED EFFECT OF CHROMIUM AND BORON COMPOUNDS.

Тулегенова Гульбану Аскеровна,
магистр медицинских наук,
старший преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин
Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова
Егембердиева Роза Есенбаевна,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии
Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова
г. Актобе, Республика Казахстан

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ СОЕДИНЕНИЙ ХРОМА И БОРА.

Annotation. The article presents the results of an experimental study of rat myocardium with a combined effect on the body of chromium and boron compounds. The combined effect of chromium and boron compounds on the body causes pronounced vascular disorders - hemorrhages, microcirculatory disorders, dystrophic processes in the myocardium with pronounced pathological changes.

Аннотация. В статье представлены результаты экспериментального исследования миокарда крыс при сочетанном воздействии на организм соединений хрома и бора. Сочетанное воздействие соединений хрома и бора на организм вызывает выраженные сосудистые нарушения – кровоизлияния, нарушения микроциркуляторного русла, дистрофические процессы в миокарде с выраженными патоморфологическими изменениями.

Key words: *microelements, chromium, boron, cardiovascular system, biogeochemical province, myocardium, cardiomyocytes, morphometry.*

Ключевые слова: *микроэлементы, хром, бор, сердечно-сосудистая система, биогеохимическая провинция, миокард, кардиомиоциты, морфометрия.*

Актуальность: Известно, что химический состав окружающей среды оказывает существенное влияние на жизнь живого организма, в связи с чем, особенности химического состава являются причиной многих одного из важнейших условий нормального функционирования живого организма служит стабильность его химического состава, в частности патологических состояний человека и животных. Поэтому в качестве микроэлементного состава. При этом любые отклонения в содержании химических элементов, вызванные определенными факторами (например, профессиональными, климатогеографическими, экологическими и т.п.) приводят к нарушениям здоровья организма человека [1,2,3].

Цель: Изучить морфологическое строение миокарда лабораторных животных при сочетанном воздействии соединений хрома и бора.

Материалы и методы: Материалом для исследования послужило сердце 40 половозрелых белых беспородных крыс-самок, разделенных на 2 группы, массой $154,0 \pm 45,0$ гр. Животным внутрибрюшинно вводили раствор бихромата калия и борной кислоты в дозе равной 1 ПДК для питьевой воды из расчета 1 мл раствора на 100 гр. веса животного. Животных выводили из эксперимента на 1, 7, 15, 30 сутки после последнего введения химических соединений под легким эфирным наркозом путем декапитации по 5 крыс с соблюдением «Правил проведения работ с экспериментальными животными» (утвержденных приказом МЗ РК от 19.08.1997 г. №8.01.003.97.). После забоя определяли массу и размеры сердца. Для гистологического исследования был произведен забор кусочков сердца, которые затем фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Гистологические препараты изготавливались по общепринятой методике: проводка и заливка

экспериментального материала в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы 3-5 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрические измерения проводились по программе Image J (США) и

компьютере Pentium IV (Windows) на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином: площадь паренхимы и стромы, площадь кардиомиоцитов и их ядер. При описании гистологических препаратов сердца мы руководствовались практическими рекомендациями

Zornoff L.A. et al., 2009 [11]. Оценка гистопатологических изменений

миокарда крыс-самок контрольной и экспериментальной групп проводилась с использованием международной терминологии [11]. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ

для ПК «Microsoft Excel 7,0», «STATISTICA 10,0».

Результаты и обсуждение: Площадь паренхимы и стромы миокарда крыс опытной групп на 1-е и 7-е сутки исследования не отличалась от контроля (рисунок 1). На 15-е и 30-е сутки, установлено, что относительная площадь паренхимы миокарда крыс опытной группы уменьшилась в среднем в 1,2 раза ($P < 0,05$), а относительная площадь стромы увеличилась в среднем в 1,6 раза ($P < 0,05$) в сравнении с контролем (рисунок 1). При проверке нормальности распределений переменных (критерий Колмогорова-Смирнова, $n > 50$) в полученных вариационных рядах площади кардиомиоцитов и их ядер установлено, что они отличаются от нормального распределения. При использовании критерия Колмогорова-Смирнова за нулевую, принимается гипотеза о том, что изучаемое распределение не отличается от нормального. Достигнутый уровень значимости (P) при проверке гипотезы был меньше, чем критический.

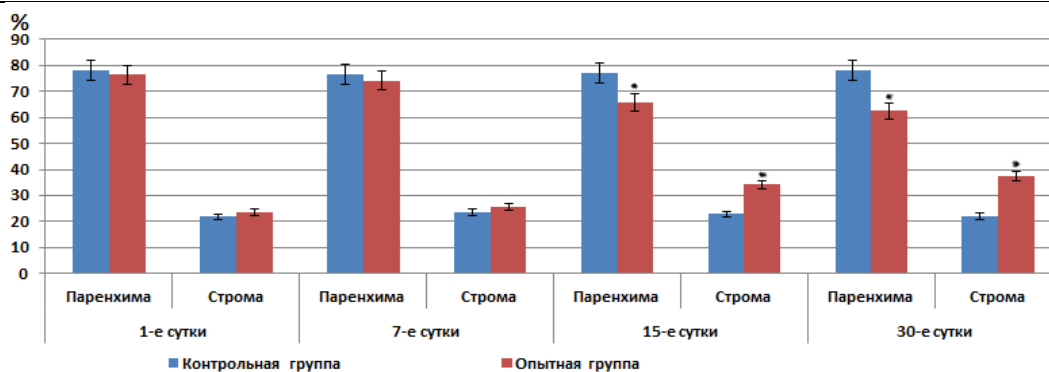


Рисунок 1. Относительная площадь паренхимы и стромы миокарда крыс контрольной и опытной групп
I – планка стандартного отклонения.
*- при $P < 0,05$

Линейный прогноз позволил установить, что при продолжении эксперимента, относительная площадь паренхимы продолжала бы уменьшаться, а площадь стромы – увеличиваться (рисунки 2,3).

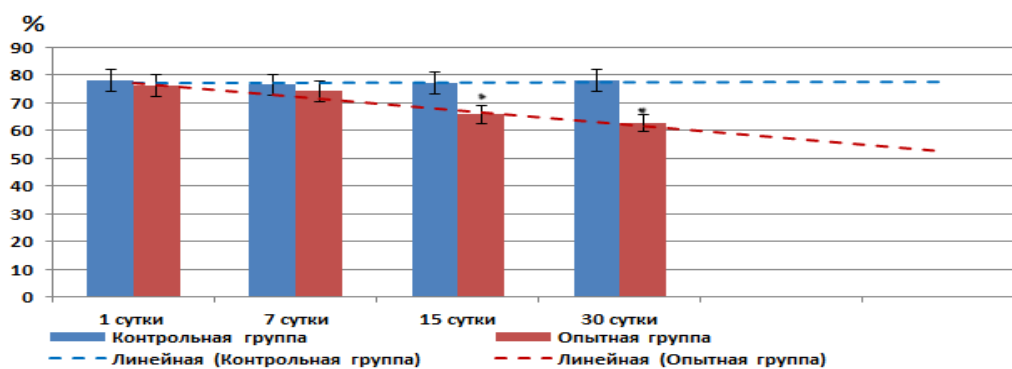


Рисунок 2. Относительная площадь паренхимы с линейным прогнозом миокарда крыс контрольной и опытной групп
I – планка стандартного отклонения.
*- при $P < 0,05$

$P < 0,05$. Нулевая гипотеза была отклонена, распределение переменных в изучаемых группах отличалось от нормального.

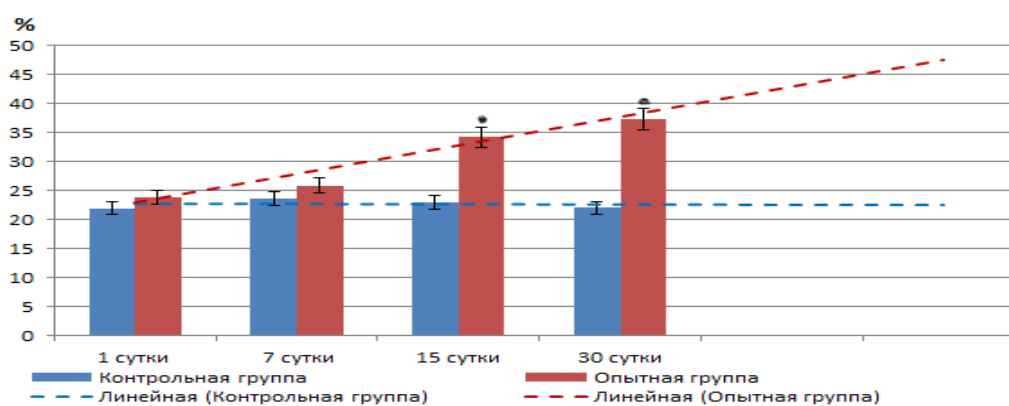


Рисунок 3. Относительная площадь стромы миокарда с линейным прогнозом крыс контрольной и опытной групп
I – планка стандартного отклонения.
*- при $P < 0,05$

Таблица 1.

Абсолютная площадь кардиомиоцитов крыс контрольной и опытной групп				
	1-е сутки V мкм ²	7-е сутки V мкм ²	15-е сутки V мкм ²	30-е сутки V мкм ²
Контрольная группа	Me -332,8 Q1 -280,9 Q3 -457,8 QD- 88,4	Me -330,0 Q1 -282,5 Q3 -459,4 QD- 88,4	Me -338,2 Q1 -290,6 Q3 -470,4 QD- 89,9	Me -340,4 Q1 -294,7 Q3 -475,4 QD- 90,3
Опытная группа	Me- 344,2 Q1 -262,5 Q3 -445,0 QD- 91,2	Me -209,8 * Q1 -163,9 Q3 -284,2 QD- 60,1	Me -222,9 ** Q1 -171,4 Q3 -279,4 QD -54,0	Me- 309,8 *** Q1- 231,1 Q3-417,7 QD -93,3
	U = 0,82 P=0,412	U = 9,17 P=0,025	U = 9,6 P=0,016	U = 2,84 P=0,0021
Различий между выборками нет				
<i>Me – медиана; Q1 – первый квартиль, 25-й процентиль; Q3 – третий квартиль, 75-й процентиль; QD – (QD3 – QD1)/2 -межквартильное отклонение.</i> <i>U – критерий Манна-Уитни;</i> <i>* - P=0,025;</i> <i>** - P=0,016;</i> <i>*** - P=0,0021.</i>				

Для описания количественных данных, не подчиняющихся нормальному распределению, применяются – Me (медиана), Q1 (первый квартиль, 25-й процентиль), Q3 (третий квартиль, 75-й процентиль), QD= (QD3 – QD1)/2 (межквартильное отклонение). Наши данные, которые не подчиняются закону нормального распределения, были представлены именно таким образом (таблицы 1,2).

Для выявления взаимосвязи между площадью кардиомиоцитов и их ядер был применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена (для переменных не подчиняющихся закону нормального распределения).

Таблица 2.

Абсолютная площадь ядер кардиомиоцитов крыс контрольной и опытной групп				
	1-е сутки V мкм ²	7-е сутки V мкм ²	15-е сутки V мкм ²	30-е сутки V мкм ²
Контрольная группа	Me -25,3 Q1 -19,4 Q3 -33,9 QD -7,2	Me -23,5 Q1- 18,1 Q3 -32,6 QD- 7,3	Me – 26,3 Q1- 20,4 Q3 -34,9 QD -7,2	Me -28,0 Q1- 19,4 Q3 -39,8 QD -10,2
Опытная группа	Me -30,0 *** Q1-22,5 Q3- 44,2 QD -10,8	Me -18,4 ** Q1 -11,5 Q3 -26,0 QD – 7,2	Me -16,2 ** Q1 -13,0 Q3 -21,9 QD- 4,4	Me -25,2 Q1 -17,4 Q3 -43,7 QD -12,6
	U = 3,49 P=0,00023	U = 5,64 P=0,01	U = 8,32 P=0,01	U = 1,22 P=0,1
Различий между выборками нет				
<i>Me – медиана; Q1 – первый квартиль, 25-й процентиль; Q3 – третий квартиль, 75-й процентиль; QD – (QD3 – QD1)/2 -межквартильное отклонение.</i> <i>U – критерий Манна-Уитни;</i> <i>** - P=0,01; *** - P=0,00023.</i>				

Таблица 3.

Относительная площадь микроциркуляторного русла на 1 мкм² миокарда крыс контрольной и опытной групп.

	Контроль	1 сутки	7 сутки	15 сутки	30 сутки
Относительная площадь (%) микроциркуляторного русла на 1 мкм ² миокарда	1,54±0,55	1,7±0,1	1,09±0,46*** t=3,36 P<0,01	0,63±0,14*** t=8,26 P<0,001	0,54±0,12*** t=8,65 P<0,001
Данные в вариационных рядах имели нормальное распределение и были обработаны методами описательной статистики. Данные в таблице представлены в виде M± SD, M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Сравнение переменных в вариационных рядах проводилось с использованием критерия Стьюдента с поправкой Бонферони для множественного сравнения.					

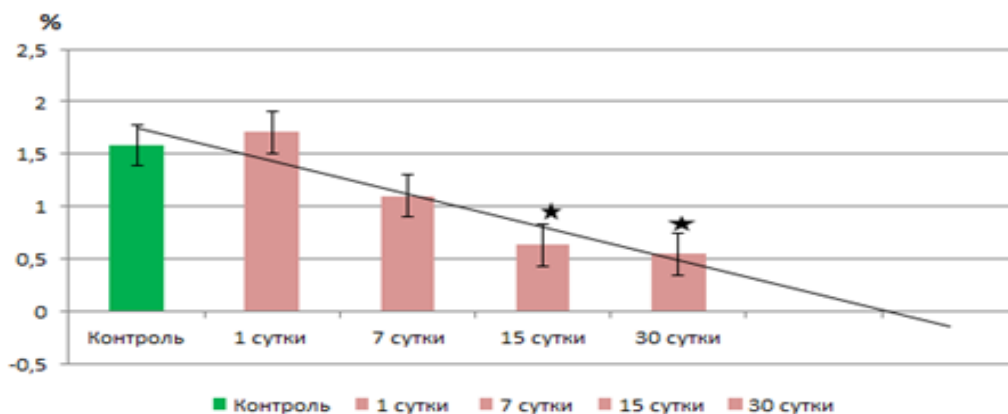


Рисунок 4. Относительная площадь микроциркуляторного русла на 1 мм² миокарда крыс контрольной и опытной групп.

I – стандартное отклонение

- достоверное отличие от контроля, при $P < 0,01$

— линейный прогноз

На рисунке 4 линейный прогноз позволяет предсказать дальнейшее уменьшение площади микроциркуляторного русла миокарда и соответственно усиление дистрофических процессов.

В миокарде крыс наблюдались острые расстройства кровообращения в виде – крупно- и мелко очаговых кровоизлияний в интерстициальном пространстве с развитием очаговых некрозов кардиомиоцитов и циркуляторной, гемической гипоксией. Острые расстройства кровообращения сочетались с нарушением микроциркуляции и развитием тканевой гипоксии, что привело к выраженному нарушению трофики миокарда. В нашем исследовании на 15-е, 30-е сутки установлено снижение площади микроциркуляторного русла миокарда соответственно в 2,4 и 2,8 раз ($t=8,26$ $P < 0,001$, $t=8,65$ $P < 0,001$); в миокарде в эти сутки преобладали выраженные дистрофические изменения с лейкоцитарной инфильтрацией. 1-е и 7-е сутки исследования ведущим признаком поражения миокарда при введении растворимых соединений хрома и бора являлось поражение сосудов миокарда с нарушением их целостности и развитием кровоизлияний, некроза. Дистрофические изменения кардиомиоцитов и лейкоцитарная инфильтрация были ведущими патоморфологическими изменениями на 15-е и 30-е сутки исследования. Нарушения кровообращения могли вызвать гипоксию и как следствие некроз и дистрофические изменения кардиомиоцитов. Кардиосклероз в миокарде крыс опытной группы был мало выражен вследствие небольшой продолжительности эксперимента (2 месяца).

Список использованной литературы:

1. Дубовая А.В. Влияние химических элементов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы // *Мать и дитя*. - 2016. №4(67). - с. 10-14.

2. Митрофанова И.С., Саликова С.П. Особенности морфологических и адаптивных изменений миокарда крыс при воздействии хрома. г. Оренбург. // *Морфология* №3. - 2012. - С. 105-110.

3. Егембердиева Р.Е., Егембердиев Б.Е. Содержание микроэлементов и морфология коры головного мозга и легких половозрелых крыс-самок при экспериментальном дисбалансе хрома и бора // *Материалы научно-практической конференции с международным участием "Актуальные вопросы нейрохирургии и неврологии"*, посвященной 85-летию со дня рождения д.м.н., профессора Бирючкова Юрия Васильевича (24-25 апреля 2014 г.). – С. 35-37.

4. Afridi HI, Kazi TG, Jamali MK et al. Evaluation of toxic metals in biological samples (scalp hair, blood and urine) of steel mill workers by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Toxicol. Ind. Health* 2006;22(9):381-393.

5. De Carvalho Thomazini JA, Study of Wistar Rats Heart at Different Stages in the Evolutionary Cycle. *Int. J. Morphol* 2014;32(2):614-617.

6. De Carvalho Thomazini JA, Study of Wistar Rats Heart at Different Stages in the Evolutionary Cycle. *Int. J. Morphol* 2014;32(2):614-617.

7. Jokinen M.P., Lieuallen W.G., Boyle M.C. et al. Morphologic Aspects of Rodent Cardiotoxicity in a Retrospective Evaluation of National Toxicology Program Studies. *Toxicol. Pathol.* 2011;39(5): 850-860.

8. Masironi R. Trace Elements and Cardiovascular Diseases. *Occup. Environ. Med.* 2007;47(12):776-780.

11. Zornoff L.A., Paiva S.A., Minicucci M.F., Spadaro J. Experimental myocardium infarction in rats: analysis of the model. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009;93(4) São Paulo Oct. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-82X2009001000018> 23(3):129-135

Амосова К.М.*член-кор. НАМН України, д.мед.н., проф.,***Черняєва К.І.***аспірант,***Руденко Ю.В.***д.мед.н., проф.,***Мостбауер Г.В.***к.мед.н., доцент,***Ковтун Є.А.***асистент,***Лазарева К.П.***аспірант.**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
кафедра внутрішньої медицини №2.*

**ПОЛІМОРФІЗМ A1166C ГЕНУ AGTR1 АСОЦІЮЄТЬСЯ З ВАЖКІСТЮ ДІАСТОЛІЧНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ І СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ У
ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ.**

Amosova K.M.*corresp.-member NAMS of Ukraine, doctor of medicine, prof.***Chernyayeva K.I.,***postgraduate***Rudenko Yu.V.***doctor of medicine, professor**Mostbauer G.V.1 Ph.D., associate professor***Kovtun Y.A.1***assistant,***Lazareva K.P.***Postgraduate**Bogomolets O.O. National Medical University named after
Department of Internal Medicine №2.*

**THE POLYMORPHISM OF THE A1166C GENE OF AGTR1 IS ASSOCIATED WITH THE
SEVERITY OF DIASTOLIC DYSFUNCTION AND HEART FAILURE WITH A PRESERVED
EJECTION FRACTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION.**

Анотація. Серед пацієнтів віком >65 років, на недиагностовану серцеву недостатність (СН), переважно зі збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), страждає кожна шоста особа. Гіпертрофія ЛШ є основою формування ригідності та жорсткості міокарда ЛШ з подальшим розвитком діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ. У спробі перевести наявні дані експериментальних досліджень в клінічно значущі спостереження, ми припустили, що маса ЛШ може бути пов'язана з поліморфізмом AGTR1 A1166C. Метою було визначення частот виявлення A1166C поліморфізму гену AGTR1 у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) та СНзбФВ ЛШ та асоціації цих генотипів з параметрами ДД ЛШ. Для цього залучено 73 хворих, з АГ та СНзбФВ II-III ФК (NYHA). Проведено загальноклінічне, інструментальне та лабораторне обстеження, з розрахунком ШКФ, визначенням NT-proBNP, аналізом супутньої патології, генотипуванням щодо поліморфізму A1166C гену AGTR1. Аналіз провели згідно «домінантної моделі», порівнявши групу з генотипом AA та групу з AC+CC. Згідно отриманих результатів, мутантний алель С гену AGTR1 виявляється у кожного 5-го хворого з артеріальною гіпертензією та СНзбФВ, а частота виявлення гетерозиготного AC та гомозиготного CC генотипу відповідає 30% і 7%, відповідно. Носійство мутантного алелю С асоціюється з більш виразною гіпертрофією ЛШ за даними ІММЛШ, важчою діастолічною дисфункцією ЛШ за даними E/e', е серед., і, як наслідок, більшою жорсткістю ЛШ за даними Es.

Abstract. Among patients > 65 years of age, every sixth person suffers from undiagnosed heart failure (HF), mostly with preserved ejection fraction of the left ventricle (LV). LV hypertrophy is the basis for the myocardial rigidity and stiffness with the further development of diastolic dysfunction (DD) of the LV. In an attempt to translate the available experimental data into clinically relevant observations, we hypothesized that LV mass could be related to AGTR1 A1166C polymorphism. The aim was to determine the frequency of A1166C polymorphism of the AGTR1 gene in patients with arterial hypertension (AH) and HF with preserved EF and association of these genotypes with parameters of DD LV. For this purpose, 73 patients with hypertension and HFpEF with II-III FC (NYHA) were involved. A general clinical, instrumental and laboratory examination was performed, with the calculation of glomerular filtration rate (GFR), the evaluation of NT-proBNP plasma level, the analysis of concomitant pathology, genotyping of the polymorphism of the A1166C gene of the AGTR1 gene. The analysis

was performed according to the "dominant model", comparing the group with the genotype AA and the group with AC + CC. According to the results, the mutant allele C of the AGTR1 gene is found in each 5th patient with AH and HFpEF, and the incidence of heterozygous AC and homozygous CC genotype is 30% and 7%, respectively. The carrier of the mutant allele C is associated with a more pronounced LV hypertrophy according to the higher LV mass index, more severe LV diastolic dysfunction, confirmed by the E/e' ratio, mean e', and, consequently, the greater stiffness of the LV, confirmed by Es parameter.

Щонайменше 26 мільйонів населення світу страждає на серцеву недостатність (СН), і ця кількість неухильно зростає із старінням популяції. [0]. Серед пацієнтів віком >65 років, які зі скаргами на задишку під час навантаження звертаються до закладів надання первинної допомоги, на недіагностовану СН (переважно СНзбФВ) страждає кожна шоста особа. Залежно від обраних діагностичних критеріїв СН, медичного закладу, вікових і гендерних особливостей обстеженої популяції, наявності інфаркту міокарда (ІМ) в анамнезі та року публікації результатів дослідження частка пацієнтів із СНзбФВ варіює від 22 до 73%. [2]. СНзбФВ обумовлена складною взаємодією множинних порушень діастолічної і систолічної функцій і резерву ЛШ, резерву ЧСС та ритму серця, дисфункції передсердь, жорсткості шлуночків і артерій, порушень вазодилатації, легеневої гіпертензії, ендотеліальної дисфункції і аномалій периферії, у тому числі скелетних м'язів. [5,15,13,4,16,9,7]. Фундаментальний зв'язок між навантаженням на стінку ЛШ, гіпертрофією ЛШ та збільшенням його порожнини було описано десятиріччя тому. [11] На клітинному рівні пацієнти з СНзбФВ демонструють підвищену ригідність кардіоміоцитів, збільшений вміст фібрилярного колагену і виразнішу гіпертрофію кардіоміоцитів. [17].

Ангіотензин II (АТ II), ефекторний гормон ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, стимулює «зростання» серця шляхом активації рецепторів АТ II 1-го типу (AGTR1). Ген AGTR1 відповідає довгому плечу людської хромосоми 3 і має розповсюджений поліморфізм (rs5186), що характеризується заміщенням аденіну (А) на цитозин (С) в позиції 1166 в регуляторній ділянці гена. Цей поліморфізм локалізований в ділянці зв'язування мікроРНК-155.[8]. Присутність алеля 1166С перешкоджає комплементарності і, таким чином, порушує зв'язування мікроРНК-155 з ділянкою-мішенню AGTR1. Отже, людська мікроРНК-155 знижує регуляцію експресії білка AGTR1 тільки в присутності 1166А, але не за наявності алеля 1166С. Маса лівого шлуночка (ЛШ) є складною ознакою, на яку впливають як генетичні детермінанти, так і факторами навколишнього середовища включаючи спосіб життя. У спробі перевести наявні дані експериментальних досліджень в клінічно значущі спостереження, ми припустили, що маса ЛШ може бути пов'язана з поліморфізмом AGTR1 A1166C.

Мета цього дослідження полягала у визначенні частот виявлення A1166C поліморфізму гену AGTR1 у хворих з артеріальною гіпертензією та СНзбФВ ЛШ та асоціації цих генотипів з параметрами діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

Матеріали і методи

У відкрите проспективне дослідження залучили 73 пацієнтів віком ($67,2 \pm 10,2$) року з АГ та СНзбФВ: 31 (42,4%) жінку і 42 (57,6%) чоловіка. АГ діагностували на підставі систолічного артеріального тиску (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску (ДАТ) ≥ 90 мм рт. ст., які підтверджувалися результатами повторних вимірювань або прийомом регулярної антигіпертензивної терапії. СН діагностували відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2016 р. на підставі наявності симптомів СН, ФВ ЛШ $> 50\%$ за відсутності дилатації ЛШ, рівня N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) > 125 пг/мл та наявності не менше одного з трьох структурних та/або функціональних критеріїв – збільшення індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) з урахуванням статі, індексу об'єму лівого передсердя (ІОЛП) > 34 мл/м², e' середнього (e' серед) < 9 і E/e' > 13 .

Критерії залучення: СН II–III функціонального класу (ФК) згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів, гемодинамічна стабільність, еуволемія, підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: e' серед < 9 см/с, декомпенсовані супутні захворювання, клапанні вади тяжкого ступеня, легеневий тромбоемболізм, міокардит, перикардит, тахісистолический варіант фібриляції передсердь (ФП), хронічне захворювання нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) тощо. ФП була у 21 (28,8%) пацієнта, цукровий діабет 2-го типу – у 27 (36,9%), інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі – у 28 (38,3%), ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м²) – у 31 (42,5%).

За описаними нами раніше клінічними фенотипами на основі критеріїв Shah [1] пацієнти були розділені на клінічні фенотипи. До групи хворих з фенотипом «старіння» залучили 13 (17,8 %) осіб похилого та старечого віку, тобто віком понад 65 років, з фенотипом «ожиріння» (з індексом маси тіла > 35 кг/м²) було 16 (21,9 %) пацієнтів, фенотип «захворювання коронарних артерій» (з ІМ в анамнезі не раніше як 6 місяців тому, наявністю атеросклеротичного ураження судин за результатами коронарографії, стенокардією напруження I–III ФК, підтвердженою пробою з дозованим фізичним навантаженням), становили 15 (20,5 %) хворих. До групи з фенотипом «легенева гіпертензія» увійшло 15 (20,5 %) пацієнтів із СТА > 45 мм рт. ст. у спокої, за даними ехокардіографії (ЕхоКГ). Фенотип «артеріальна гіпертензія» становили 14 (19,2 %) хворих з АГ без критеріїв, специфічних для інших фенотипів СН зі збереженою ФВ, порівнянних за віком і величиною артеріального тиску. Пацієнти отримували

лікування, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з лікування АГ 2018 [18] та СНЗбФВ 2016 [19].

Усім пацієнтам проведено загальноклінічне і рутинне інструментальне та лабораторне обстеження, з розрахунком ШКФ за формулою СКД-ЕРІ. Визначено рівень NT-proBNP за допомогою імуноферментного методу (ELISA). Усім хворим у перші дві доби проведено трансторакальну ЕхоКГ з доплерографією (визначали кінцевосистолічний та кінцеводіастолічний об'єми (КСО і КДО) та індекси (КДІ та КСІ), ФВ ЛШ за Simpson, ударний об'єм (УО) та ударний індекс (УІ), ІОЛП, товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), кінцеводіастолічний розмір (КДР), з розрахунку відносної товщини стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ) за формулою $ВТСЛШ = (ТЗСЛШ + ТМШП) / КДР$; діаметр ПШ, швидкість трикуспідальної регургітації (ШТР), СТЛА, розраховано індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) за формулою

$$ІММЛШ = 1,04 \cdot [(КДР + МШП + ЗСЛШ)^3 - КДР^3] - 13,6$$

[10], швидкість піку раннього наповнення (хвиля Е) та пізнього діастолічного наповнення в систолу передсердь (хвиля А), відношення швидкостей Е/А, час сповільнення раннього діастолічного наповнення та час ізовольомічної релаксації, швидкість руху септального та латерального сегментів мітрального кільця (е'септ та е'лат) з розрахунком е'серед, відношення Е/е'.

Розраховано показники артеріального еластансу (Еа), шлуночкового еластансу (Ес) та їх відношення $\frac{Еа}{Ес}$ за формулою:

$$Еа = \frac{(0,9 \cdot CAT)}{УО} \quad \text{та} \quad Ес = \frac{(0,9 \cdot CAT)}{КСО},$$

де УО — ударний об'єм ЛШ, КСО — кінцевосистолічний об'єм ЛШ [6].

Генотипування для AGTR1 (шляхом SNP rs5186, що відповідає амінокислотному заміщенню А1166С у трансльованому білку) виконували за допомогою TaqMan assay (Thermo Fisher Scientific, США) методом ПЛР у режимі реального часу (Applied Biosystems, США) з використанням для детекції продуктів ампліфікації TaqMan зондів. Зразки геномної ДНК було виділено зі стабілізованої крові реагентом Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, США). Ці дослідження були виконані в лабораторії науково-дослідницького інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконано з використанням Microsoft Excel, пакета для статистичного аналізу MedStat, IBM SPSS Statistics Base v.22 та EZR. Статистичну значущість різниці показників середніх величин у групах порівняння оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв для незалежних вибірок. Для порівняння категорійних змінних використовували χ^2 -тест. При використанні будь-яких статистичних методів статистично значущими вважали відмінності при значеннях ризику помилки $p < 0,05$.

Результати дослідження.

«Дикий» гомозиготний генотип АА гена AGTR1 визначено у 46 хворих (63 %; група АА), гетерозиготний генотип АС – у 22 хворого (30,1 %; група АС) і «мутантний» гомозиготний СС генотип – у 5 хворих (6,8 %; група СС). Частота алелю А складала 78 %, алелю С – 22%. З метою виявлення зв'язку між носійством мутантного алелю С та виразності структурно-функціональних змін ЛШ, ми використали так звану «домінантну» модель, при якій порівняли хворих з гомозиготним «диким» генотипом ($n=46$) та групу пацієнтів, гетеро- або гомозиготних щодо присутності мутантного алелю С ($n=27$).

Пацієнти обох груп з різними генотипами не відрізнялися за середнім віком ($65,2 \pm 11,3$ і $70,7 \pm 6,4$ років, $p > 0,05$) та за частотою ожиріння, цукрового діабету 2-го типу (ЦД2Т), фібриляції передсердь (ФП), хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), $p > 0,05$ (див. табл. 1).

При аналізі частоти різних фенотипів, виділених нами з використанням критеріїв Shah [1], не виявлено статистично значущих міжгрупових відмінностей між клінічними фенотипами (всі $p > 0,05$), окрім достовірно меншої частоти фенотипу «артеріальна гіпертензія» в групі «АС+СС», ніж у пацієнтів з генотипом АА (23,9 % та 11,1%, відповідно, $p < 0,05$). (табл. 1).

Клінічна картина серцевої недостатності щодо наявності дрібних вологих хрипів у легенях, гідротораксу, периферичних набряків та набухання шийних вен суттєво не відрізнялась у хворих обох груп, $p > 0,05$. Єдина ознака, яка достовірно переважала за частотою в групі носіїв «мутантного» алеля (70,4% проти 45,6% в групі АА, $p < 0,01$), була гепатомегалія (таб. 1).

Згідно класифікації NYHA II та III ФК був однаково представлений в обох групах хворих, однак лабораторно виявлено збільшення рівня NT-proBNP у групі АС+СС, порівняно з групою АА, що відповідало $648,2 \pm 384,6$ та $813,2 \pm 371,3$ пг/мл, $p < 0,05$ (див. таб. 1).

Таблиця 1.

Клінічна характеристика і рівень NT-proBNP у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від генотипу AGTR1 («домінантна» модель).

Показник	AA (n=46)	AC+CC (n=27)
Жінки	15 (32,6 %)	16 (59,3 %)*
Чоловіки	31 (67,4 %)	11 (40,7 %)*
Середній вік, роки	65,2±11,3	70,7±6,4
ІМ в анамнезі, %	20 (43,5 %)	8 (29,6%)
Ожиріння, %	19 (41,3 %)	12 (44,5 %)
Фібриляція передсердь, %	11 (23,9 %)	10 (37 %)
Цукровий діабет, %	15 (32,6 %)	12 (44,5 %)
ХОЗЛ, %	12 (26,1 %)	10 (37 %)
Хронічна хвороба нирок, %	9 (19,6 %)	8 (29,6 %)
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м²)	70,4±14,8	67,6±16,1
Крепітація/дрібні вологі хрипи (n, %)	4 (8,7%)	3 (11,1%)
Гідроторакс (n, %)	1 (2,2%)	2 (7,4%)
Набряки гомілок (помірні та виразні) (n, %)	13 (28,3%)	11 (40,7%)
Набухання шийних вен (n, %)	1 (2,2%)	3 (11,1%)
Гепатомегалія (n, %)	21 (45,6%)	19 (70,4%)*
II ФК за NYHA	27 (58,7 %)	14 (51,8 %)
III ФК за NYHA	19 (41,3 %)	13 (48,1 %)
Давність АГ, роки		
<10 років	25 (54,4%)	10 (37,1%)
>10 років	21 (45,6%)	17 (62,9%)
Клінічні фенотипи		
Старіння	9 (19,6 %)	4 (14,8 %)
Ожиріння	10 (21,7 %)	6 (22,2 %)
ІХС	9 (19,6 %)	6 (22,2 %)
Легенева гіпертензія	7 (15,2 %)	8 (29,6 %)
Артеріальна гіпертензія	11 (23,9 %)	3 (11,1 %)*
Лікування:		
Петльові діуретики	22 (47,8%)	16 (59,2%)
Середня доза торасеміда, мг/тиждень	12,7±3,9	13,2±5,4
Тіазиди	38 (82,3%)	22 (79,8%)
iАПФ/БРА II	43 (94,1%)	25 (92,5%)
β-блокатори	38 (82%)	23 (85,2%)
Статини	46 (100%)	27 (100%)
Антиагреганти	45 (97%)	27 (100%)
Варфарин/НОАК	11 (23,9%)	10 (37%)
NT-proBNP, пг/мл	648,2±384,6	813,2±371,3**

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи AA: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$.

Середні величини показників структурно-функціонального стану серця у пацієнтів обох груп наведені в табл. 2. Суттєвих міжгрупових відмінностей щодо ФВ ЛШ, КДІ, КСІ і УІ не виявлено ($p > 0,05$), однак знайдено ряд статистично значимих відмінностей між групою AA та AC+CC у таких розрахованих показниках як ІММЛШ ($170,1 \pm 32,7$ та $180,5 \pm 26,4$ г/м², відповідно), співвідношення Е/е'

($14,1 \pm 1,8$ та $15,6 \pm 1,7$ у.о., відповідно), за рахунок е' серед. ($5,3 \pm 1,2$ та $4,7 \pm 0,5$ см/с, відповідно), а також Ес ($2,6 \pm 0,9$ та $2,85 \pm 0,7$ мм.рт.ст./мл), $p < 0,05$. За даними аналізу трансмітрального кровотоку методом Допплер ехокардіографії, виявлено виразніше подовження DT у пацієнтів групи AC+CC, порівняно з AA $236,9 \pm 21,9$ та $206,2 \pm 24,6$ мсек., відповідно, $p < 0,05$. (див. табл. 2).

Таблиця 2.

Показники структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від генотипу AGTR1 (M±SD)

Показник	AA (n=46)	AC+CC (n=27)
ЧСС, уд/хв, M±SD	69,5±8,2	71,8±10,6
Брахіальний САТ, мм рт. ст.	145,2±10,7	146±7,2
Брахіальний ПАТ, мм рт. ст.	64,8±9,4	62,8±8,2
КДІ, мл/м ²	74,5±12,2	69,6±11,6
КСІ, мл/м ²	33,1±8,6	30,9±7,4
УІ, мл/м ²	41,4±6,9	38,7±5,6
ФВ ЛШ, %	54,3±4,6	54,3±3,6
ВТС ЛШ, у.о.	0,46±0,02	0,48±0,03
ІММЛШ, г/м ²	170,1±32,7	180,5±26,4*
ІОЛП, мл/м ²	40,1±5,2	42,7±6,9
ШТР, м/с	3 ±0,4	3,4±0,6*
СТЛА, мм рт. ст.	37,2±11,5	47,2±1,9*
Е м/с	75,9±10,1	72,7±9,3
Е' середь, см/с	5,3±1,2	4,7±0,5*
Е/е', у.о.	14,1±1,8	15,6±1,7*
Еes, мм рт. ст./мл	2,6±0,9	2,85±0,7*
DT, мс	206,2±24,6	236,9±21,9*
IVRT, мс	91,5±15,3	95,3±16
Діаметр НПВ, мм, M±SD	18,2±1,4	19,4±1,7
% спадіння на вдосі		
>50%	44 (95,6%)	22 (81,5%)
<50%	2 (4,4%)	6 (18,5%)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи AA: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Обговорення результатів.

Проведене дослідження співставно за результатами зі схожими працями щодо визначення зв'язку між поліморфізмом гену AGTR1 та гіпертрофією міокарда лівого шлуночка. Yu Jin та співдослідники (2012 р.) виявили зв'язок наявності «мутантного» генотипу CC з більш виразною гіпертрофією ЛШ, провівши дослідження 708 пацієнтів Європейської популяції. [8] Однак обстежені хворі були молодші згідно середнього віку, та переважно жінки; клінічні характеристики обстежених хворих співпадали з нашими даними, як за результатами фізикального та рутинного клінічного обстеження, так і за частотою виявлення та важкістю супутніх захворювань (таких як ЦД2Т, ХОЗЛ, ХЗН, тощо). На відміну від обстежених нами хворих, у дослідженні Yu Jin та співдослідники (2012 р.) були присутні пацієнти, які не приймали антигіпертензивну терапію, що, на нашу думку, ускладнює адекватну оцінку гіпертрофії міокарда ЛШ. У дослідженні Bahramali E. та співдосл. було виявлено зв'язок поліморфізмів rs4343 and rs4291 гену ангіотензин перетворюючого ензиму з гіпертрофією лівого шлуночка та їх прогностичну цінність щодо розвитку СНЗбФВ у майбутньому, пояснюючи це наявністю генетичної схильності до розвитку саме такого варіанту СН. [3]. Однак, поліморфізм A1166C гену AGTR1, вже доведено пов'язаний з гіпертрофією ЛШ не був розглянутий з боку його асоціації з важкістю діастолічної дисфункції ЛШ і, як наслідок, СНЗбФВ.

Згідно рекомендацій ЄТК, 2016 р. по ехокардіографічній діагностиці діастолічної дисфункції лівого шлуночка, підвищений тиск його наповнення може бути використаний для підтвердження діагнозу серцевої недостатності, адже доведено, що ехокардіографічні показники мають високий ступінь співставності з результатами катетеризації серця [10]. Таким чином, якщо співвідношення $E/A > 0,8$ та < 2 (що відмічалось у 100% обстежених нами хворих), та присутні ознаки ураження міокарда, що в нашому дослідженні відповідало наявності гіпертрофії лівого шлуночка за даними ІММЛШ та ВТСЛШ, наявність підвищення тиску наповнення лівого шлуночка встановлюється за умов присутності 2 з 3-х наступних параметрів: підвищення співвідношення E/e' , прискорення швидкості трикуспідальної регургітації та збільшення ІОЛП. Виявилось, що пацієнти обох груп мають вищезазначені ознаки діастолічної дисфункції лівого шлуночка з підвищеним тиском його наповнення (таб.2), але носійство мутантного С-алелю асоціювалось з більшими ІММЛШ, співвідношенням E/e' , і, як наслідок, підвищеною жорсткістю ЛШ згідно Es.

Важливим є той факт, що в нашому дослідженні використані останні критерії діагностики СНЗбФВ ЛШ, згідно рекомендацій ЄТК, що дає змогу вважати встановлену діастолічну дисфункцію ЛШ та безпосередньо СНЗбФВ найбільш достовірною, та знижує гіпердіагностику у верифікації СНЗбФВ, чого немає у більшості робіт серед пацієнтів.

ентів з таким діагнозом. Групи хворих описані також з використанням фенотипічного підходу до їх розподілу.

Серед обмежень дослідження в першу чергу слід вказати відносно малий розмір нашої вибірки, що потребує подальшого підтвердження отриманих результатів у більш масштабних дослідженнях. Всі лабораторні та інструментальні обстеження проводились на базі одного лікувального закладу, тобто дослідження одноцентрове, однак це значно зменшує можливі відмінності в інтерпретації результатів, особливо, оператор-залежних методів дослідження та гарантує «засліпленість» виконуючих обстеження спеціалістів щодо відомостей про генотипічну належність.

Висновки:

1. Мутантний алель С гену AGRT1 виявляється у кожного 5-го хворого з артеріальною гіпертензією та СНЗбФВ, а частота виявлення гетерозиготного АС та гомозиготного СС генотипу відповідає 30% і 7%, відповідно.

2. Носійство мутантного алелю С асоціюється з більш виразною гіпертрофією ЛШ за даними ІММЛШ, важкою діастолічною дисфункцією ЛШ за даними Е/е', е серед., і, як наслідок, більшою жорсткістю ЛШ за даними Es.

Література.

1. Амосова Е. Н., Черняева Е.И., Руденко Ю.В. и др. Фенотип-ориентированный подход к клинической оценке пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Серце і судини. 2018. № 3. С. 76-83.
2. Andersson C., Vasan S.R. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction // Heart Fail Clin. – 2014. – Vol. 10(3). – p. 377–388. doi: 10.1016/j.hfc.2014.04.003
3. Bahramali E., Firouzabadi N., Rajabi M., Manafi A., Zarghami M., Mousavi S.M. et al. Association of renin–angiotensin–aldosterone system gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A case–control study // Journal Clinical and Experimental Hypertension. – 2017. - Vol.39(4). – p. 371-376.
4. Bhella, P. S. et al. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13. – p. 1296–1304. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr133
5. Borlaug B.A. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction // Nature Reviews Cardiology. – 2014. – Vol. 11. – p. 507–515. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.83
6. Borlaug B.A., Kass D.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure. Cardiol. Clin. 2011. Vol. 29. P. 447–459.
7. Borlaug, B. A. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection

fraction // Circ. J. – 2013. – Vol. 78. – p. 20–32. doi.org/10.1253/circj.CJ-13-1103

8. Jin Y., Kuznetsova T., Thijs L., Schmitz B., Liu Y., Asayama K. et al. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism // American Journal of Hypertension. – 2012. – Vol.25(4). – p. 472–478, <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.244>

9. Maurer M. S., Teruya S., Chakraborty B. et al. Treating anemia in older adults with heart failure with a preserved ejection fraction with epoetin alfa: single-blind randomized clinical trial of safety and efficacy // Circ. Heart Fail. – 2013. – Vol. 6 – p. 254–263. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969717

10. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2009.Vol. 22 (2). p. 107–133.

11. Oktay A.A., Shah S.J. Diagnosis and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: 10 Key Lessons // Curr Cardiol Rev. – 2015/ - Vol.11(1). – p. 42–52.

12. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J. - 2016. - Vol. 37 (27). - p. 2129–2200.

13. Prasad A. et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction // Circ. Heart Fail. – 2010. – Vol 3. – p. 617–626. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.867044

14. Savarese G. Burden of Heart Failure // H Lund Card Fail Rev.- 2017. – Vol. 3(1). – p. 7–11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2

15. Tan, Y. T. et al. Reduced left atrial function on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction // Heart. – 2010. – Vol. 96. – p. 1017–1023. DOI: 10.1136/hrt.2009.189118

16. Tartièrre-Kesri L., Tartièrre, J. M., Logeart, D. et al. Increased proximal arterial stiffness and cardiac response with moderate exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59. – p. 455–461. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.873

17. van Heerebeek L., Borbély A., Niessen H.W., et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure // Circulation. – 2006. – Vol. 113(16). – p. 1966-73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.587519

18. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. // Eur Heart J. - 2018. - Vol. 39(33). - p. 3021-3104.

19. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. // J Am Coll Cardiol. - 2013. - Vol.62. - p. 147-239

Shargorodska I.V.doctor of medical science, professor
professor of ophthalmology department

Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education

Nikolaichuk N.S.postgraduate of the department of ophthalmology, ophthalmologist
Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education
Kyiv Ophthalmology Clinic Eye Microsurgery Center**OPTIMIZATION OF THE TACTICS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH LOW PRESSURE GLAUCOMA****Шаргородська Ірина Василівна**доктор медичних наук, професор, професор кафедри офтальмології
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика**Ніколайчук Наталія Сергіївна**аспірант кафедри офтальмології, лікар офтальмолог
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика
Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока»**ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГЛАУКОМУ НИЗЬКОГО ТИСКУ**

Summary: The article is devoted to the problem to promote efficiency of treatment of patients with low pressure glaucoma by the use of influence of poly- and monochromatic low intensity of the polarized light on the functional state of visually-nervous vehicle and hydrodynamics of eye. Positive influence is set to maintenance of greater amount of ganglionic cells in fabric of retina at therapy monochromatic low intensity by the polarized green light, both in control (on 13,9%, $p < 0.05$) and at the experimental model of low pressure glaucoma for rats (on 26,6%, $p < 0.05$) at the closeness of power of 40 мВт/см², to light energy 2,4 Дж/см², to working distance of 30cm, displays 3 minutes during 10 days (a 1 session is on a day).

It is first set that at the use of monochromatic low intensity of the polarized green light the decline of lateness of peaks comes on 3,3-4,2% low pressure glaucoma of I of the stage and on 5,5-8,8% low pressure glaucoma of II of the stage of disease; increase of amplitude of peaks of electroretinogram on 7,9-8,2 to 12,7-19,5% improvement index of MD (on a 10,4-20,2% decline of index of PSD (on a 10,3-10,6% decline of IOP on 13,51-14,47% in accordance ($p < 0.05$)).

It is set that application of methods of visualization of ganglionic cells of retina by means of realization of stereotaxic injections of Fluorogold 2fg, Termofisher of scientific) with further authentication by means of fluorescent microscopy of high specifically for a quantitative analysis and study of degree of their impression at glaucoma. It is set that application of the worked out method of the retrograde marking of ganglionic cells of retina at experimental low pressure glaucoma for rats is expediency for the increase of specific visualization of ganglionic cells of retina and efficiency of diagnostics of degree of their impression at glaucoma.

On the basis of analysis the offered application of courses of monochromatic low intensity of the polarized green light consonant with local medicament therapy of citicoline as to the method of neuroprotective therapy of patients with low pressure glaucoma, and also as a prophylaxis of violations of hydrodynamics and improvement of visual functions of eye for healthy persons.

Анотація: Стаття присвячена проблемі підвищення ефективності лікування хворих на глаукому низького тиску шляхом використання впливу монохроматичного низькоінтенсивного поляризованого світла на функціональний стан зорово-нервового апарату і гідродинаміку ока. Встановлено позитивний вплив до збереження більшої кількості гангліонарних клітин в тканині сітківки при терапії монохроматичним низькоінтенсивним поляризованим зеленим світлом (563 нм), як в контролі (на 13,9%, $p < 0.05$), так і при експериментальній моделі глаукоми низького тиску у щурів (на 26,6%, $p < 0.05$) при щільності потужності 40 мВт/см², світловій енергії 2,4 Дж/см², робочій відстані 30см, експозиції 3 хвилин протягом 10 днів (1 сеанс на день).

Встановлено, що при використанні монохроматичного низькоінтенсивного поляризованого зеленого світла настає зниження латентності піків на 3,3-4,2% при глаукомі низького тиску I стадії і на 5,5-8,8% при глаукомі II стадії захворювання; підвищення амплітуди піків електрореєтрограми на 7,9-8,2% і 12,7-19,5%; покращення показника MD (на 10,4-20,2%), зниження показника PSD (на 10,3-10,6%); зниження внутрішньочного тиску на 13,51-14,47% відповідно ($p < 0.05$).

Встановлено, що застосування методів візуалізації гангліонарних клітин сітківки за допомогою проведення стереотаксичних ін'єкцій Fluorogold 2% (FG, Termofisher scientific) з подальшою ідентифікацією за допомогою флуорисцентної мікроскопії високоспецифічно для кількісного аналізу та вивчення ступеню їх враження при глаукомі. Обґрунтовано доцільність застосування розробленого способу ретроградного ма-

ркування гангліонарних клітин сітківки при експериментальній глаукомі низького тиску у щурів для підвищення специфічної візуалізації гангліонарних клітин сітківки та ефективності діагностики ступеню їх враження при глаукомі.

На підставі аналізу запропоноване застосування курсів монохроматичного низькоінтенсивного поляризованого зеленого світла сумісно з місцевою медикаментозною терапією 2% цитіколіном як методу нейропротекторного лікування хворих на глаукому низького тиску, а також в якості профілактики порушень гідродинаміки та поліпшення зорових функцій ока у здорових осіб.

Keywords: *low pressure glaucoma, ganglionary cages of retina, polarized light, payler light therapy, neuro-protective therapy.*

Ключові слова: *глаукома низького тиску, гангліонарні клітини сітківки, поляризоване світло, пайлер світло терапія, нейропротекторна терапія.*

Постанова проблеми. В структурі всіх типів, глаукома низького тиску становить від 3,5% до 66% [11, 13, 17, 24] та характеризується хронічним повільно прогресуючим перебігом. До теперішнього часу в літературі немає єдиної остаточної думки про механізми патогенезу цього захворювання, що дає високий відсоток незворотньої сліпоти і представляє собою соціально значиму проблему сучасної офтальмології. Аналіз та вдосконалення нових не інвазійних методик нейропротекторної терапії при лікуванні цієї категорії пацієнтів є актуальним питанням сучасної офтальмології.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. За даними літератури [8, 13, 16, 24] серед причин сліпоти і інвалідності по зору у населення розвинених країн світу, в тому числі і України, одне з перших місць займає глаукома, незважаючи на очевидні успіхи в діагностиці і лікуванні цього захворювання. Близько 105 мільйонів осіб на планеті хворіють на глаукому і до 2030 року за прогнозом ця кількість може подвоїтися [11, 13]. Профілактика сліпоти від глаукоми, на одностайну думку офтальмологів, полягає в її ранній діагностиці, своєчасно початому лікуванні, активній нейропротекторній терапії і динамічному спостереженні [15, 24].

В даний час відомо, що навіть при нормальному рівні внутрішньоочного тиску (ВОТ), чи після здавалося б добре підбраного крапельного гіпотензивного режиму, або після успішно виконаної антиглаукомної операції, не гарантована зупинка дистрофічного процесу [7]. Тому в останні роки все більшого поширення набуває терапія, яка спрямована на підтримку трофічних процесів (нейропротекції) задля подовження періоду стабілізації [17, 20]. Є свідчення про гіпотензивний вплив зеленого монохроматичного світла на внутрішньоочний тиск здорових та глаукоматозних очей [3, 6]. Результати досліджень [1, 2, 4, 5, 10, 12, 14, 19, 21] встановили позитивний вплив поляризованого світла і можливості застосування його в медицині. Отримані данні свідчать, що вплив поліхроматичного поляризованого світла на організм людини визначає виникнення більш широкого спектру профілактичних та лікувальних ефектів: активацію процесів регенерації, пригнічення запалення, аналгезію, нормалізацію імунних процесів, десенсибілізацію, вазоактивні, вегетотропні, психотропні реакції [1, 10, 14].

Слід зазначити, що досліджені механізми впливу поліхроматичного і монохроматичного низькоінтенсивного поляризованого пайлер-світла

(оптико-інфрачервоного діапазону), яке створено апаратами Біоптрон, вказують на пряму біостимуляцію поверхневих клітинних структур шкіри і слизових оболонок, черезшкірну неінвазивну дію на формені елементи крові [1].

Останнім часом проходить стрімке зростання інформації щодо дослідження молекулярних основ апоптозу гангліозних клітин сітківки, яка отримана завдяки великій кількості експериментальних моделей глаукоми як *in vitro*, так і *in vivo* (моделей гострого та хронічного пошкодження зорового нерва, експериментальної глаукоми) [18, 22, 23]. Визначено безліч молекулярних сигналів, які запускають апоптоз. Ці результати в значній мірі оновили і розширили світові наукові уявлення щодо механізмів гибелі гангліозних клітин сітківки при глаукомі та визначили нові потенційні точки впливу для нейропротекції [6, 17, 20, 24].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Однак на сьогоднішній день в літературі зустрічається мало відомостей про можливості застосування поліхроматичного низькоінтенсивного поляризованого світла при захворюваннях очей [1]. Існують поодинокі відомості щодо можливостей нейропротекторної дії світла. До сих пір не визначено найбільш ефективні алгоритми лікування пацієнтів з глаукомою низького тиску, які могли би бути стандартом терапії у цієї категорії хворих. Відомі способи лікування глаукоми, як правило, мають вузько спрямовану медикаментозну гіпотензивну дію, не впливають на всі ланки патогенезу [7, 11, 13].

Крім того, слід зауважити, що удосконалення експериментальних методик глаукоми низького тиску продовжується великою кількістю наукових груп по всьому світі [8, 9, 18, 22, 23]. Однак не існує універсального критерію для визначення того, яка модель, *in vitro* або *in vivo*, найбільш адекватна для даної клінічної ситуації. Найбільш важливим є кореляція результатів, отриманих на моделі, з результатами клінічної практики. Необхідна обережність в перекладенні даних, які отримані на моделях, стосовно людей.

Таким чином, розробка методу візуалізації гангліонарних клітин сітківки вимагає детального вивчення задля створення ефективної експериментальної моделі глаукоми низького тиску, що дозволить вивчати нові, патогенетично обгрунтовані способи лікування цього захворювання та впроваджувати оптимальні схеми лікування. З огляду на

ці обставини, актуальним питанням сучасної офтальмології є комплексне вивчення впливу монохроматичного низькоінтенсивного поляризованого світла різних режимів при експериментальній моделі глаукоми низького тиску у щурів та в клінічних умовах у хворих на глаукому низького тиску, а також аналіз сучасних можливостей нейропротекторної терапії при лікуванні цієї категорії пацієнтів.

Мета роботи – підвищити ефективність лікування хворих на глаукому низького тиску шляхом використання впливу монохроматичного низькоінтенсивного поляризованого світла на функціональний стан зорово-нервового апарату і гідродинаміку ока.

Виклад основного матеріалу. Для експериментальної частини роботи використовували дорослих щурів лінії Wistar, самці масою тіла 250-300

грам. Усі експериментальні процедури проводили згідно норм Комітету з біоетики тварин Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України та відповідали директивам європейської комісії (86/609/EEC). Були докладені усі зусилля для зменшення страждання тварин та мінімізації їх кількості. При проведенні усіх маніпуляцій дотримувалися умов антисептики та асептики.

Одним із основних методів для візуалізації гангліонарних клітин сітківки (ГКС) було проведення стереотаксичних ін'єкцій 2%-го розчину барвника Fluorogold (FG, Termofisher scientific) з подальшою ідентифікацією ГКС за допомогою флуоресцентної мікроскопії (Патент України на корисну модель 124560) [Рис.1].

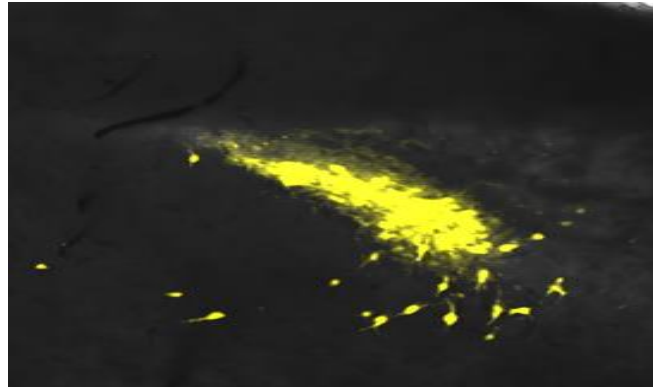


Рис.1. Візуалізація барвника Fluorogold в superior colliculi середнього мозку

В даній роботі експериментальну глаукому низького тиску у щурів індукували шляхом пошкодження зорових нервів [22, 23].

Модель пошкодження зорового нерву відтворює основну картину розвитку патологічного процесу, характерного для глаукоми, при збереженні нормальних показників внутрішньоочного тиску, що характерно для глаукоми низького тиску [9, 16, 19]. Операцію пошкодження зорового нерва проводили на 3-ю добу після ін'єкції FG (2% розчину). Щурів анестезували інтраперитонеально сумішшю кетаміну та ксилазину та перевіряли на наявність арефлексії до больового стимулу. Захисні очні краплі капали в кожне око для запобігання пересиханню очей протягом операції. Тварин фіксували

під бінокулярним мікроскопом та проводили латеральну канотомію для доступу до заднього полюса очного яблука. Бульбарну кон'юнктиву в верхній темпоральній ділянці обережно фіксували мікропіщетом та під кутом 90 градусів розсікали мікроножицями. М'які тканини обережно розводили для запобігання травмуванню судин та м'язів. Зоровий нерв виділяли на відстані приблизно 1мм від заднього полюсу очного яблука, після чого на нього накладали самозатискаючий пінцет Dumont No. 5 на 3-и секунди [Рис.2]. Після цього на кон'юнктиву та на латеральний кут ока накладали шви. Пошкодження зорового нерву проводили на обох очах. Після операції тварин переміщували в суху, підігріту клітку та спостерігали за ними до відновлення їх функцій, після чого транспортували у віварій.

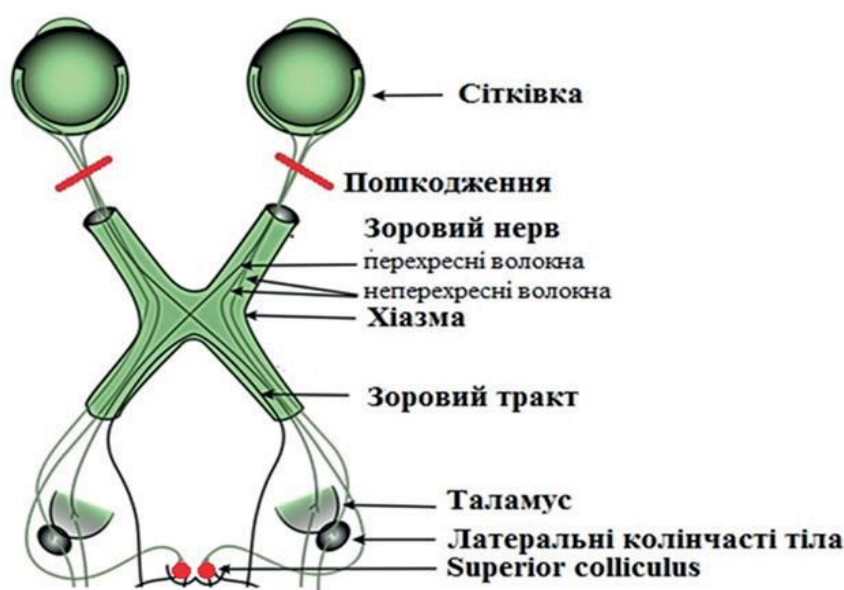


Рис.2. Схематичне зображення основних структур зорового аналізатора.

Червоними лініями позначені місця пошкодження зорового нерва в ділянці заднього полюсу очного яблука. Червоними точками позначені місця проведення стереотаксичних ін'єкцій FG

На 1-у добу після пошкодження зорового нерву та протягом наступних 10-ти діб щоденно в однаковий час використовували поляризоване світло з зеленим фільтром апарату «Біоптрон-Компакт III» (Bioptron AG, Zepter Group, Switzerland) для вивчення його дії за даних умов. Тварини фіксували спеціальними затискачами, ліве око екранували та з відстані 30-ти см протягом 3-х хвилин проводили терапію світлом правого ока. Досліди проводили в затемненій кімнаті при відсутності дії прямого природного та штучного освітлення. Після чого тварин повертали до віварію.

Через добу після останнього сеансу в 10-ти денному курсі тварини були виключені з експерименту шляхом евтаназії діетиловим ефіром та дислокації шийного відділу спинного мозку. Очі енукейовали та переміщали в камеру з розчином Рінгера (у мілімолях): NaCl 115, KCl 3, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, NaH₂PO₄ 1, NaHCO₃ 25, глюкоза 11, насиченим сумішшю (95%O₂ та 5%CO₂). В цьому розчині сітківки з кожного ока відпрепарували та робили декомпресійні розрізи, після чого відразу фіксували охолодженим розчином 4% параформальдегіду протягом 1 години. В подальшому, тканину сітківки відмивали охолодженим розчином 0.1M фосфатного буферу та фіксували покривним склом у спеціальному середовищі для флуоресцентних препаратів (Sigma, USA). Оптичні дослідження проводили за допомогою конфокального мікроскопа FluoView™ FV1000 (Olympus Inc., Японія) з

цифровою фотокамерою поєднаною з комп'ютером. Кількість FG-позитивних клітин у тканині сітківки в нормі та після моделювання глаукоми підраховували в межах прямокутної зони фіксованого розміру – 0,4 мм². Кількісний аналіз FG-позитивних клітин проводили по конфокальним знімкам за допомогою попередньо написаної програми для підрахунку клітин. Програма була написана на мові Python з використанням програмних бібліотек Scikit-Image, Numpy, OpenCV2, Matplotlib.

Кожне конфокальне зображення оброблювали за наступним алгоритмом: просторова низькочастотна фільтрація для усунення низькочастотних градієнтів; просторова високочастотна фільтрація для усунення просторових шумів; переведення зображення до чорно-білого представлення; видалення замалих та завеликих плям; сегментація зображення та підрахунок клітин [Рис.3].

Одразу після проведення енукеації, проводили трепанацію черепа та вилучення головного мозку щура, який відразу занурювали у 4% розчин параформальдегіду та залишали для фіксації на ніч при температурі 4 градуси за Цельсієм. В подальшому, тканину головного мозку відмивали охолодженим розчином 0.1M фосфатного буферу. В подальшому, готували вібротомні коронарні зрізи головного мозку товщиною 200 мкм та проводили якісну оцінку раніше виконаних стереотаксичних ін'єкцій [7, 8, 23].

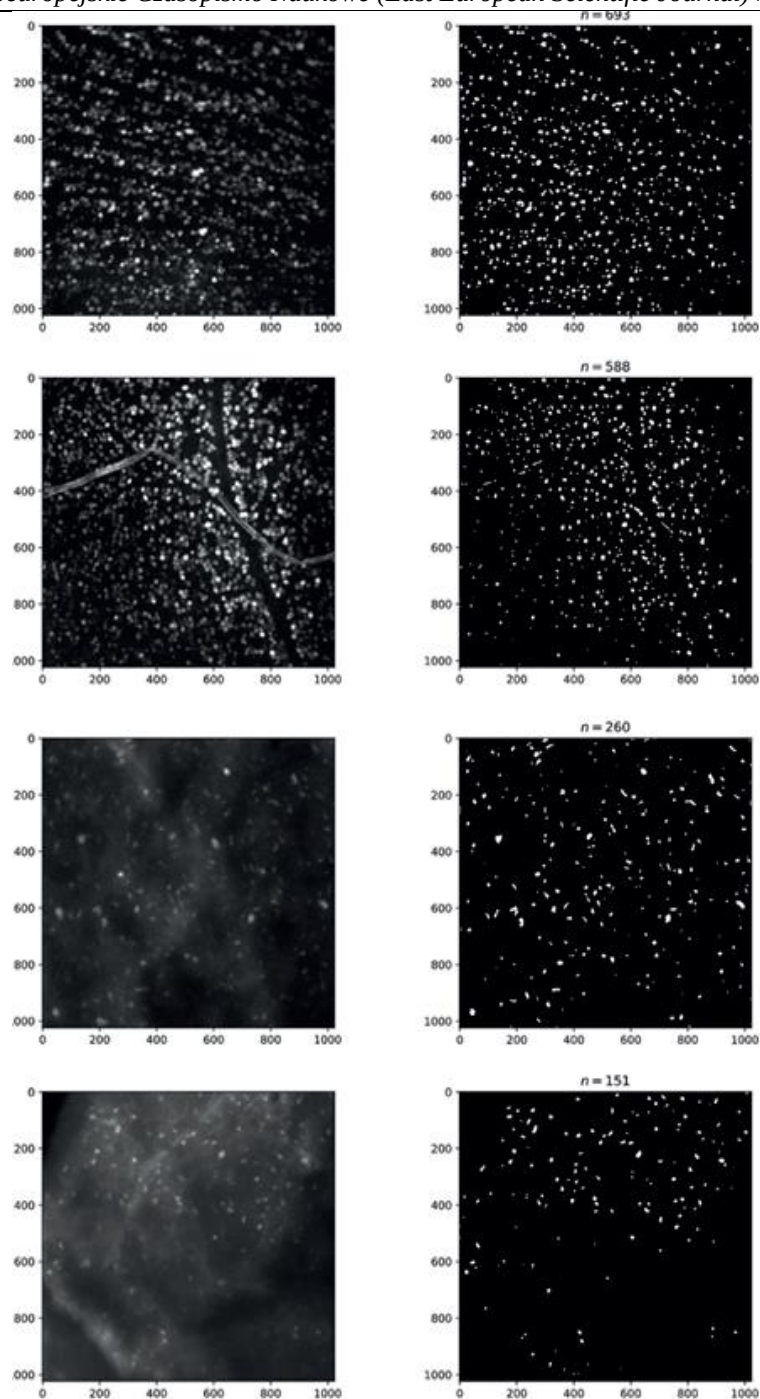


Рис.3. Приклади візуалізації FG-позитивних клітин

В клінічній частині роботи взяли участь 40 пацієнтів (80 очей) основної групи із глаукомою низького тиску (ГНТ) I та II стадії захворювання. Серед яких, I (початкова) стадія ГНТ була виявлена на 38 очах (47,5%), II (розвинута) стадія – на 42 очах (52,5%). Гендерна і вікова характеристика пацієнтів виглядала наступним чином: серед обстежених було 11 чоловіків (27,5%) і 29 жінок (72,5%), середній вік яких становив 62 ± 7 років. Групу порівняння склали 15 пацієнтів (30 очей) без ГНТ з аномаліями рефракції (міопія до 3,0 дптр) у віці від 55 до 67 років, 60% жінок та 40% чоловіків.

Протягом дослідження всім пацієнтам було проведено комплексне офтальмологічне дослідження.

Термін динамічного спостереження за хворими склав 6 місяців, протягом якого оцінку офтальмологічного статусу відбувалася на першому візиті (первинний скринінг), на другому візиті (через 1 місяць), і на третьому візиті через 5-6 місяців).

Схеми лікування пацієнтів були наступні: спочатку всім пацієнтам основної групи проводили курс пайлер-світло терапії, 10 сеансів через день з використанням зеленого фільтру апарату «Біоптрон-Компакт III» (Bioptron AG, Zepter Group, Switzerland), світлові аплікації проводили через закриті повіки з відстані 30 см протягом 10 хвилин при щільності потужності 40 мВт/см^2 , світловій енергії $2,4 \text{ Дж/см}^2$.

Через місяць після першого сеансу проводили оцінку офтальмологічного статусу та призначали в якості нейропротекторної терапії очні краплі для місцевого застосування, що включали цитіколіну натрієву сіль 2%, ціанокобаламін 0,05% та 0,2% натрію гіалуронат (очні краплі ОМК2, FARMIGEA S.p.A, Roma, Італія, ТОВ «С.А.Ф.ФАРМА») в щоденних трьох-кратних інстиляціях протягом 4 місяців.

Всі цифрові результати клінічного обстеження оброблялися статистично.

Результати наших досліджень доповнили наукові знання про можливість моделювання глаукоми в експерименті на тваринах. Встановлено, що застосування методів візуалізації гангліонарних клітин сітківки за допомогою проведення стереотаксичних ін'єкцій Fluorogold 2% (FG, Termofisher scientific) з подальшою ідентифікацією за допомогою флуорисцентної мікроскопії високоспецифічно для кількісного аналізу та вивчення ступеню їх враження при глаукомі.

Розширено наукову інформацію щодо обґрунтування доцільності застосування розробленого

способу ретроградного маркування гангліонарних клітин сітківки при експериментальній глаукомі низького тиску у щурів для підвищення специфічної візуалізації гангліонарних клітин сітківки та ефективності діагностики ступеню їх враження при глаукомі.

Встановлено позитивний вплив до збереження більшої кількості гангліонарних клітин в тканині сітківки при терапії монохроматичним низькоінтенсивним поляризованим зеленим світлом (563 нм), як в контролі (на 13,9%, $p < 0.05$), так і при експериментальній моделі глаукоми низького тиску у щурів (на 26,6%, $p < 0.05$) при щільності потужності 40 мВт/см², світловій енергії 2,4 Дж/см², робочій відстані 30см, експозиції 3 хвилин протягом 10 днів (1 сеанс на день).

Аналіз проведених результатів дослідження свідчив, що після курсу пайлер-світло терапії відмічалася позитивна динаміка та покращення клініко-функціональних показників у пацієнтів з глаукомою низького тиску, що підтверджували покращення електрофізіологічних показників [табл.1].

Таблиця 1

Аналіз параметрів зорових викликаних коркових потенціалів та електроретинограми в динаміці, n=110

Параметри		Глаукома нормального тиску, n=80						Група порівнян- ня, n=30
		Початкова стадія, n=38			Розвинута стадія, n=42			
		Вихідний рівень	Через 1 місяць після пайлер-світло терапії	Через 4 місяця після терапії з циті- коліном	Вихідний рівень	Через 1 місяць після пайлер-світло терапії	Через 4 місяця після терапії з циті- коліном	
Латентності піків ком- плексу, мс	N2	91± 0,21	88± 0,19*	79± 0,24*	102± 0,11	93± 0,22*	81± 0,16*	74± 0,33
	P2	121± 0,16	116± 0,14*	105± 0,11*	127± 0,18	120± 0,12*	112± 0,21*	102± 0,24
	N3	144± 0,23	138± 0,19*	131± 0,21*	152± 0,35	143± 0,34*	134± 0,17*	127± 0,31
Амплітуди піків, мкВ	N2- P2	8,5± 0,16	9,2± 0,18*	10,1± 0,11*	7,1± 0,08	8,0± 0,15*	9,5± 0,09*	10,2± 0,22
	P2- N3	5,1± 0,14	5,5± 0,11*	6,4± 0,09*	4,1± 0,13	4,9± 0,08*	6,1± 0,14*	6,7± 0,15

Примітка: * - статистично вірогідні зміни по відношення до вихідного рівня ($p < 0,05$).

Так виявлено збільшення амплітуди електроретинограми, що стало свідченням покращення функціональної активності фоторецепторів. Показники амплітуди зорових викликаних потенціалів збільшилися на тлі лікування, особливо при початковій стадії глаукоми низького тиску.

Встановлено, що при використанні монохроматичного низькоінтенсивного поляризованого зеленого світла настає зниження латентності піків на 3,3-4,2% при глаукомі низького тиску I стадії і на 5,5-8,8% при глаукомі II стадії захворювання; підвищення амплітуди піків електроретинограми на 7,9-8,2% і 12,7-19,5%; покращення показника MD

(на 10,4-20,2%), зниження показника PSD (на 10,3-10,6%); зниження внутрішньоочного тиску на 13,51-14,47% відповідно ($p < 0.05$).

На підставі аналізу запропоноване застосування курсів монохроматичного низькоінтенсивного поляризованого зеленого світла (563 нм) при щільності потужності 40 мВт/см², світловій енергії 2,4 Дж/см², робочій відстані 30см та експозиції 10 хвилини протягом 10 днів (1 сеанс на день) сумісно з місцевою медикаментозною терапією 2% цитіколіном як методу нейропротекторного лікування

хворих на глаукому низького тиску, а також в якості профілактики порушень гідродинаміки та поліпшення зорових функцій ока у здорових осіб.

Вперше запропонований новий «Спосіб ретроградного маркування гангліонарних клітин сітківки при експериментальній глаукомі низького тиску у щурів» (Патент на корисну модель 124560 Україна. №u2017 11710; заявл. 30.11.2017; опубл. 10.04.2018, Бюл. №7).

Розроблено і запроваджено в клінічну практику спосіб застосування монохроматичного низькоінтенсивного поляризованого світла, який шляхом покращення клініко-функціональних показників буде сприяти підвищенню ефективності лікування хворих на глаукому низького тиску.

Крім того, застосування пайлер-світло терапії як додаткового методу консервативного лікування хворих на глаукому низького тиску при початковій та розвинутій стадії захворювання дозволить розширити об'єм лікувальної допомоги і потенціювати результативність інших методів медикаментозного лікування при глаукомі.

Виявлено поліпшення клініко-функціональних показників та діагностичних проб при застосуванні курсів монохроматичного низькоінтенсивного поляризованого зеленого світла сумісно з місцевою медикаментозною терапією із цитіколіну натрієвої сілі 2%, ціанокобаламіну 0,05% та 0,2% натрію гіалуронату. Відзначалося збільшення тесту Норна на 34,1-35,1%, збільшення тесту Ширмера на 68,3-81,1%, зменшення тесту Lipkof на 65,4-68,4%, зменшення флюоресцеїнового тесту на 70,0-75,0%, збільшення OPI тесту на 38,0-52,4%, покращення показника MD (на 10,4-20,2%), зниження показника PSD (на 10,3-10,6%), зменшення показника латентності піків комплексів на 9,03-13,2% і 11,8-20,6% відповідно ($p < 0,05$).

Висновки та пропозиції.

Розроблений метод нейропротекторного лікування хворих на глаукому, що включає курси монохроматичного низькоінтенсивного поляризованого зеленого світла (563 нм) при щільності потужності 40 мВт/см², світловій енергії 2,4 Дж/см², робочій відстані 30 см та експозиції 10 хвилин протягом 10 днів (1 сеанс на день) сумісно з місцевою медикаментозною терапією 2% цитіколіном тричі на день протягом 4 місяців.

Застосування може бути рекомендовано для впровадження в практику роботи очних відділень обласних та міських лікарень, офтальмологічних центрів: у пацієнтів з глаукомою низького тиску використання запропонованого методу призведе до поліпшення функціонального стану зорово-нервового апарату і гідродинаміки ока; у пацієнтів з глаукомою дозволить потенціювати результативність інших методів медикаментозного лікування; у здорових пацієнтів в якості профілактики порушень гідродинаміки та поліпшення зорових функцій ока.

Розроблений метод візуалізації гангліонарних клітин сітківки за допомогою проведення стереотаксичних ін'єкцій Fluorogold 2% (FG, Termofisher

scientific) з подальшою ідентифікацією за допомогою флуорисцентної мікроскопії може бути рекомендований для включення в програми навчання лікарів-інтернів, підвищення кваліфікації лікарів-офтальмологів, морфологів, гістологів задля застосування як високоспецифічного методу кількісного аналізу та вивчення ступеня враження гангліонарних клітин при моделюванні глаукоми.

Список літератури:

1. Гуляр С. О. Медолайт: основи лікувальної дії світлодіодної техніки / С. О. Гуляр // Київ. – 2016. – 257 с.
2. Косаковский А. Л. Опыт использования поляризованного некогерентного света у детей с ЛОР-заболеваниями в послеоперационном периоде / А. Л. Косаковский // Антология светотерапии. Сборн. научн. трудов. – Киев: ИФБ НАН Украины. – 2009. – С.514-517.
3. Кравков С. В. Цветовое зрение / С. В. Кравков // М. Медицина. – 1951. – 176с.
4. Лиманський Ю. П. Пригнічення вісцерального болю дією низькоінтенсивного поляризованого світла на протибольові точки акупунктури / Ю. П. Лиманський, З. А. Тамарова, С. О. Гуляр // Фізіол. Журнал. – 2003. – 49, № 5. – С.43-51.
5. Маньковская И. Н. Влияние поляризованного света на развитие раневого процесса в эксперименте и клинике / И. Н. Маньковская, С. А. Гуляр // Антология светотерапии. Сборн. научн. трудов. – Киев: ИФБ НАН Украины. – 2009. – С.276-282.
6. Сергиенко Н. М. Перспективы в лечении глаукомы / Н. М. Сергиенко, И. В. Шаргородская // Украинский медицинский часопис. – 2002. – №1. – С.148-152.
7. Abedin S. Progressive low-tension glaucoma: Treatment to stop glaucomatous cupping and field loss when these progress despite normal intraocular pressure / S. Abedin, R. J. Simmons, W. M. Grant // Ophthalmology – 1982; 89:1-6.
8. Alencar L. M. Comparison of HRT-3 Glaucoma Probability Score and Subjective Stereophotograph Assessment for Prediction of Progression in Glaucoma / L. M. Alencar; Ch. Bowd; R. N. Weinreb; L. M. Zangwill, P. A. Sample, F. A. Medeiros // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2008. – Vol.49. – P.1898-1906.
9. Bouhenni R. Animal Models of Glaucoma / R. Bouhenni, J. Dunmire, A. Sewell, D. Edward // Journal of Biomedicine and Biotechnology [Internet]. – Volume 2012 (2012). – Article ID 692609, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/692609>.
10. Colić M. M. The use of polarized light in aesthetic surgery / M. M. Colić, N. Vidojković, M. Jovanović, G. Lazović // Aest. Plast. Surg. – 2004. – Vol.28 (5). – P.324-327.
11. Demailly P. Do patients with low tension glaucoma have particular cardiovascular characteristics? / P. Demailly, F. Cambien, P. F. Plouin, [et al.] // Ophthalmologica 1984. – Vol.188. – P.65-75.
12. Dieter P. Formation of diacylglycerol, inositol phosphates, arachidonic acid and its metabolites in

macrophages / P. Dieter, E. Fitzke // Eur. J. Biochem. – 1993. – Vol.218. – P.753-756.

13. Flammer J. The impact of ocular blood flow in glaucoma. / J. Flammer, S. Orgül, V.P. Costa, N. Orzalesi, G. K. Krieglstein, L. M. Serra [et al.] // Prog Retin Eye Res. – 2002. – Vol.21. – P.359-393.

14. Gamaleia N. F. Photodynamic activity of hematomorphin conjugates with gold nanoparticles: experiments in vitro / N. F. Gamaleia, G. A. Dolinsky, E. D. Shishko et al. // Experimental oncology. – 2010. – Vol.32 (1). – P.44-47.

15. Kamal D. Normal tension glaucoma – a practical approach / D. Kamal, R. Hitchings // Br J Ophthalmol. – 1998. – Vol.82 (7). – P.835-840.

16. Kim M. Metabolic syndrome as a risk factor in normal-tension glaucoma. / M. Kim, J. W. Jeoung, K. H. Park, W. H. Oh, H. J. Choi, D. M. Kim // Acta Ophthalmol. – 2014. – Vol.92. – e637-e643.

17. Levene R. Z. Low tension glaucoma: a critical review and new material / R. Z. Levene // Surv Ophthalmol [Internet]. [cited 2017 Dec 18]. – Vol.24(6). – P.621-64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7414505>.

18. Levin L. A. Animal and culture models of glaucoma for studying neuroprotection / L. A. Levin // European Journal of Ophthalmology [Internet]. – Vol. 11 / Suppl. 2, 2001. – pp. S23-S29. Review. PMID:11592527

19. Monstrey S. The effect of polarized-light on wound healing / S. Monstrey, H. Hoeksema, K. Depuydt [et al.] // Eur. J. Plast. Surg. – 2002. – Vol.24. – P.377-382.

20. Quigley H. A. Glaucoma / H. A. Quigley // Lancet. – 2011. – Vol.377. – P.1367-1377.

21. Schuhmann K. Therapeutic performance of Bioptron light in the treatment of wound healing disorders. Burns / K. Schuhmann // Medical product Training. – Bioptron AG, Monchaltorf. – 1999. – P.9-28.

22. Tang Z. Survival effect of PDGF-CC rescues neurons from apoptosis in both brain and retina by regulating GSK3 β phosphorylation / Z. Tang, P. Arjunan, C. Lee, Y. Li, A. Kumar, X. Hou [et al.] // J Exp Med [Internet]. – 2010 Apr 12 [cited 2017 Dec 18]; Vol.207(4). – P.867-80. Available from: <http://www.jem.org/lookup/doi/10.1084/jem.20091704>.

23. Tang Z. An optic nerve crush injury murine model to study retinal ganglion cell survival / Z. Tang, S. Zhang, C. Lee, A. Kumar, P. Arjunan, Y. Li [et al.] // J Vis Exp [Internet]. – 2011. Apr 25 [cited 2017 Dec 18]; (50). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540827>.

24. Weinreb R. N. Glaucoma neuroprotection: What is it? Why is it needed? / R. N. Weinreb // Can J Ophthalmol. – 2007. Vol.42. – P.396-398.

Shargorodska I.V.

*doctor of medical science, professor
professor of ophthalmology department*

Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education

Frolova S.S.

postgraduate of the department of ophthalmology, ophthalmologist

Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education

State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department

NEW POSSIBILITIES FOR DETERMINING THE RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Шаргородська Ірина Василівна

*доктор медичних наук, професор
професор кафедри офтальмології*

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

Фролова Світлана Сергіївна

аспірант кафедри офтальмології, лікар офтальмолог

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ВІКОВОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ МАКУЛИ

Summary: The article is devoted to the problem of increasing the effectiveness of diagnosis and predicting the development of age-related macular degeneration (AMD) by determining the role of risk factors and genetic polymorphism of candidate genes (ARMS2, CFH and VEGFA) in its occurrence and progression within patients of the Ukraine. It was established that polymorphic genotypes and alleles rs10490924 of gene ARMS2, rs800292 of gene CFH and rs2010963 of gene VEGFA had an association with the development of age-related macular degeneration in Ukraine. It was determined that polymorphisms rs800292 of gene CFH and rs699947 of gene VEGFA determined the form of AMD. The analysis by haplotypes has revealed three variants that reduce the chances of

AMD development (G/G-G/G-G/C/A; G/G-G/G-G/C-C/A and G/T-G/G-G/G-C/C). There was developed a method of active medical management of patients at the outpatient care, which comprises the use during the initial examination of patients of the developed mathematical models for predicting the probable risks of AMD development, the risks of development of the "wet" form of AMD and the age of development of AMD, both within the patients themselves and the members of their families. The developed mathematical model for the prediction of the age of AMD development takes into account the haplotype, BMI, gender and indicators characterizing the lifestyle and habits of the patient. Implementation of the latest technologies and diagnostic models with the help of genetic markers, as well as determination of risk factors in active medical management of patients with AMD at the outpatient care will give the chance not only to increase the quality of medical care provision to the population, but also to satisfy the needs and improve the quality of life of a particular patient and to increase the potential of public health, which will solve an important scientific and applied problem of modern ophthalmology.

Анотація: Стаття присвячена проблемі підвищення ефективності діагностики та прогнозування розвитку вікової дегенерації макули (ВДМ) шляхом визначення ролі факторів ризику та генетичного поліморфізму генів-кандидатів (ARMS2, CFH та VEGFA) у її виникненні та прогресуванні у пацієнтів в Україні та розробки методики активного медичного менеджменту цієї патології при амбулаторно-поліклінічній допомозі. Встановлено, що з розвитком вікової дегенерації макули в Україні мали асоціацію поліморфні генотипи та алелі rs10490924 гена ARMS2, rs800292 гена CFH та rs2010963 гена VEGFA. Визначено, що поліморфізми rs800292 гена CFH та rs699947 гена VEGFA визначали форму ВДМ. Аналіз за гаплотипами виявив три варіанти, які знижують шанси розвитку ВДМ (G/G-G/G-G/C-A; G/G-G/G-G/C-C/A і G/T-G/G-G/G-C/C). Розроблена методика активного медичного менеджменту хворих при амбулаторно-поліклінічній допомозі яка полягає у використанні під час первинного огляду пацієнтів розроблених математичних моделей прогнозування ймовірних ризиків розвитку ВДМ, ризиків розвитку «вологої» форми ВДМ та віку розвитку ВДМ, як у самих хворих, так і у членів їх сімей. Розроблена математична модель прогнозування віку розвитку ВДМ враховує гаплотип, ІМТ, стать та показники, що характеризують стиль життя та звички пацієнта. Впровадження новітніх технологій та моделей діагностики із застосуванням генетичних маркерів та визначення факторів ризику в активний медичний менеджмент хворих на ВДМ при амбулаторно-поліклінічній допомозі дозволить підвищити не тільки якість надання медичної допомоги населенню, але й задовольнити потреби і якість життя конкретного пацієнта, підвищить потенціал суспільного здоров'я, що вирішить важливу науково-прикладну задачу сучасної офтальмології.

Key words: *age-related macular degeneration, "dry" form of AMD, "wet" form of AMD, genotypes, alleles, polymorphisms rs10490924 of gene ARMS2, rs800292 of gene CFH, rs2010963 and rs699947 of gene VEGFA, diagnosis, development, prediction*

Ключові слова: *вікова дегенерація макули, «суха» форма ВДМ, «волога» форма ВДМ, генотипи, алелі, поліморфізми rs 10490924 гена ARMS2, rs800292 гена CFH, rs2010963 і rs699947 гена VEGFA, діагностика, розвиток, прогнозування.*

Постанова проблеми. Вікова дегенерація макули (ВДМ) – найчастіша причина значної та незворотної втрати центрального зору, що посідає третє місце серед причин сліпоти у світі та друге місце у економічно розвинених країнах. В Україні близько 1 млн. людей старіше 50 років мають різноманітні прояви вікової дегенерації макули та сітківки. Хронічний перебіг та постійне прогресування захворювання не дозволяють досягти стабільного результату від лікування. Можливості генетичних методів та визначення факторів ризику маловивчені і практично не застосовуються в клініці. Вивчення особливостей молекулярно-генетичних механізмів розвитку, розробка методів прогнозування перебігу патології, удосконалення патогенетично обґрунтованої тактики діагностики пацієнтів цієї категорії залишається актуальним завданням сучасної офтальмології.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. За даними літератури ВДМ в розвинених країнах вражає близько 14 мільйонів людей [16, 17, 23, 24]. В Україні з кожним роком ситуація з поширеністю ВДМ незмінно погіршується [2, 3, 6]. Тривалий безсимптомний перебіг, несвоєчасна діагностика та швидка втрата центрального зору призводять до

слабкозорості, зниження професійної працездатності з подальшою інвалідизацією по зору, що і зумовлює соціально-медичну значимість цієї патології [2, 5, 6]. Так, за останні 20 років щорічна кількість пацієнтів з дегенеративними захворюваннями заднього полюса ока, які вперше визнані інвалідами по зору, в Україні збільшилася в 2,5 рази [2, 12].

Вікова дегенерація макули, за даними багатьох авторів, відноситься до мультифакторіальних захворювань [1, 13, 14, 15], ведучими факторами ризику розвитку якого вважають вік, стать і спадковість. Дослідження останніх років продемонстрували сімейний, спадковий характер процесу розвитку ВДМ [18, 20, 21, 25], але питання патогенезу захворювання остаточно не вирішені.

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Для визначення ключових чинників, що впливають на основні ланки розвитку ВДМ, найбільш відомих на сьогодні факторів ризику, використовуючи новітні технологічні підходи та сучасні діагностичні прилади. Останнім часом вивчення ролі генетичних чинників у розвитку основної інвалідизуючої очної патології, все більше привертають увагу [7, 8]. Існують припущення, що одна з основних ланок патогенезу ВДМ – первинні

генетичні дефекти [19, 22]. Але, враховуючи особливості розвитку ВДМ та складність виявлення генетичних мутацій, на сьогодні ще не закінчені дослідження в галузі вивчення впливу генів на розвиток захворювання.

В цілому, наукові дослідження щодо вивчення патогенезу вікової макулярної дегенерації на сучасному етапі дискутуються. Відкриття і вивчення нових ланок патогенезу ВДМ, враховуючі фактори ризику та генетичні чинники, визначають сучасний напрямок наукових досліджень, дозволить знизити відсоток слабкозорості та сліпоти при ураженнях сітківки [4, 9, 11, 12].

Досліджень ролі генетичних чинників в розвитку ВДМ, а саме поліморфізму генів ARMS2, rs 10490924; CFH, rs800292; VEGFA, rs2010963 та rs699947, в Україні не проводилося. Тому доцільним є визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули та можливих зв'язків з генетичними чинниками, обґрунтування їх діагностичної та прогностичної ролі. Це обґрунтувало актуальність проведення досліджень і визначило мету і завдання даної дисертаційної роботи.

Мета роботи – підвищити ефективність діагностики та прогнозування розвитку вікової дегенерації макули шляхом визначення ролі факторів ризику і генетичного поліморфізму генів-кандидатів (ARMS2, CFH та VEGFA) у її виникненні і прогресуванні у хворих в Україні та розробити методику активного медичного менеджменту цієї патології при амбулаторно-поліклінічній допомозі.

Виклад основного матеріалу. Дослідження включало 364 ока (182 пацієнта), серед яких 288 очей (144 пацієнта) з різними формами ВДМ – основна група, та 76 очей (38 пацієнтів) без ВДМ – група порівняння. Серед обстежених було 70 чоловіків (38%) і 112 жінок (62%). Вік пацієнтів від 45 до 89 років. Динамічне спостереження за основною групою пацієнтів тривало протягом 3 років. Дослідження було дозволено етичним комітетом НМАПО імені П.Л. Шупика.

Всім особам проводилося комплексне офтальмологічне обстеження, що включало: вивчення анамнезу, візометрію, біомікроскопію (Carl Zeiss, Topcon), біомікроскопію сітківки з асферичними лінзами (Topcon, Ocular), пряму офтальмоскопію з оцінкою параметрів ДЗН (Carl Zeiss), тонометрію (Topcon), статичну периметрію (Topcon SBP-3000S), рефрактометрію (Topcon), оптичну когерентну томографію (Topcon), флуоресцентну ангіографію сітківки (Carl Zeiss). Пацієнти як основної групи, так і групи порівняння, були обстежені комплексно за однаковим, встановленим дослідженням, алгоритмом, включаючи клініко-лабораторні методи: визначення глюкози, холестерину, тригліцеридів, фракцій ліпопротеїдів, індексу атерогенності, а також формених елементів крові, гемоглобіну та ШОЕ; та генетичні методи: полімеразні ланцюгові реакції (ПЛР) у режимі реального часу з використанням реактивів PureLink® Genomic DNA

Kits For purification of genomic DNA (Invitrogen, США) та автоматичного ампліфікатора Gene Amp® PCR System 7500 (Applied Biosystems, США) для аналізу поліморфних ДНК-локусів ARMS2, rs 10490924; CFH, rs800292; VEGFA, rs2010963 та rs699947.

Генетичні дослідження проводили на базі Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, 2000) та Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 року.

У залежності від характеру розподілу застосовувалися відповідні методи статистичного аналізу (статистичного спостереження, варіаційної статистики, множинного порівняння, кореляційного аналізу, методи побудови і аналізу логістичних моделей регресії, метод покрокового виключення, метод побудови кривих діагностичних характеристик (ROC), системного аналізу) [10]. Статистичний матеріал зашифровано, сформовано бази даних та проведена комп'ютерна обробка з використанням сучасних статистичних методів (SPSS statistical software v.10.0 for Windows Microsoft Office Excel 2010; Statistica 6.0).

Результати наших досліджень, які вперше в Україні визначали патогенетичну значущість поліморфізмів ARMS2, rs 10490924; CFH, rs800292; VEGFA, rs2010963 та rs699947, встановили асоціацію з розвитком вікової дегенерації макули для поліморфних генотипів та алелів rs10490924 гена ARMS2, rs800292 гена CFH та rs2010963 гена VEGFA ($p_{(x2)} < 0,04$), тоді як генотипи та алелі поліморфізму rs699947 гена VEGFA такої асоціації не мали ($P_{Fet} > 0,05$).

При математичному моделюванні ймовірності розвитку ВДМ для аналізу в якості факторних ознак ми використали результати генотипування генів ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 і rs699947). Для виявлення ознак (факторів), які найбільш пов'язані з ризиком розвитку ВДМ застосовували метод покрокового виключення. Крім того, для відбору предикторів, які мали найбільший вклад в прогнозування ймовірності розвитку ВДМ, проведено аналіз результуючих показників з використанням Wald-статистики, а також статистичної значущості їх відмінності порівняно з нульовою гіпотезою для побудови регресійної моделі. Статистично значущий зв'язок з результуючим показником – наявністю ВДМ – показали індикаторні значення ARMS2 (rs10490924); CFH (rs800292) і VEGFA (rs2010963) при $p=0,035$; $p=0,002$ і $p=0,001$ відповідно. Ці генотипи відібрано в якості предикторів. Для визначення ступенів ризику ймовірності розвитку ВДМ запропонована модель [ф.1]:

$$P_{\text{ВДМ}} = 1 / (1 + e^{(201,166 - 0,579 \cdot G_1 - 0,691 \cdot G_2 - 0,803 \cdot G_3)}) \quad (1)$$

де $P_{\text{ВДМ}}$ – ймовірність розвитку ВДМ; G_1 – G_3 – індикаторні значення відповідних генотипів.

Чутливість моделі склала 78,0%, специфічність – 84,7% і точність – 81,4% ($OR=6,162$; $\text{LogOR}=1,818$).

Крім того, завдяки проведеному дослідженню встановлено асоціацію розвитку патогномонічних змін морфологічної структури макули при «сухій» формі ВДМ для алелів rs2010963 гена VEGFA ($\chi^2=4,28$; $p=0,04$). При стратифікації за наявністю «вологої» форми ВДМ у пацієнтів в Україні встановлено, що сила зв'язку у порівнянні з хворими без розподілу по формі ВДМ збільшувалася для поліморфізмів rs10490924 гена ARMS2 ($p_{\text{Fet}}=0,03$) і rs800292 гена CFH ($p_{\chi^2}<0,001$). Для поліморфізму rs2010963 гена VEGFA зв'язок з «вологою» формою мав місце і для алелів ($p_{\chi^2}=0,005$), і для генотипів ($p_{\chi^2}=0,01$). Мінорний генотип А/А поліморфізму rs699947 гена VEGFA виявив асоціацію тільки з «вологою» формою ВДМ ($p_{\chi^2}=0,02$).

Результати свідчили, що зі зміною морфологічної структури макули, яка характерна «вологій» формі вікової дегенерації макули, вигогідний взаємозв'язок середнього ступеню мали мінорний генотип А/А та мінорна алель А поліморфізму rs699947

гена VEGFA та поліморфізму rs800292 гена CFH ($r=0,63$, $r=-0,49$, $r=0,53$, $r=0,46$ відповідно, $p<0,05$).

Встановлено, що саме поліморфізми rs800292 гена CFH та rs699947 гена VEGFA визначали форму ВДМ. Мінорна алель А поліморфізму rs800292 гена CFH підвищувала у два рази шанси розвитку «вологої» форми ВДМ у порівнянні з «сухою» формою ($OR=2,04$; 95% ВІ 1,26-3,32), тоді як предкова алель G такі шанси у два рази знижувала ($OR=0,49$; 95% ВІ 0,30-0,80) ($p_{\chi^2}=0,004$). Мінорна алель А поліморфізму rs699947 гена VEGFA підвищувала у два рази шанси розвитку «вологої» форми ВДМ у порівнянні з «сухою» формою ($OR=2,01$; 95% ВІ 1,24-3,24), а предкова алель С такі шанси у два рази знижувала ($OR=0,50$; 95% ВІ 0,31-0,80) ($p_{\chi^2}=0,004$). «Суха» форма була асоційована з наявністю предкових алелів (G та C) тоді як «волога» форма – з наявністю мінорних алелів (в обох випадках А).

Ці показники генотипування були відібрані в якості предикторів для побудови регресійної моделі. Для визначення ступенів ризику ймовірності розвитку «вологої» форми ВДМ вперше створена математична модель прогнозування генетичної схильності та ймовірного ризику розвитку «вологої» форми ВДМ [ф.2].

$$P_{\text{ВДМ-вол}} = 1 / (1 + e^{(198,012 - 0,455 \cdot G_2 - 1,108 \cdot G_4)}) \quad (2)$$

де $P_{\text{ВДМ-вол}}$ – ймовірність розвитку «вологої» форми ВДМ; G_2 і G_4 – індикаторні значення відповідних генотипів. Чутливість моделі склала 63,9%, специфічність – 90,0% і точність – 76,9% ($OR=1,926$; $\text{LogOR}=0,656$).

Слід також зазначити, що при «сухій» формі ВДМ поліморфізми rs10490924 гена ARMS2 ($p(F)<0,02$) і rs800292 гена CFH ($p(F)<0,04$) мали патогенетичне значення (ризикове по виникненню до ВДМ), оскільки сприяли гіперхолестеринемії, атерогенній дисліпідемії та згущенню крові.

Для відбору чинників, які мають найбільший зв'язок з віком пацієнтів був проведений множин-

ний лінійний регресійний аналіз. В якості предикторів регресійної моделі були відібрані наступні чинники: «індекс маси тіла (ІМТ)» (X1) ($t=-2,27$; $p=0,024$); ARMS2 (G_1) ($t=-2,27$; $p=0,024$); «стать» (X2) ($t=-2,31$; $p=0,022$); «місце проживання» (X3) ($t=-3,23$; $p=0,001$); «паління» (X4) ($t=-2,20$; $p=0,029$); «вживання алкоголю» (X5) ($t=-2,04$; $p=0,043$); «заняття спортом» (X6) ($t=2,61$; $p=0,010$); «робота з іонізуючим випромінюванням» (X9) ($t=-2,60$; $p=0,010$); «артеріальна гіпертонія» (X10) ($t=4,04$; $p<0,0001$); «операції і травми очей» (X11) ($t=5,15$; $p<0,0001$).

Запропонована модель визначення «віку розвитку ВДМ» [ф.3]:

$$\text{Вік розвитку ВДМ} = 149,56 - 0,387 \cdot X_1 - 0,678 \cdot G_1 - 5,640 \cdot X_2 - 1,864 \cdot X_3 - 4,791 \cdot X_4 - 1,660 \cdot X_5 + 2,316 \cdot X_6 - 5,163 \cdot X_9 + 5,067 \cdot X_{10} + 6,054 \cdot X_{11} \quad (3)$$

Розроблена формула прогнозування віку розвитку ВДМ [ф.3] з високим ступенем вірогідності (коефіцієнт множинної кореляції $r=0,73$; коефіцієнт детермінації $R_2=0,54$ ($F=16,94$; $p<0,0001$)) дозволяє визначити ймовірний вік розвитку ВДМ у кожного конкретного пацієнта.

Крім того, аналіз результатів дослідження свідчив, що мінорні гомозиготні генотипи всіх досліджених поліморфізмів суттєво збільшують ризик двобічного ураження при ВДМ, тоді як предкові го-

мозиготи такий ризик суттєво зменшують. Особливо це стосувалося rs800292 гена CFH: ризик двобічного ураження для носіїв мінорної гомозиготи А/А був збільшений у 19,2 рази ($OR=19,24$; 95% ВІ 6,01-61,61).

Проводячи аналіз результатів, за порядком подання матеріалу генотипи у гаплотипи завжди чергували таким чином: rs10490924 гена ARMS2 – rs800292 гена CFH – rs2010963 гена VEGFA – rs966647 гена VEGFA. Теоретично можливими при

наявності гаплотипу з чотирьох поліморфізмів є наявність 81 їх варіанта (3⁴). У нашому дослідженні у всіх пацієнтів виявлено 39 варіантів. Виявлено, що три гаплотипи значно частіше зустрічаються у контрольній групі, та таким чином, мають доказово протективний ефект щодо розвитку ВДМ та її «вологої» форми.

До таких гаплотипів відносяться:

1. G/G-G/G-G/G-C/A, який знижує шанси розвитку ВДМ у 16,9 рази (OR=0,059; 95% BI 0,006-0,549);

2. G/G-G/G-G/C-C/A, який знижує шанси розвитку ВДМ у 10,8 разів (OR=0,093; 95% BI 0,017-0,500);

3. G/T-G/G-G/G-C/C, який знижує шанси розвитку ВДМ у 5,3 рази (OR=0,189; 95% BI 0,048-0,741).

Запропонована модель визначення ймовірності розвитку ВМД з урахуванням гаплотипу [ф.4]:

$$P_{\text{ВДМ}} = 1 / (1 + e^{(\beta_0 - \beta_1 * H)}) \quad (4)$$

де: $P_{\text{ВДМ}}$ – ймовірність розвитку ВДМ; β_0 – коефіцієнт вільного показника; β_1 – коефіцієнт показника «гаплотип»; H – індикаторне значення показника «гаплотип».

Визначено, що прогноз моделі склав 80,8%.

Результати проведених досліджень показали високу значимість генетичного методу для оцінки можливих факторів ризику розвитку різних форм ВДМ. Включення в діагностичний процес визначення генетичного поліморфізму гена ARMS2 (rs10490924), гена CFH (rs800292), гена VEGFA (rs2010963 та rs699947), а також визначення гаплотипів для кожного пацієнта дозволить прогнозувати розвиток ВДМ.

Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що в модель прогнозування віку розвитку ВДМ входять гаплотип, ІМТ, стать та показники, що характеризують стиль життя та звички пацієнта. Нами запропоновані формули, які допоможуть розрахувати ймовірні ризики розвитку ВДМ [ф.1, 4], ризики розвитку «вологої» форми ВДМ [ф.2], вік розвитку ВДМ [ф.3].

Завдяки використанню визначення генетичних поліморфізмів та застосуванню зазначених формул підчас первинного огляду лікар офтальмолог поліклінічного рівня отримує можливість виділити пацієнтів у групи максимального ризику розвитку дистрофічного процесу центральної області сітківки за різними його формами, для зміни та коригування режиму їх диспансерного спостереження, формування відповідних рекомендацій по стилю життя та прийому профілактичних препаратів. Крім того, формування груп ризику та впровадження визначення генетичних маркерів допоможе у плануванні індивідуального менеджменту для кожного пацієнта без ВДМ.

Висновки та пропозиції.

Проведений аналіз літератури свідчить про те, що рання діагностика ВМД є актуальним завданням офтальмології, і це пояснює прагнення офтальмологів до вдосконалення відомих методів і розробці нових методів діагностики і профілактики цього захворювання, особливо на доклінічних стадіях. Генетичні методи дослідження – сучасні та перспективні способи ранньої доклінічної діагностики пацієнтів на ВДМ.

Результати проведених досліджень розширюють наукові знання про можливість застосування генетичних методів для підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування ВДМ.

Розроблені формули розрахунку: ймовірних ступенів ризику розвитку вікової дегенерації макули з урахуванням генетичних поліморфізмів, ризику розвитку «вологої» форми ВДМ, віку розвитку ВДМ, ймовірності розвитку ВДМ з урахуванням гаплотипів, допоможуть практичному офтальмологу визначити індивідуальний ризик розвитку ВДМ та спланувати режим профілактики та диспансерного спостереження у жінок і чоловіків.

Шляхом використання критеріїв формування груп ризику по розвитку ексудативної форми вікової дегенерації макули та впровадження їх в лікувальний процес поліклінічних відділень і консультативних офтальмологічних кабінетів можливо спланувати тактику подальшого лікування цієї категорії хворих та прогнозувати ускладнення.

Включення критеріїв прогнозу перебігу вікової дегенерації макули, які розроблені на основі дослідження клініко-фенотипічних асоціацій окремих поліморфізмів та факторів ризику, можуть бути використані для здорових пацієнтів та пацієнтів з вже встановленим діагнозом ВДМ при розробці необхідних рекомендацій щодо стилю життя, алгоритмів їх подальшого лікування та необхідності застосування додаткових профілактичних заходів.

Список літератури:

1. Астахов Ю. С. Возрастная макулярная дегенерация / Ю. С. Астахов, А. Б. Лисочкина, Ф. Е. Шадрин // В кн.: Офтальмология. Клинические рекомендации. – М. – ГЭОТАР Медиа. – 2006. – С.164-88.
2. Бездетко П. А. Возрастная макулярная дегенерация: метод. указ. для студентов-иностранцев / П. А. Бездетко, Н. В. Панченко, Е. П. Мужичук и др. // ХНМУ. – Харьков. – 2015. – С.3-11.
3. Безкоровайна І. М. Фактори ризику виникнення вікової макулярної дегенерації / І. М. Безкоровайна // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т.16. – №3(2). – С.29-31.
4. Белехова С. Г. Роль генетически детерминированных факторов в патогенезе возрастной ма-

кулярной дегенерации / С. Г. Белехова, Ю. С. Астахов // Офтальмол. ведомости. – 2015. – № 4. – С.30-39.

5. Венгер Г. Е. Современные взгляды на патогенез прогрессирующей миопии и возможности ее лечения / Г. Е. Венгер, Л. В. Венгер, С. И. Бурдейный // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т.15. – №3(59). – С.25-30.

6. Веселовская Н. Н. Современные аспекты патогенеза и лечения сенильной макулярной дегенерации / Н. Н. Веселовская // Офтальмол. журн. – 2001. – №5. – С.58-62.

7. Гудзь А. С. Розподіл генотипів та асоціація поліморфізмів гена *vegfa* (RS2010963 та RS69947) з діабетичною ретинопатією і цукровим діабетом 2 типу / А. С. Гудзь, Г. Є. Захаревич // Архів офтальмології України. – 2017. – Т.5. – №1(7). – С.16-20.

8. Денисюк Л. І. Вплив поліморфізму Pro72Arg (rs1042522) гена *TP53* на динаміку внутрішньоочного тиску при первинній відкритокутовій глаукомі / Л. І. Денисюк // Архів офтальмології України. – 2016. – Т.4. – №2(6). – С.26-31.

9. Нероев В. В. Ишемические аспекты патогенеза заболеваний сетчатки / В. В. Нероев, М. В. Зуева, И. В. Цапенко, М. В. Рябина, О. А. Киселева, Г. Р. Каламкар // Российский офтальмологический журнал. – 2010. – Т.3. – №1 – С.42-49.

10. Румянцев П. О. Статистические методы анализа в клинической практике / П. О. Румянцев, В. А. Саенко, У. В. Румянцева, С. Ю. Чекин // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т.55. – №6. – С.48-56.

11. Тахчиди Х. П. Экспериментальные результаты фотодинамической терапии в офтальмологии с использованием отечественных препаратов хлоринового ряда / Х. П. Тахчиди, Ю. А. Белый, А. В. Терещенко // Офтальмохирургия. – 2005. – №2. – С.30-35.

12. Шпак А. А. Влияние желтого светофильтра в оптике интраокулярных линз на состояние макулярной зоны после факоэмульсификации катаракты у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией / А. А. Шпак, Б. Э. Малюгин, Т. В. Фадеева // Вестн. офтальмол. – 2012. – №128(4). – С.48-51.

13. Adinoyi O. Garba Bevasiranib for the Treatment of Wet, Age Related Macular Degeneration / O. Garba Adinoyi, A. Mousa Shaker // Ophthalmology and Eye Diseases. – 2010. – Vol.2. – P.75-83.

14. Clemons T. E. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) / T. E.

Clemons, R. C. Milton, R. Klein, J.M.Seddon, F. L. Ferris // 3rd. AREDS report no. 19. Ophthalmology. – 2005. – Vol. 112 (4). – P.33-99.

15. Friedman D. S. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey / D. S. Friedman, J. Katz, N. M. Bressler, B. Rahmani, J. M. Tielsch // Ophthalmology. – 1999. – Vol.106. – P.1049-1055.

16. Gass D. J. Drusen and disciform macular detachment and degeneration / D. J. Gass // Trans Am Ophthalmol Soc. – 1972. – Vol.70. – P.409-36.

17. Holz F. Age-related macular degeneration. / F. Holz, D. Pauleikhoff, R. F. Spaide [et al.] // Berlin. – 2004. – P.238.

18. Kabasawa S. Associations of cigarette smoking but not serum fatty acids with age-related macular degeneration in a Japanese population / S. Kabasawa, K. Mori, K. Horie-Inoue [et al.] // Ophthalmology. – 2011. – 118. – P.1082-88.

19. Kansky J. J. Diseases of the macula / J. J. Kansky, S. A. Milewsky. // A practical approach. – Mosby International limited. – 2002. – 215 p.

20. Kawasaki R. Prevalence and risk factors for age related macular degeneration in an adult Japanese population / R. Kawasaki, J. J. Wang, G. J. Ji, B. Taylor, T. Oizumi, M. Dai mon [et al.]//The Funagata Study. Ophthalmology. – 2008.–Vol.115.–P.1376-1381.

21. Klein M. L. Progression of geographic atrophy and genotype in age-related macular degeneration / M. L. Klein // Ophthalmology. – 2010. – Vol.117. – №10. – P.1554-1559.

22. Perry W. Y. Perypapillary chorioretinal atrophy: Bruch membrane changes and photoreceptor loss / W. Y. Perry, A. C. Christine // Ophthalmology. – 2002. – Vol.107. – P.334-343.

23. Rudnicka A. R. Incidence of Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in American Whites: Systematic Review and Meta-analysis / A. R. Rudnicka, V. V. Kapetanakis, Z. Jarrar [et al.] // Am J Ophthalmol. – 2015. – Vol.160. – №1. – P.85-93.

24. Schmitz-Valckenberg S. Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration / S. Schmitz-Valckenberg, M. Fleckenstein, H. P. Scholl, F. G. Holz // Surv. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 54 (1). – P.96-117.

25. Seddon J. M. Familial aggregation of age-related maculopathy / J. M. Seddon, U. A. Ajani, B. D. Mitchel // Am. J.Ophthalmol. – 1997. – Vol.123. – P.199-204.

Roytberg G. E.

Academician of the Russian Academy of Sciences

Doctor of Medical Sciences, professor,

Head of the Department of Therapy and Family Medicine

in Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Sharkhun O.O.

PhD, Associate Professor of the Department of Therapy and Family Medicine

in Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

THE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN EARLY DIAGNOSIS OF THE METABOLIC MYOCARDIAL DISORDERS IN INSULIN RESISTANCE PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Ройтберг Григорий Ефимович

Академик РАН, профессор

Заведующий кафедрой терапии и семейной медицины

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Шархун Ольга Олеговна

Доцент кафедры терапии и семейной медицины ФДПО

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Кандидат медицинских наук

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Аннотация. В настоящем исследовании проведена оценка метаболизма глюкозы, ее перфузии в кардиомиоцитах и выявление дисфункции миокарда у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью с использованием метода позитронно-эмиссионной томографии с использованием фтордезоксиглюкозы. Мы полагаем, что при системной инсулинорезистентности метаболические процессы нарушаются не только в клетках печени, но и в кардиомиоцитах, изменяется скорость утилизации глюкозы и ее трансмембранного переноса в кардиомиоцитах. В результате метаболической дисфункции изменяются геометрические параметры сердца и формируются различные типы ремоделирования сердца.

Summary. In our study was to assess glucose metabolism, its perfusion in the cardiomyocytes and the detection of the myocardial dysfunction in patients with fatty liver disease and insulin resistance using the positron emission tomography with fludeoxyglucose. We believe that in systemic insulin resistance metabolic processes were disturbed not only in the liver cells, but also in the cardiomyocytes, the rate of glucose utilization and its transmembrane transfer into cardiomyocytes were changed. As a result of the metabolic dysfunction, the geometric parameters of the heart are changed and various types of the cardiac remodelling are formed.

Введение. В настоящее время позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) широко применяется в различных областях медицины, например, в онкологии для диагностики опухолей разных локализаций, в кардиологии для изучения поражения миокарда и оценки уровня кровоснабжения сердечной мышцы, в неврологии для диагностики болезни Альцгеймера [1, 2, 18]. Метод позволяет объединить компьютерную томографию и введение короткоживущих изотопов, которые необходимы для определения функциональной активности изучаемой ткани. Основным преимуществом метода является возможность оценки энергетических метаболических нарушений исследуемого органа [3, 15].

Энергетический метаболизм сердечной мышцы представляет собой многоэтапный процесс, который включает образование высокоэнергетического соединения аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в митохондриях, внутриклеточный транспорт молекул АТФ и их утилизацию в ходе энергозависимых процессов жизнедеятельности клетки

[4, 19]. Основными метаболическими источниками биологического синтеза АТФ являются длинноцепочечные свободные жирные кислоты (СЖК), а также глюкоза, обеспечивающая нормальное функционирование ферментов дыхательной цепи в митохондриях и регулирующих процессы окислительного фосфорилирования с образованием АТФ [1, 8]. В нормальных физиологических условиях утилизация жирных кислот и углеводов абсолютно сбалансирована и зависит от доступности каждого из этих субстратов. При достаточном поступлении кислорода 60-80% АТФ образуется за счет окисления длинноцепочечных СЖК. Однако, по сравнению с глюкозой жирные кислоты считаются менее рентабельным источником энергии, так как при их окислении на выработку одного и того же количества АТФ требуется примерно на 10% больше кислорода. Вклад СЖК в энергетический метаболизм уменьшается при физической нагрузке, в стрессовой ситуации, при курении, в условиях гипоксии, а также при гипергликемии или гиперинсулинемии.

Инсулинорезистентность тканей и нарушение транспорта глюкозы сопровождаются митохондриальной дисфункцией и, как следствие, нарушением энергетического метаболизма клеток, в том числе кардиомиоцитов. В таких условиях существенно снижается бета-окисление СЖК и основным источником АТФ для клетки становится гликолиз [5, 15]. В связи с этим, количественная оценка потребления глюкозы может быть использована для изучения активности этого метаболического пути с целью оценки функционального состояния миокарда. В настоящее время наиболее информативным является метод позитронной эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Попадая в клетку, ^{18}F -ФДГ фосфорилируется под действием гексокиназы до фтордезоксиглюкозо-6-фосфата – соединения, которое не вступает в дальнейшие реакции обмена. Так как клеточные мембраны для него непроницаемы, то проникновение ^{18}F -ФДГ в клетку необратимо. Таким образом, накопление ^{18}F -ФДГ в миокарде пропорционально потреблению глюкозы и может быть использовано для расчета скорости ее утилизации и определения активности гликолиза.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что нарушения углеводного и липидного обмена патогенетически определяются состоянием печени [11, 12]. По мнению ведущих организаций в области гепатологии наличие признаков стеатоза печени при отсутствии причин для вторичного накопления жира трактуется как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Согласно современным представлениям НАЖБП рассматривается в тесной связи с метаболическим синдромом и его компонентами – абдоминальным ожирением, дислипидемией, гипергликемией, атеросклерозом и артериальной гипертензией. В свою очередь НАЖБП является не только дополнительным фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и определяет их исход даже в большей степени, чем исход самих заболеваний печени [8]. Имеются данные о наличии определенных гепатокардиальных связей, характеризующихся изменением геометрии сердца, структурно-функциональных параметров сердца, а также диастолической дисфункцией у пациентов с НАЖБП [11, 12]. Однако механизмы, лежащие в основе изменений сердечно-сосудистой системы, остаются мало изученными и до конца неясными, что и определяет цели и задачи дальнейших исследований.

Целью настоящего исследования была оценка метаболизма глюкозы, состояния ее перфузии в миокарде и миокардиальной дисфункции у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью.

Материалы и методы. На базе клиники АО «Медицина» было обследовано 2 группы пациентов. Первую группу составили 18 пациентов с клиническими и лабораторно-инструментальными признаками НАЖБП. Вторую группу пациентов – группа контроля – составили 12 человек без призна-

ков НАЖБП и соответствующие критериям исключения. Критериями исключения из исследования были сахарный диабет 1 и 2 типов, нарушения липидного обмена (в том числе врожденные нарушения и прием гиполипидемических препаратов), артериальная гипертензия, требующая медикаментозной коррекции, ишемическая болезнь сердца, ожирение II, III степени, тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, прием гормональной заместительной терапии.

Диагноз НАЖБП был установлен на основании проведенного обследования как диагноз исключения другой патологии печени у пациентов с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза. Инсулинорезистентность (ИР) у пациентов оценивали при помощи лабораторной модели оценки гомеостаза – НОМА-ИР по формуле:

$$\text{НОМА-ИР} = \frac{\text{Глюкоза натощак (ммоль/л)} \cdot \text{Инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

Согласно рекомендациям ВОЗ, в клинической практике для оценки наличия ИР предлагается использовать верхнюю квартиль распределения индекса НОМА-ИР в общей популяции. Таким образом, пороговое значение резистентности к инсулину, выраженной в НОМА-ИР, определяется как 75 перцентиль его кумулятивного популяционного распределения. В нашем исследовании пороговое значение НОМА составило 2,6 балла. ИР предполагалась при величине НОМА-ИР больше 2,6 баллов.

Всем пациентам было выполнено эхокардиографическое (ЭХО-КГ) исследование на аппарате «Vivid E80» фирмы «GE HealthCare». В качестве основных структурно-геометрических показателей геометрии левого желудочка (ЛЖ) определяли конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ – поперечный размер, продольный размер ЛЖ в диастолу ($D_{\text{лж}}$), толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ в диастолу, толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП). Значения структурно-геометрических показателей ЛЖ использовали для расчета индексов, отражающих процесс его ремоделирования: индекс сферичности – отношение поперечного размера ЛЖ к его длинной оси, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ – определяется в автоматическом режиме по формуле R. Devereux и N. Reichek, индекс относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ – отношение суммы ТЗС ЛЖ и ТМЖП к КДР ЛЖ. В зависимости от значений этих индексов выделяют различные типы геометрической ремоделирования ЛЖ (по классификации A. Ganaу, 1992г.): нормальная геометрия левого желудочка ($\text{ОТС} \leq 0,42$ и $\text{ИММ} \leq 95 \text{ г/м}^2$ для женщин и $\leq 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин), концентрическая гипертрофия левого желудочка: $\text{ОТС} > 0,42$ и $\text{ИММ} > 95 \text{ г/м}^2$ для женщин и $> 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин; эксцентрическая гипертрофия: $\text{ОТС} \leq 0,42$ и $\text{ИММ} > 95 \text{ г/м}^2$ для женщин и $> 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин; концентрическое ремоделирование: $\text{ОТС} > 0,42$ и $\text{ИММ} \leq 95 \text{ г/м}^2$ для женщин и $\leq 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин.

Исследование ПЭТ-КТ проводилось на базе клиники ОАО «Медицина» на аппаратуре «Biograph mCT Flow 64-4R PET/CT system»

(Siemens Healthcare, Germany). Процедура выполнялась пациентам в покое натошак для исключения отрицательного влияния гиперинсулинемии на накопление радиофармпрепарата (РФП) в миокарде. Исследование проводили в статическом режиме на реконструированном изображении, на котором хорошо визуализировался левый желудочек. Для анализа выбирали зоны интереса, соответствующие миокарду ЛЖ. Обработку изображений проводили по срезам, сформированным по вертикальной, горизонтальной и короткой осям ЛЖ, с толщиной среза равной 0,5 см. Визуальный анализ изображений проводился с использованием цветовой шкалы, позволяющей определять интенсивность накопления РФП в очаге, его локализацию, размер, контуры и характер распределение препарата.

Результаты исследования. В нашем исследовании в изучаемую группу были отобраны 18 человек: 14 мужчин и 4 женщины, средний возраст $52 \pm 4,2$ года. Все пациенты были предварительно обследованы и имели клинические и лабораторно-инструментальные признаки НАЖБП. При этом было выделено две формы этого заболевания – неалкогольный стеатоз (жировое перерождение печени при нормальном уровне аминотрансфераз) и неалкогольный стеатогепатит (с повышением уровня печеночных ферментов крови) соответственно у 12 и 6 пациентов нашей группы. Расчетный лабораторный индекс НОМА-IR превышал пороговые значения у всех пациентов изучаемой группы, составив в среднем $4,41 \pm 3,8$, что свидетельствовало о наличии инсулинорезистентности у данной категории пациентов. В контрольную группу исследования были отобраны 12 человек (5 мужчин и 7 женщин, средний возраст $44 \pm 6,5$ года), которые не имели признаков НАЖБП. Пациенты не имели признаков нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности (НОМА-IR $1,29 \pm 0,98$).

При проведении ЭХО-КГ у пациентов исследуемой группы было выявлено изменение размеров камер сердца по сравнению с группой контроля.

Так, средние показатели КДР ЛЖ составили $4,87 \pm 0,38$ см против $4,73 \pm 0,32$ ($p < 0,05$), средние показатели продольного размера ЛЖ (Длж) в $7,87 \pm 0,86$ против $8,38 \pm 0,50$ ($p < 0,05$). Индекс сферичности (ИС) левого желудочка, рассчитанный как отношение поперечного размера ЛЖ к его длинной оси, в норме не превышает показателя 0,6 и характеризует эллипсоидную форму ЛЖ. В нашем исследовании у пациентов с НАЖБП и ИР средние значения индекса сферичности превышали норму и достоверно отличались от группы контроля – $0,62 \pm 0,06$ против $0,58 \pm 0,05$, ($p < 0,05$). У большинства пациентов исследуемой группы пациентов этот показатель был более 6 – у 13 из 18 пациентов, что составило 72,2%. Увеличение показателя индекса сферичности более 0,6 свидетельствует об изменении формы сердца с тенденцией к формированию его сферической формы.

Средние показатели ТЗС ЛЖ и ТМЖП составили соответственно $0,99 \pm 0,12$ см и $1,01 \pm 0,13$ см в группе наблюдения против $0,94 \pm 0,10$ и $0,95 \pm 0,09$ см в контрольной группе. При расчете индекса относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ (отношение суммы ТЗС ЛЖ и ТМЖП к КДР ЛЖ) у 7 из 18 пациентов (38,9%) исследуемой группы получено превышение нормальных значений, в группе контроля этот показатель не превышал норму у всех пациентов. Показатель ИММ ЛЖ рассчитывался в автоматическом режиме. По данным Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2013г) ИММ ЛЖ у мужчин не превышает 115 г/м^2 , у женщин 95 г/м^2 . В нашем исследовании средние показатели ИММ ЛЖ превышали норму только в группе пациентов с ИР и НАЖБП, составляя у мужчин и женщин $116,61 \pm 11,03 \text{ г/м}^2$ и $96,03 \pm 7,46 \text{ г/м}^2$ соответственно. На основании полученных данных по индексам ОТС и ИММ ЛЖ оценивалась геометрическая модель сердца, и устанавливался тип ремоделирования ЛЖ. Распределение пациентов согласно различным типам ремоделирования представлено в таблице 1.

Табл. 1.

Распределение типов ремоделирования левого желудочка в изучаемой группе.

Геометрическая модель ЛЖ	ЭХО-КГ признаки	Количество пациентов
Эксцентрическая гипертрофия	ОТС $\leq 0,42$ ИММ $\leq 95 \text{ г/м}^2 \text{♀}$, $\leq 115 \text{ г/м}^2 \text{♂}$	n=8 44,4%
Концентрическая гипертрофия	ОТС $> 0,42$ ИММ $> 95 \text{ г/м}^2 \text{♀}$, $> 115 \text{ г/м}^2 \text{♂}$	n=7 38,9%
Концентрическое ремоделирование	ОТС $\leq 0,42$ ИММ $> 95 \text{ г/м}^2 \text{♀}$, $\leq 95 \text{ г/м}^2 \text{♂}$	n=3 16,7%

Результаты проведенного обследования показали, в группе исследования этом обращало внимание на преобладание гипертрофических вариантов ремоделирования: у 44,4% (8/18) пациентов – эксцентрическая гипертрофия и у 38,9% (7/18) пациентов – концентрическая гипертрофия ЛЖ. Реже встречалось концентрическое ремоделирование ЛЖ – только у 16,7% (3/18) пациентов. Гипертрофические варианты измененной геометрии сердца прогностически являются менее благоприятными

по возникновению нарушений ритма и стойкой артериальной гипертензии.

При проведении ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в контрольной группе отмечалось относительно равномерное распределение РФП в сердечной мышце, структура миокарда отличалась относительной однородностью. Эта картина была расценена нами как вариант нормального равномерного захвата глюкозы кардиомиоцитами. При анализе характера распределения РФП в группе пациентов с НАЖБП

и ИР были описаны следующие изменения. Оценивалась плотность печеночной ткани, которая у всех пациентов была ниже нормы и составила в среднем $38,4 \pm 3,2$ HU (при нормальных значениях плотности печени более 50 HU). При оценке метаболической активности миокарда в этой группе пациентов при визуальном анализе отмечалась выраженная диффузная неравномерность распределения РФП. Такие проявления в первую очередь отражают анатомическую (гистологическую) неоднородность миокарда, не всегда связана со снижением миокардиального кровотока, и в нашем исследовании с учетом анализа статических изображений гетерогенность распределения РФП может свидетельствовать о наличии зон фиброза или жировой ткани в миокарде. На фоне такой диффузной неоднородности изображения у 12 пациентов (66,7%) этой группы можно было выделить зоны гипометаболизма – снижение накопления РФП. Эти зоны по площади не превышали $12,24 \text{ см}^2$ (максимальное значение). Такое снижение захвата миокардом глюкозы наблюдалось в у пациентов с типами ремоделирования в виде концентрической (5 пациентов) и эксцентрической (7 пациентов) гипертрофии ЛЖ. На фоне участков сниженного накопления РФП отмечались мелкие (5-7 мм) зоны парадоксального накопления глюкозы. У 2 пациентов (11,1%) были описаны зоны гиперметаболизма размерами 7,8 и 3,4 см с повышенным накоплением РФП. Однако они не образовывали секторов, соответствующих бассейну определенной артерии, возможно, были отражением зон жировой инфильтрации или фибротических изменений миокарда. По данным ЭХО-КТ эти пациенты имели концентрический тип ремоделирования ЛЖ. Таким образом, было показано, что у пациентов с НАЖБП и ИР с измененными геометрическими параметрами сердца, изменением сферичности миокарда ЛЖ и формированием различных типов ремоделирования в клетках сердечной мышцы изменяется интенсивность и характер метаболизма глюкозы, свидетельствующие о наличии миокардиальной метаболической дисфункции.

Обсуждение и заключение. В настоящее время не вызывает сомнений тесная связь неалкогольной жировой болезни печени с метаболическим синдромом и его компонентами. При наличии НАЖБП усугубляются нарушения липидного и углеводного обмена, формируются атерогенные типы дислипидемий, повышается риск развития атеросклероза, растет частота развития у больных артериальной гипертензии [6, 7, 13]. Исследования последних лет демонстрируют формирование гепатокардиальных связей у пациентов с жировым гепатозом в виде структурно-функциональных изменений сердца. Показано, что при наличии НАЖБП у пациентов возникает ранняя левожелудочковая диастолическая дисфункция [9, 10], изменяются размеры камер сердца, толщина межжелудочковой перегородки [13]. Кроме того, у пациентов со стеатогепатитом значительно чаще обнаруживаются изменения гемодинамики в виде сужения просвета

аорты, обусловленного атеросклерозом, а также изменения митрального и аортального клапанов атеросклеротической природы по сравнению с пациентами без поражения печени. По данным литературы у пациентов с НАЖБП повышается риск сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, аритмии, инсульт, внезапная коронарная смерть, острой сердечной недостаточности). Однако по-прежнему остаются неясными конкретные пути и механизмы взаимовлияния структурно-функционального состояния печени и сердца при наличии метаболических расстройств.

В нашем исследовании мы проанализировали возможные механизмы, лежащие в основе изменений сердечной мышцы у пациентов с жировым перерождением печени. Поскольку в основе развития НАЖБП лежит нарушенная чувствительность тканей к инсулину, в группу исследования мы включили пациентов с двумя основными характеристиками – клинические и лабораторно-инструментальные проявления НАЖБП и признаки ИР, диагностированные по индексу НОМА-IR. Можно полагать, что при наличии системной ИР метаболические процессы нарушаются не только в печеночных клетках, но и в клетках сердечной мышцы, изменяется скорость утилизации глюкозы, трансмембранного ее переноса в кардиомиоциты. В результате формирования метаболической дисфункции возникают изменения геометрических параметров сердца, формируются различные типы ремоделирования левого желудочка.

Изучение перфузии и метаболизма глюкозы в миокарде представляет собой важный механизм в понимании патофизиологических основ структурно-функциональных изменений сердца, его ремоделирования у пациентов с НАЖБП и ИР. С помощью ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ была показана диффузная гетерогенность перфузии меченой глюкозы у всех пациентов этой группы, снижение захвата глюкозы кардиомиоцитами в 66,7% случаев, а также парадоксальное ее накопление в 22,2%. Дефекты перфузии наблюдались в 37,5% случаев. Однако они не образовывали секторов, соответствующих бассейну определенной артерии. Возможно, что эти дефекты соответствуют зонам фиброза или жировых включений и наблюдаются, вероятнее всего, благодаря изменениям, происходящим в микроциркуляторном русле. При этом значение имеет не столько стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, сколько патология интрамуральных микрососудов – артериол, капилляров, венул и артериоло-венулярных анастомозов, обеспечивающих кровенаполнение, межсосудистый обмен и тканевый гомеостаз сердечной мышцы [13, 15]. По данным литературы у пациентов с метаболическим синдромом изолированные патологические изменения отмечаются в 30-50% случаев (по данным биопсии миокарда) [16, 17]. Предполагается, что в основе патогенеза нарушений коронарной микроциркуляции лежат как обратимые процессы (дисфункция эндотелия, нарушения реологи-

ческих параметров крови, диастолическая дисфункция, дисбаланс вегетативной нервной системы), так и необратимые изменения (ремоделирование сосудистой стенки, несоответствие количества капилляров массе сердца, например, при его гипертрофии) [18]. Перфузионные нарушения миокарда при инсулинорезистентности могут быть связаны и с эндотелиальной дисфункцией сосудистого русла, а именно – со снижением продукции эндогенного вазодилатора – окиси азота, вырабатываемой эндотелием [1, 2]. Таким образом, в развитии метаболической дисфункции миокарда важную роль играет комплекс механизмов, патогенетически связанных с инсулинорезистентностью, метаболическими нарушениями и патологическими изменениями в печени.

Заключение. По результатам настоящего исследования мы можем сделать вывод, что у пациентов с НАЖБП и ИР изменяются структурно-функциональные параметры сердца, формируются прогностически неблагоприятные типы ремоделирования левого желудочка в виде гипертрофических вариантов (эксцентрическая концентрическая гипертрофия ЛЖ). В основе формирующихся гепатокардиальных связей лежит нарушенная чувствительность кардиомиоцитов к инсулину, нарушение метаболизма глюкозы, обуславливающие развитие метаболической миокардиальной дисфункции миокарда. В настоящее время сложно оценить причинно-следственные связи гепатокардиальных ассоциаций, однако не вызывает сомнений, что НАЖБП является предиктором нарушений функции сердца в результате ухудшения обмена глюкозы в кардиомиоцитах. Для понимания клинической важности выявления перфузионно-метаболических изменений миокарда, их прогностического значения необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Список литературы

1. Усов В.Ю. Архангельский В.А. Федоренко Е.В. Оценка жизнеспособности поврежденного миокарда у кардиохирургических больных: сравнение возможностей магнитно-резонансной и эмиссионной томографии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, №3, 2014, стр. 124-132.
2. Бузиашвили Ю.И., Бузиашвили В.Ю. Возможности современных методик визуализации при ишемической болезни сердца. Кардиосоматика. 2014; 3-4: 20-26.
3. Никифоров В.С. Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике ишемической болезни сердца. Consilium medicum. 2017; 01:18-24.
4. Пармон Е.В., Рыжкова Д.В. Оценка состояния метаболизма и перфузии миокарда при некоронарогенных желудочковых нарушениях ритма. Артериальная гипертензия, Т. 20, №3, 2014, стр. 189-200.
5. Бокерия Л.А. И. В. Шурупова, И. П. Асланиди Оценка перфузии и метаболизма у больных с

дилатационной кардиомиопатией. Креативная кардиология, № 1, 2010: 43-54

6. Ройтберг Г.Е. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О. Оценка факторов риска неалкогольной жировой болезни печени. – Лечащий врач. 2017. №1. С.58-62

7. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). – Терапия. 2017. №3. С.5-23

8. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О. Особенности прогрессирования поражения печени при инсулинорезистентности. – Медицинский альманах. 2017. №1 (46), С. 65-68

9. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes / S. Bonapace [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – № 35 (2). – P. 389-95.

10. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated with Early Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes / A. Mantovani [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – № 10(8). – P.234-239.

11. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients / Einar Björnsson [et al.] // World J Gastroenterol. – 2013/ - № 19(8). – P. 1219–1229.

12. Musso, G. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials / G. Musso, M. Cassader, F. Rosina, R. Gambino // Diabetologia. - № 55(4). – P. 885–904.

13. Драпкина, О.М. ПААС и фиброз. Гепатокардиальные связи // Русский медицинский журнал. – 2011. - № 18. – Т. 19. – С. 1136-1139.

14. Althoefer, C. Metabolic mismatch of septal betaoxidation and glucose utilization in left bundle branch block assessed with PET / C. Althoefer, J. Vom Dahl, R. Bares et al. // J. Nucl. Med. – 1995. – Vol. 36. – P. 2056–2059.

15. Yoshinaga R., Tamaki N. / Imaging myocardial metabolism. // Gurr. Opin. Biotechnol-2007: - Voh 18i - P.52-59.

16. Cunningham K.S., Veinot J.P., Butany J. An approach to endomyocardial biopsy interpretation // J. Clin. Pathology. – 2006. – Vol. 59, № 2. – P. 121-129.

17. Yamamoto S., James T.N., Kawamura K., Nobuyoshi M. Cardiocyte apoptosis and capillary endothelial swelling as morphological evidence of myocardial ischemia in ventricular biopsies from patients with angina and normal arteriograms // Coron. Artery Dis. – 2002. – Vol. 13, № 1. – P. 25-35.

18. Cohn J.N. Arteries, myocardium, blood pressure and cardiovascular risk: towards a revised definition of hypertension // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16, № 12, Pt. 2. – P. 2117-2124.

19. Сергиенко В.Б., Бабаев Ф.З. Позитронно-эмиссионная томография в оценке метаболизма миокарда. Атеросклероз и дислипидемии. №2, 2011. С.26-31.

Shutov A.B.*The teacher, ФГБОУ « the Sochi state university », of Sochi***Matskanjuk A.A.***Cand.Tech.Sci., the senior lecturer of faculty of information technologies,
ФГБОУ « the Sochi state university », of Sochi***METHOD OF SHARE TENDENCIES IN RESEARCH OF STRUCTURAL CHANGES OF DYNAMIC HIERARCHY OF TIME NUMBERS R-R INTERVALS OF THE ELECTROCARDIOGRAM****Шутов Анатолий Борисович***Преподаватель**ФГБОУ «Сочинский государственный университет», г.Сочи***Мацканюк Алексей Алексеевич***канд. тех. наук, доцент кафедры информационных технологий,
ФГБОУ «Сочинский государственный университет», г.Сочи***МЕТОД ДОЛЕВЫХ ТЕНДЕНЦИЙ В ИССЛЕДОВАНИИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ДИНАМИЧЕСКОЙ ИЕРАРХИИ ВРЕМЕННЫХ РЯДОВ R-R ИНТЕРВАЛОВ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ**

Abstract. Parameters of dynamics time of some R-R intervals of the electrocardiogram have been divided into levels of hierarchy. By a method of share tendencies it has been established, that in a prone position, in a quiet condition sympathetic influences of vegetative nervous system possess an active role in formation of dynamics of respiratory waves. However the share tendency of respiratory waves has appeared in greater dependence on pair-sympathetic influences. **Keywords:** transformations of the information, a memory principle, a time number, dynamic hierarchy, intervals R-R, the share tendency, cumulative capacity, dynamic interface, adaptive reactions.

Аннотация. Показатели динамики временного ряда R-R интервалов электрокардиограммы были разделены на уровни иерархии. Методом доленых тенденций было установлено, что в положении лежа, в спокойном состоянии симпатическим влияниям вегетативной нервной системы принадлежит активная роль в образовании динамики дыхательных волн. Однако сама доленая тенденция дыхательных волн оказалась в большей зависимости от парасимпатических влияний.

Ключевые слова: преобразования информации, накопительный принцип, временной ряд, динамическая иерархия, интервалы R-R, доленая тенденция, кумулятивная емкость, динамическое сопряжение, адаптивные реакции.

В динамике взаимодействий как живой, так и неживой природы, лежит накопительный принцип. При постепенном накоплении веществ, или каких либо воздействий до определенного уровня, следящие системы управления способствуют включению триггерного механизма [3].

В живом организме информация о накопительных изменениях распространяется по потокам прямой и обратной связи. Реализация управляющих команд из центральной нервной системы осуществляется эффекторами до момента наступления нормальных условий жизнедеятельности организма. За длительный временной период в результате адаптации к внешним воздействиям в организмах развиваются и закрепляются новые физиологические свойства [10].

В изучении биологических систем управления вопросы преобразования информации занимают центральное место. Несмотря на многообразие ее форм, поиск критериев оценки различных типов сигналов продолжается.

К критериям оценки меры передаваемой информации можно отнести сумму изменений величин во времени. Так, например, основным математическим аппаратом анализа электрических токов при передаче сигнала послужили методы, разработанные Ж. Фурье [15]. Бурное использование энтропии К.Шеннона в медицине за полувековой период не принесло ожидаемых результатов [12]. Основной причиной явилась разнонаправленная тенденция показателей временного ряда, логарифмирование величин которых дает одинаковый показатель энтропии (Рис.1).

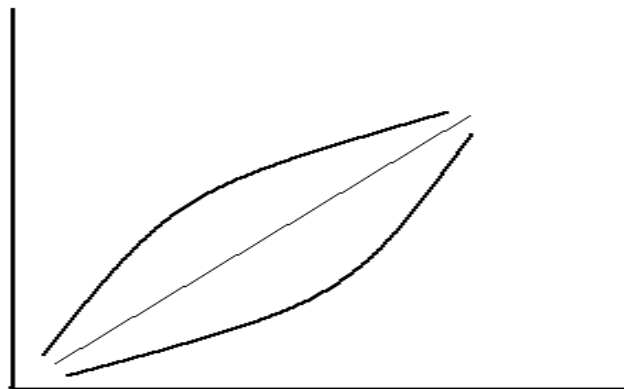


Рис.1 Структурные характеристики кумулятивных тенденций

амплитуд прироста [21]: выпуклая дуга – *активная*,

прямая линия – *равномерная*, прогнутая дуга – *пассивная*.

При постепенном накоплении информационных характеристик изменчивости, в тенденциях динамики (Рис.1) мы видим три формы кумулянт. В активной форме процесс накопления в первой половине протекает очень быстро, а во второй половине замедляется, в пассивной все наоборот, вначале процессы накопления идут медленно, а во второй половине они начинают стремительно нарастать. В равномерной тенденции итоговые процессы накопления нарастают равномерно [21].

Таким образом, в управлении биологических систем можно выделить основные звенья: накопительный принцип, триггерный механизм, обратная связь. Форма накопления может служить «высказыванием» входных сигналов в системе управления, а набор значений будет определять истинность или ложность «высказывания» в системе динамического равновесия различных сил [17].

В природе влияние одних объектов на другие приводит к образованию характерных долевых тенденций в динамике накопительных свойств на различных уровнях иерархии (Рис.2).

Для саморегулирующейся системы характерна соподчиненность иерархических уровней, управляющих работой этой системы в приспособительных реакциях на внешние воздействия. Измеренные динамические показатели этой работы могут отражать тенденции силы, активности и продолжительности процессов регуляции [10].

В исследованиях тенденций динамики временного ряда принята его неразделимость. Разные виды трендов можно получить с помощью компьютера и программ в *Excel*. В статистике итоговое накопление используется: для получения абсолютного прироста, для вычисления темпов прироста и значения одного процента прироста. Причем, эти накопительные варианты должны рассматриваться отдельно. Существуют так же методы, которые позволяют выбрать тренд и получить тенденции некоторой циклической компоненты в виде волн [13].

Разнообразие форм волн в природе связано с источником их образования. Протяженность, ам-

плитуды спада и подъема волн, а также их изменения во времени, характеризуют свойства источника возмущений и реакции среды, в которой волны распространяются. Структурные тенденции процессов разных объектов могут быть связаны между собой, и эта связь может быть сопряженной, совмещенной или комплексной. Источники возмущений могут по-разному влиять на структурные тенденции уровней в иерархической организации системы [22].

Так, например, считалось, что симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы (ВНС) в регуляции работы сердца могут функционировать независимо и представлять собой совмещенную связь. Предполагалось также, что они могут функционировать как антагонисты или как синергисты (сопряженная связь). Считалось так же, что длительность R-R интервала электрокардиограммы (ЭКГ) не содержит какой-либо информации об уровне отдела парасимпатического или симпатического влияния на водитель ритма сердца [9,16].

Однако, в работе О.О. Куприяновой, 2009 был описан способ вычитания различий в последовательно идущих R-R интервалах ЭКГ, динамика полученных положительных и отрицательных амплитуд прироста позволила наблюдать волны вегетативных регуляций в работе сердца [6]. К сожалению, величины регулирующих влияний симпатических и парасимпатических отделов ВНС ими определены не были.

В исследованиях динамики ритмов сердца выделяют две основные компоненты - тенденцию и колеблемость. В качестве показателя колеблемости могут выступать дыхательные волны, а так же волны связанные с периодическим влиянием внешних факторов, например, температуры, стрессов, гравитации и других показателей.

Технологии оценки ритмической активности предсердий и желудочков во временной и частотной области, с использованием раздельного и синхронного анализа ритмической деятельности, безусловно, значительно повышают информативность методов изучения variability сердечного ритма (BCP) [1,8]. Однако, видимо, перегруппировка последовательно идущих интервалов в от-

дельные группы по частоте осложняют физиологические интерпретации регулирующих влияний на ритм сердца [9].

В изучении ритмики сердца наблюдается тенденция увеличения противоречивых данных. В поисках регулирующих влияний в исследованиях все больше внимания уделяется изучению хроноструктуры ритмов предсердий и желудочков, а также их изменений под воздействием факторов внешней среды [2,5].

Миокард желудочков весьма бедно иннервирован парасимпатическими эфферентными волокнами. В отличие от симпатической иннервации, симпатические волокна распределены в избытке во всех отделах сердца в виде терминальной сетевидной структуры. Структурная и функциональная гетерогенность вегетативной иннервации сердца имеет сложный иерархический контроль. Некоторые исследователи показывают, что концепция «симпатико-парасимпатического баланса» не имеет физиологические основы, если рассматривать сердце как единое целое [11].

В разных отведениях прочтения ЭКГ сложны. В качестве удобного параметра ее анализа был предложен пространственный максимальный вектор T [11]. Отклонение оси вправо (зубец S больше зубца R в I отведении) может свидетельствовать о проблемах в работе правого желудочка, а отклонения влево (зубец S больше зубца R во II и III отведении), могут указывать на гипертрофию левого желудочка [8].

Собственные рефлексy сердца проявляются и в ответ на механические и химические раздражения сердечных камер, в стенках которых находится большое количество механо- и хеморецепторов. **Сопряженные кардиальные рефлексy и рефлексy неспецифических раздражителей так же могут оказывать** прямое или опосредованное действие на сердце. Известно, что правый желудочек по массе весьма уступает левому и давление, развиваемое им в покое и при нагрузке, невелико. Кроме того, изменения инотропной функции правого желудочка являются мало изученными в силу объективно существующих трудностей методологического характера [5].

- 1- Натуральные величины
- 2 – гармоники
- 3 - выделенные амплитуды из гармоник
- 4 - выделенные амплитуды из ряда амплитуд

Приоритетом в исследованиях и диагностике правого и левого желудочков являются методы бивентрикулярной радиовентрикулографии и УЗИ. Кроме того, бивентрикулярная радиовентрикулография позволяет выявить не только снижение фракции выброса левого желудочка, что является хорошо известным фактом, но и значительное снижение фракции выброса правого желудочка. Данные исследователей подтверждают существование значительных компенсаторных возможностей миокарда правого желудочка, что впервые было доказано в экспериментальных исследованиях [14].

Однако, на основе наших предыдущих работ, мы полагаем, что электрокардиография позволяет исследовать вегетативные регуляции различных отделов сердца намного глубже, чем считалось ранее. С помощью предложенного нами метода долевого участия удалось более детально исследовать тенденции амплитудных характеристик в иерархии различных динамических уровней временного ряда кардиоинтервалограммы [20].

Связь в структурных изменениях на различных уровнях иерархии динамики временного ряда R-R интервалов ЭКГ не изучена. В воздействующих и реагирующих системах организма методом долевого участия возможен поиск совпадающих адаптивных реакций. Чем выше схожесть и близость в структурных изменениях на различных уровнях иерархии в динамике временных рядов, тем больше вероятность присутствия связи между причиной и следствием [22].

Методы исследования. В оценке структурных изменений динамической иерархии временного ряда кардиоинтервалограммы (КИГ) использовался метод долевого участия. В ходе исследований, у студента Сорокина О.В., СГУТиКД 2009г., в возрасте 18 лет, лежа с помощью электрокардиографа FU CARDIOSUNY C300, во втором отведении велась запись, со скоростью 50 мм/сек.. R-R интервалы электрокардиограммы (ЭКГ) измерялись прибором автоматически.

Тенденции динамических различий в уровне иерархии R-R интервалов ЭКГ, вычислялись на компьютере в программе Microsoft Excel.

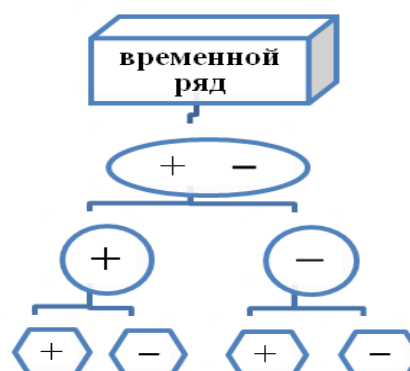


Рис. 2 Уровни динамической иерархии временного ряда [19].

В динамике временного ряда КИГ были выделены 3 уровня иерархии (Рис.2). Ряд натуральных величин является 1 уровнем, амплитуды гармоник

2-го уровня определены из разницы последующего и предыдущего показателя натуральных величин:

$$\Delta_{\pm} = C_i - C_{i+1}. \quad (1)$$

Выделенные из гармоник в отдельные динамические ряды положительные и отрицательные амплитуды представляли 3-й уровень иерархии [19].

В исследованиях использовались статистические методы накопления частот [7] показателей амплитудной динамики, а так же тригонометрические преобразования сторон прямоугольных треугольников и их перемещений в системе координат [23].

В предложенном методе все показатели доле-вых тенденций определялись в двумерных вычис-лительных таблицах [18].

$$B_i = (p_{i+1} + p_i) \times \pi / \arccos \angle \alpha \quad (2)$$

где B_i – долевая тенденция.

Показатель резерва динамического сопряже-ния (РДС) позволяет определить структурную связь в динамике кумулятивных тенденций между раз-личными уровнями иерархии:

$$\text{РДС} = 1 / \sqrt{\frac{\sum (DUY_i - DUY_j)^2}{n-1}} \quad (3)$$

где, DUY_{ij} – доля условного участия, $DUY_{ij} = B_y + B_{y+1}$.

Условную долеую тенденцию выбранного амплитудного ряда динамических показателей (B_y) предпочтительно рассмотреть в горизонтальной плоскости (Рис.4,5):

$$B_y = h_{st} - B_i, \quad (4)$$

$h_{st} = P_x + P_{x+1}$, где h_{st} – кумулята динамического стандарта, а P_x – частость.

Показатель кумулятивной емкости (KE), отра-жает структурные характеристики кумулятивных тенденций:

$$KE = DUU \times DUA, \quad (5)$$

где, DUA – доля условной активности, $DUA = \frac{DUU}{n-1}$.

Результаты исследований и их обсуждение.

Временной ряд показателей динамики R-R ин-тервалов ЭКГ, представленный на гистограмме Рис.3, иметь сложную графическую структуру.

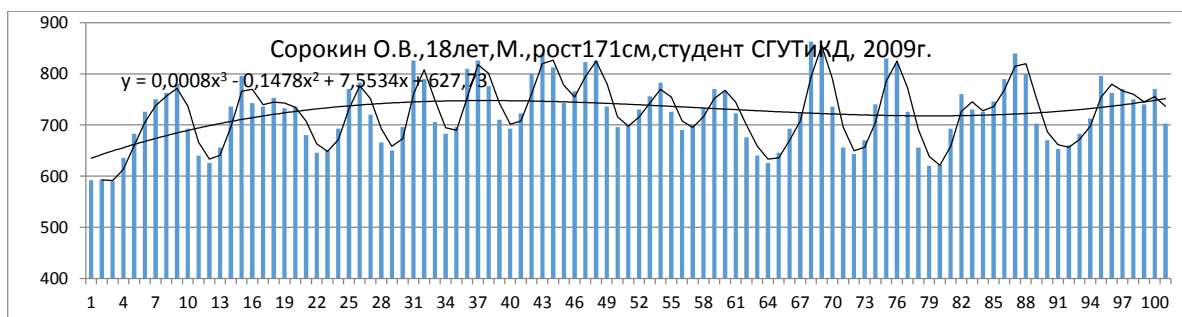


Рис.3 График кардиоинтервалограммы, отражающий R-R расстояния между сердечными сокращениями.

Каждый столбик гистограммы представляет определенный R-R интервал ряда показателей между сердечными сокращениями, а тенденция ряда представлена уравнением третьей степени (Рис.3). Волновая колеблемость гармоник, пред-ставленная сглаженной кривой может быть отраже-нием дыхательных волн. И полиномиальный тренд уравнения 3-й степени, и сопровождающая тренд волновая колеблемость, могут быть отражением со-вершенно независимых адаптивных реакций [4]. Освободиться от тренда и получить в «чистом» виде причинный фактор является достаточно слож-ной задачей [13,24].

На графике Рис.4 мы видим выделенные с по-мощью метода долеых тенденций долеые тенде-ции натуральных величин (1 уровень иерархии) ряда КИГ, а так же выделенные из этого ряда ряд гармоник (2 уровень иерархии).

Долеые тенденции натуральных величин (график - НАТ) содержат тенденции и медленных и быстрых волн, а выделенные в отдельный ряд ды-хательные волны (график – ОР) представляют тен-денцию, которая существенно отличается от ряда натуральных величин. Таким образом, натуральные величины отражают тенденции всех выделенных динамических рядов, а гармоники в виде волн более конкретно отражают влияния дыхательной си-стемы на сердечный ритм.

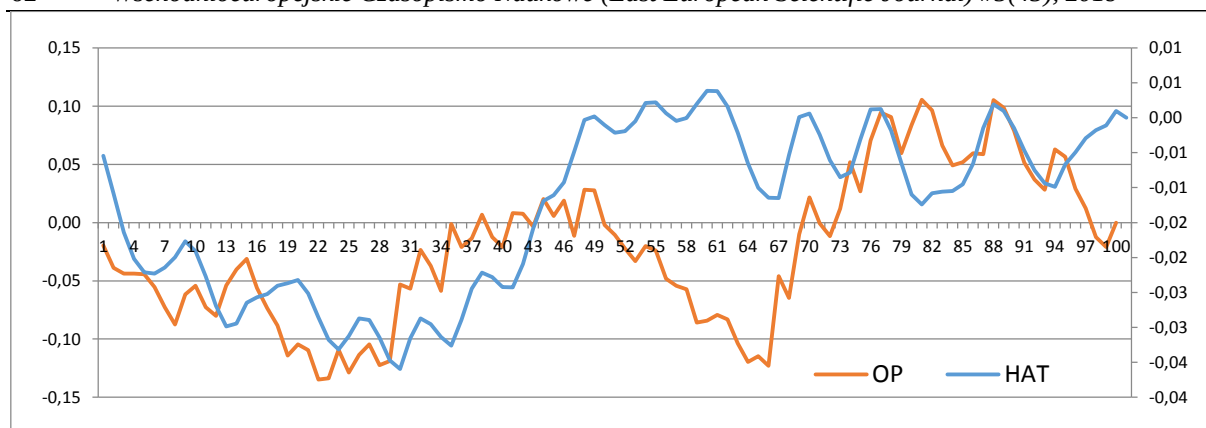


Рис.4 Динамика КИГ, представленная показателями долевого тренда.

Тенденции динамики 1-го и 2-го уровней иерархии, представленные на Рис.4, значительно между собой различаются. Одной из главных причин различий является долевая составляющая ряда гармоник выделенная из общего ряда. Влияющие факторы внешней среды и внутренние адаптивные реакции так же в разной степени различны для этих рядов [2,14].

Тенденции гармоник «дыхательных волн» мы представили отдельным графиком (Рис.5), на котором представлены так же гармоники положительных и отрицательных амплитуд. Положительные и

отрицательные амплитуды были выделены из «дыхательных волн» и представляют самостоятельные динамические ряды 3-го уровня иерархии.

Как мы видим из графика (Рис.5) тенденции положительных и отрицательных амплитуд между собой различаются. Различаются тенденции и степенью близости к ряду 2-го уровня иерархии, из которого они были выделены.

Причины этих различий могут быть связаны с адаптивной регуляцией сердечной деятельности центрами вегетативной нервной системы в ответ на воздействующие факторы внешней и внутренней среды [5,6].

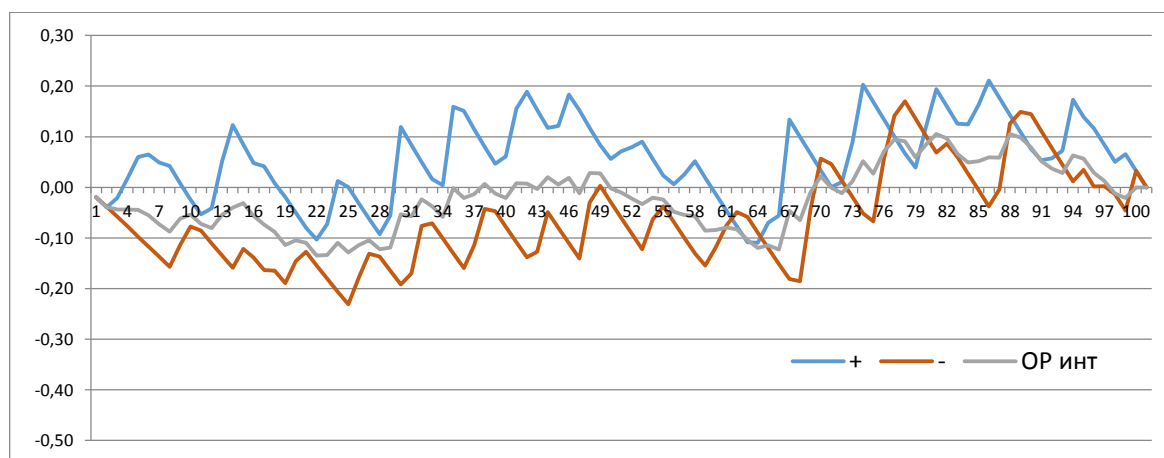


Рис.5 Долевые тенденции 3-го уровня иерархии.

Таким образом, каждый уровень иерархии дает нам информацию о влиянии факторов внешнего и внутреннего характера. Эта величина может быть отражена в структурных изменениях, которые могут быть выражены структурными характеристиками кумулятивных тенденций амплитуд прироста (Рис.1) и величиной структурной связи между уров-

нями иерархии (Рис.2). Характер структурных изменений определяется по формуле (5), а величина динамического сопряжения между тем или иным уровнем по формуле (3).

По данным вычислений показателя резерва динамического сопряжения (РДС) между различными уровнями иерархии была составлена таблица 1.

Таблица 1.

Динамическое сопряжение (РДС) между уровнями иерархии.

Временной ряд	Ряды уровней иерархии			
	Натуральный и гармоники	Амплитуды рядов + и -	Гармоники и ряд +	Гармоники и ряд -
R-R интервалы	0,654	0,127	0,208	0,328

Из результатов представленных в таблице, мы видим, что показатель динамического сопряжения между натуральным рядом и рядом гармоник (1-й и 2-й уровни иерархии) оказался самым высоким (0,654). Этот показатель говорит о влиянии гармоник на тенденцию динамики натуральных величин. Связь между рядом положительных и рядом отрицательных амплитуд (3-й уровень иерархии) оказалась самой низкой (0,127), что возможно является результатом противоречий между симпатическими и парасимпатическими влияниями на сердечный

ритм. Связь между 2-м и 3-м уровнями иерархии оказалась более высокой для ряда отрицательных амплитуд (0,328), что говорит о большей доле участия парасимпатических влияний в регуляции тенденций ряда гармоник на 2-м уровне иерархии.

В таблице 2 приведены структурные характеристики кумулятивных тенденций различных уровней иерархии по показателю КЕ. Отрицательная величина показателя КЕ характеризует пассивную форму структуры накопительного итога, а положительная – активную форму (см. Рис.1).

Таблица 2.

Кумулятивная емкость (КЕ) на различных уровнях иерархии.

Временной ряд	Ряды уровней иерархии				
	Натуральный (1)	Гармоники (2)	Ряды амплитуд (3)		ИДП (подуровень-3)
R-R интервалы			+	–	
	– 0,02	– 0,05	0,3	– 0,04	0,60 – 0,17

Динамические структуры 1-го и 2-го уровней иерархии достаточно близки между собой (-0,02 и -0,05), эта динамика в результате проявилась высокой связью в показателе РДС (см. табл.1 **0,654**). Показатель КЕ динамического ряда положительных амплитуд 3-го уровня иерархии имеет активную форму (0,3), а отрицательных амплитуд – пассивную (-0,04). Активная форма оказалась почти в три раза больше отрицательных амплитуд (0,3 и -0,04), что объясняет роль симпатических влияний в образовании динамики дыхательных волн (см.Рис.3). Эта высокая активность положительных амплитуд

в результате привела к потере динамического сопряжения с рядом гармоник (см.табл.1 **0,208**).

Подуровень 3-го уровня характеризует динамические проявления, из которых удалена срединная тенденция гармоник в дыхательных волнах (Рис.5). При этом показатель кумулятивной емкости проиндексированного ряда динамики положительных и отрицательных амплитуд, по сравнению с 3-м уровнем - возрос (0,60 и -0,17), что подтверждает роль симпатических влияний в образовании дыхательных волн (табл.2).

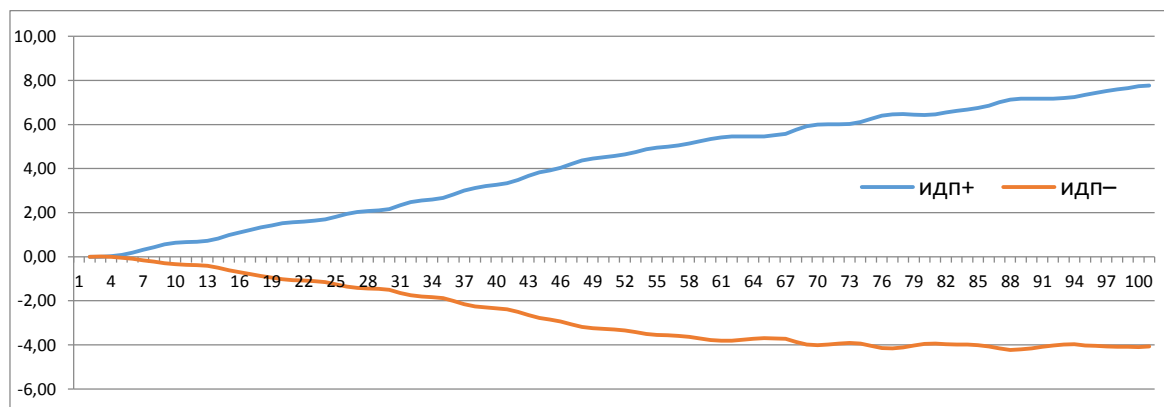


Рис.6 Динамика накопительного итога условной долевой тенденции.

Проиндексированные тенденции ряда амплитуд (ИДП) представлены на графике Рис.6. На графике мы видим плавное увеличение итогового накопления в динамике проиндексированных положительных и отрицательных амплитуд, при этом прирост положительных амплитуд значительно преобладает над приростом отрицательных амплитуд.

Выводы:

1. Временной ряд динамики R-R интервалов ЭКГ содержит уровни иерархии. Структурные характеристики тенденций динамики на каждом уровне иерархии имеет различия, которые зависят от воздействия факторов внешней и внутренней среды.

2. Показатели долевых тенденций на различных уровнях иерархии временного ряда отражают структурные изменения в динамике саморегуляции сердечного ритма.

3. В результате исследований сердечного ритма в положении лежа была установлена активная роль симпатических влияний в образовании динамики дыхательных волн, которые видны на графике кардиоинтервалограммы. Однако, сама тенденция дыхательных волн оказалась в большей зависимости от парасимпатических влияний вегетативной нервной системы.

Библиографический список

1. Баяевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. – №3. – С.108-126.
2. Байрак И.Г. Структура вариабельности сердечного ритма при анализе PP- и RR- интервалов у больных с различными формами ИБС. Автореферат дисс. к.м.н. М., 2005. – 21 с.
3. Васюкевич В. О. Аналитика триггерных функций // Автоматика и вычислительная техника. — 2009. — № 4. — С. 21-29.
4. Иерархия тенденций и колебаний. -URL: <http://gendocs.ru/v39299/?cc=9>
5. Казанская Т.Д., Фролов В.А. Правый желудочек сердца. Монография. - М.: Изд-во РУДН, 1995. -199 с.
6. Куприянова О.О., Нидеккер И.Г. Способ анализа суточной вариабельности ритма сердца. RU 2 417 741 C2, 16.07.2009.
7. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М.: Высш. Школа, 1980. — С. 38-39.
8. Лукошкова Е.В., Хаютин В.М., Бекбосынова М.С. QRS-амплитудограмма и ее частотный спектр: применение для оценки мощности колебаний частоты сердечбиений. Ж. "Кардиология", 2000 г. № 9. С.54-63.
9. Макаров Л.М. // Противоречивые аспекты анализа вариабельности ритма сердца при холтеровском мониторинговании, - Третья научно-практическая конференция. Клинические и физиологические аспекты ортостатических расстройств. М., 2001. — С. 89–93.
10. Организация как система. Под ред. С.В. Богданова,
-URL: <http://www.standard-company.ru/standard-company6.shtml>
11. Рутткay-Недецьки И. Проблемы электрокардиологической оценки влияния вегетативной нервной системы на сердце. Вестник аритмологии. 2001 № 22 С.56-60.
12. Теория информации в медицине. Республиканский межведомственный сборник научных работ. Отв. ред. Бондарин В.А.. Минск, «Беларусь», 1974. — 272 с.
13. Теория статистики: Учебник /Под ред. Проф. Р.А. Шмойловой. — М.: Финансы и статистика, 2002. С.340-349,381.
14. Фомина И.Г., Георгадзе З.О., Синицина М.Г., Гайдамакина Н.Е., Маркова З.С., Возило Н.И., Зими́на Н.В., Матвеев В.В., Нагиева А.З. Изменения сократимости правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал, 2000, №1, -URL: [Http://cardio.medi.ru/66001.htm](http://cardio.medi.ru/66001.htm)
15. Фурье Ж. -URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Преобразование_Фурье
16. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В. Спектральный анализ колебаний частоты сердцебиений: физиологические основы и осложняющие его явления // Российский физиол. Журн. Им. И.М. Сеченова — 1999. №85(7). — С. 893–909.
17. Шутов А.Б., Остапук В.И., Лобова О.Е., Полозов А.В. Исследование функций долевого цикла метаболических процессов растений с помощью алгебры логики. // Тез.Докл. 8-й Междунар. Науч.- практ.конф., «Проблемы, инновационные подходы и перспективы развития индустрии туризма» - Сочи: СГУТиКД, 2008, С.127-128.
18. Шутов А.Б., Лобова О.Е., Семенчук В.С. Метод долевого участия в исследовании тенденций динамики параметров физического развития у человека. // Вестник СГУТиКД. 2011. № 3 (17). С. 231–238.
19. Шутов А.Б. Свойства долевого участия в иерархии динамики временного ряда. // Известия Сочинского государственного университета. 2013. № 4-2(28). С.133-136.
20. Шутов А.Б., Семенчук В.С., Удовенко И.Л., Попов Л.Д., Корней К.В.
Исследование механизмов регуляции сердечного ритма у студентов при выполнении функциональных проб.
// «Приволжский научный вестник», 2013. №3 (19). С.134–139.
21. Шутов А.Б. Причины асимметрий в динамике одиннадцати летних циклов солнечной активности // Научно - Образовательное Содружество «Evolutio», Естественные науки, АСТРОНОМИЯ, 2017. № 8 С. 70 – 77.
22. Шутов А.Б., Мацканюк А.А. Метод долевого участия в определении степени влияния факторов внешней среды на динамику прироста годичных колец у пихты. // сборн. науч. трудов Междунар. Науч.- практ.конф., «Современные тенденции развития естествознания и технических наук», секция «Физико-математические науки» - Белгород: ООО АПНИ, 27 сентября 2018. — С. 31 – 40.
23. Яглом И.М. Параллельный перенос // Геометрические преобразования. М.: ГИТТЛ, 1955. Т. I. Движения и преобразования подобия. С. 19—25.
24. Fritts H.C. Tree rings and climate. L. etc.: Acad. press, 1976. 567 p.

Yavorska Tatyana

(Ukraine)

MD, PhD; an assistant of the Department of Ultrasound Diagnostics at the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine

FEATURES OF COMPLIANCE IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASES

Яворська Т. П.

(Україна)

к.мед.н., асистент кафедри ультразвукової діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України

ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛАЄНСУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Treatment adherence is an important component of the successful treatment in patients with chronic progressive pathology.

Materials and methods. At Kharkiv Regional Clinical Hospital - Emergency and Emergency Medicine Center during 2016-2018, observed 383 patients with cerebrovascular pathology (CVP) on different stage of diseases. The compliance assessed by using the questionnaire "Compliance level".

Results. In the continuum of patients "risk group - clinical manifestations - after a stroke" indicates an increase in emotional compliance, a tendency to reduce social and behavioral compliance with the dissociation of patients on subgroups with high and low levels of its intensity, depending on the person's response to the disease and ways coping the stress.

Conclusions. Correction of adherence is an important component of psychological help for patients with cerebrovascular pathology for the prevention of complications and disease management, the formation of a health-centered approach.

Прихильність до лікування є важливою складовою успішності лікування у пацієнтів з хронічною прогресуючою патологією.

Матеріали та методи дослідження. На базі Харківської обласної клінічної лікарні – центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф протягом 2016 – 2018 років було обстежено 383 пацієнти з цереброваскулярною патологією на різних етапах розвитку захворювання. Дослідження комплаєнсу проводилося за допомогою опитувальника «Рівень комплаєнтності».

Результати. У континуумі пацієнтів «група ризику – клінічні прояви – після інсульту» відзначається посилення емоційної комплаєнтності, схильність до зниження соціальної та поведінкової комплаєнтності з дисоціацією хворих на підгрупи з високими та низькими рівнями прояву в залежності від особистісної реакції на захворювання та способи подолання стресу.

Висновки. Корекція порушень прихильності до лікування є важливою складовою заходів медико-психологічної допомоги для пацієнтів з цереброваскулярною патологією для профілактики розвитку ускладнень та менеджменту хвороби та формування здоров'яцентрованого підходу.

Key words: compliance, cerebrovascular pathology, psychological help.

Ключові слова: комплаєнс, цереброваскулярна патологія, медико-психологічна допомога.

Актуальність. Цереброваскулярна патологія (ЦВП) становить значну медичну проблему в наслідок її негативного впливу на фізичний, психологічний та соціальний стан пацієнтів. Вкрай негативними наслідками захворювання виступають необоротні порушення рухової, чутливої сфери, розлади мови як наслідок мозкового інсульту, що значно погіршує якість життя пацієнтів та членів їх родин [1 – 3]. ЦВП негативно відображається також на психологічному та психосоціальному функціонуванні хворих, що проявляється у вигляді когнітивної дисфункції, післяінсультній депресії, станах психологічної дезадаптації, зниженні працездатності, а отже соціальної активності та звуження кола міжособистісних контактів [4, 5].

Враховуючи факт того, що ЦВП переважно розвивається на фоні передіснуючих соматичних захворювань, та існують чинники ризику її виникнення та обтяження перебігу, вплив на які дозволяє контролювати хворобу та запобігати ускладненням, питання прихильності до терапії та профілактики набувають вагомого значення.

Відомо, що комплаєнс у лікувальному процесі відіграє важливу роль у ефективності терапії. Відкрита комунікація з лікарем, довіра, дотримання лікарських призначень та рекомендацій, власна активність у підтриманні здоров'я – важливі складові видужання чи менеджменту захворювання [6-8].

Прихильність до лікування залежить від ряду особистісних, поведінкових особливостей пацієнта, внутрішньої картини хвороби, характеру нозології, прогнозу [9-11].

У медичній та психологічній практиці застосовують різні терміни, щоб описати поведінку пацієнтів протягом перебігу хвороби та її лікування – compliance, adherence, comprehensive disease management, concordance, persistence, зміст яких варіюється від простого виконання лікарських призначень до активної участі у збереженні та відновленні власного здоров'я, що і є основою здоров'язберігаючого підходу.

Вивчення особливостей комплаєнтності у пацієнтів з цереброваскулярною патологією має важливе практичне значення для впровадження заходів профілактики розвитку та ускладнень захворювання, а також розробки заходів медико-психологічної допомоги на основі здоров'яцентрованого підходу.

Мета – вивчити особливості комплаєнсу у пацієнтів з цереброваскулярною патологією на різних етапах її перебігу як важливої мішені для медико-психологічної допомоги у структурі здоров'яцентрованого підходу в лікувальному процесі.

Матеріали та методи. Дослідження проводилося протягом 2016-2018 рр. на базі центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф Харківської обласної клінічної лікарні. Основну групу (ОГ) становили 383 пацієнти з цереброваскулярною патологією на різних етапах її розвитку, рис. 1:

– група 1 (Г1, n=122) – пацієнти з серцево-судинною патологією з перебігом від 1 до 3 років та

наявністю факторів кардіоваскулярного ризику підтверджених клініко-лабораторним методом шляхом визначення ліпідного профілю;

– група 2 (Г2, n=134) – хворі з клінічно розгорнутою симптоматикою ЦВП у вигляді транзиторних ішемічних атак в анамнезі (ТІА) з тривалістю 6-24 міс.;

– група 3 (Г3, n=127) – пацієнтів після перенесеного ішемічного інсульту (МІ) у терміні від 3 міс. до 18 міс.

До групи порівняння (ГП) увійшли 47 осіб, які були умовно здоровими – без ризику чи клінічних проявів ЦВП.

Вік обстежених становив від 37 до 68 років. Серед обстежуваних переважали чоловіки – 58,5%, жінки склали 41,5%. Пацієнти з гіпертонічною хворобою становили – 59,8% та з ішемічною хворобою серця – 40,2%.

Критеріями виключення виступали наявність в анамнезі психічних та поведінкових розладів, тяжкої супутньої соматичної патології (стани декомпенсації), виражених соматичних захворювань (окрім серцево-судинної та ЦВП), перебіг яких може вплинути на психічний стан пацієнтів.

Поділ пацієнтів саме на такі групи, на нашу думку, дозволить простежити вплив поведінкових, особистісних, психосоціальних факторів на розвиток та перебіг ЦВП.

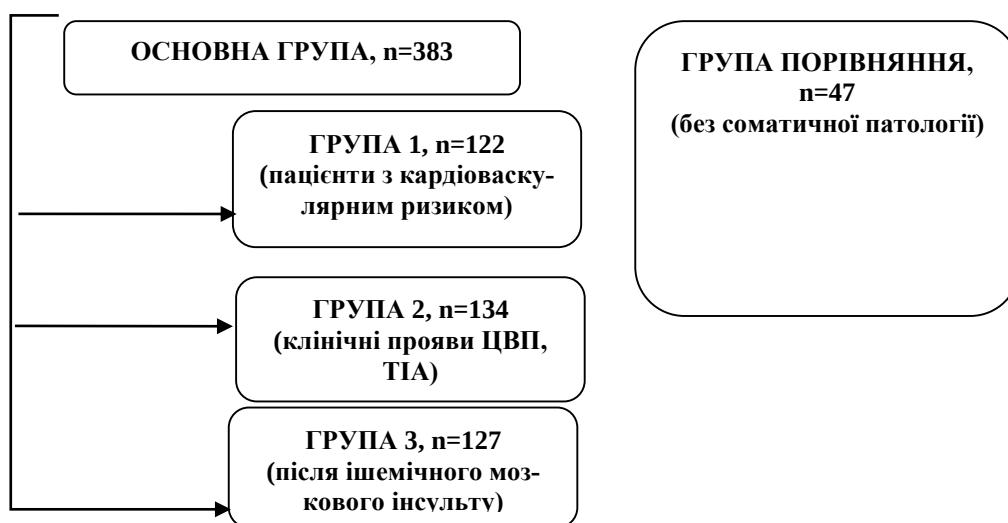


Рис. 1. Досліджувані групи

Дослідження комплаєнсу проводилося за допомогою опитувальника «Рівень комплаєнтності» (Р.В. Кади́ров, О.Б. Асрі́ян, С.А. Ковальчук, 2014), призначеного для пацієнтів, які мають хронічні захворювання, що потребують періодичного спостереження та тривалого лікування, а також перевірки рівня комплаєнтності у здорових осіб [12].

Опитувальник має 4 шкали:

1) Соціальна комплаєнтність – прагнення відповісти призначенням лікаря, що обумовлено орієнтацією на соціальне схвалення.

2) Емоційна комплаєнтність – схильність до дотримання лікарських рекомендацій, що викликана підвищеною чутливістю та емоційною вразливістю.

3) Поведінкова комплаєнтність – прагнення до точного дотримання лікарських рекомендацій спрямоване на подолання захворювання, та її наслідків, що сприймаються як перешкоди.

4) Загальна комплаєнтність формується на поєднанні соціальної, емоційної та поведінкової складових.

Кожна зі шкал градується за рівнем вираженості на низький, середній та високий рівень прояву комплаєнтності.

Статистична обробка проводилася з використанням MS Excel v.8.0.3.

Результати та їх обговорення. Поєднання соціальної, емоційної та поведінкової складових комплаєнсу формувало загальний стиль поведінки під час захворювання та лікування, табл. 1.

Високий рівень загальної комплаєнтності виявлено у 42,6% опитуваних з ГП, 37,7% у Г1, 30,6% у Г2 та 31,5% у Г3, середній – відповідно у 38,3%,

37,7%, 42,5% та 44,9% осіб, та низький – 19,1%, 24,6, 26,9% та 23,6%, що свідчило про зміни прихильності до терапії у пацієнтів на різних етапах розвитку ЦВП. Зниження загальної комплаєнтності, незважаючи на появу клінічно розгорнутої симптоматики та настання негативних ускладнень захворювання, можна пояснити впливом психологічних захисних реакцій у відповідь на хворобу та її лікування, в основі яких лежить зменшення психічного напруження шляхом знецінення, дистанціювання від психотравмуючого об'єкту.

Таблиця 1

Загальна структура комплаєнсу, %				
Рівень	ГП, n=47	Г1, n=122	Г2, n=134	Г3, n=127
Низький	19,1±3,9	24,6±4,3	26,9±4,4	23,6±4,2
Середній	38,3±4,9	37,7±4,8	42,5±4,9	44,9±5,0
Високий	42,6±4,9	37,7±4,8	30,6±4,6	31,5±4,6

Аналіз за окремими складовими комплаєнсу – соціальною, емоційною та поведінковою, дозволив більш глибоко зрозуміти особливості психологічної реакції та поведінки пацієнтів з ЦВП на різних етапах розвитку захворювання.

У ГП та Г1 спостерігався середньо-високий рівень соціальної комплаєнтності, що свідчило про потребу формувати довірливі стосунки з лікарем, дотримуватися рекомендацій, виконувати призначення, обговорювати сумніви чи занепокоєння стосовно терапії безпосередньо з фахівцем, проте, були можливими і відхилення від призначеного лікування, викликані невизначеністю особистої позиції та впливом ряду психологічних факторів на реакцію і поведінку під час захворювання, табл. 2.

Серед пацієнтів з Г2 та Г3 виявлено середньо-низький рівень соціальної комплаєнтності, який характеризувався переважанням невизначеної соціальної позиції з приводу лікувальної взаємодії, су-

проводжувався сумнівами щодо правильності призначеного лікування на основі сприйняття ставлення лікаря до хворого як негативного (неуважного, байдужого), орієнтування на власну думку та іноді відкритою конфронтацією у питаннях лікування, небажанням формувати довгострокові конструктивні взаємовідносини з медичними працівниками, табл. 2. Важливо відмітити, що у даних групах хворих визначалася тенденція до дисоціації психологічної реакції у процесі лікування, а саме, зменшення кількості осіб з середнім рівнем соціальної комплаєнтності, та відповідно їх збільшення у підгрупах з високою та найбільше низькою вираженістю. Даний клініко-психологічний феномен можна пояснити через актуалізацію психологічних механізмів захисту у відповідь на стресову ситуацію, якою була хвороба. Уникнення соціальних контактів (розмов, зіткнення з психотравмуючою інформацією в процесі візитів до фахівців) або навпаки їх пошук були способами подолання стресу.

Таблиця 2

Структура соціальної складової комплаєнсу, %				
Рівень	ГП, n=47	Г1, n=122	Г2, n=134	Г3, n=127
Низький	23,4±4,2	22,1±4,2	32,8±4,7	30,7±4,6
Середній	42,6±4,9	50,0±5,0	41,8±4,9	38,6±4,9
Високий	34,0±4,7	27,9±4,5	25,4±4,4	30,7±4,6

У опитуваних з ГП, тобто здорових осіб, виявлено середньо-високий рівень емоційної комплаєнтності, що проявлялося тривожними переживаннями під час хвороби, сумнівами у можливості її успішноговилікування, проте одночасно усвідомлення загрози мотивувало на прихильність до терапії і все цілому сприяло заходам щодо одужання, табл. 3.

У групах пацієнтів на різних етапах розвитку ЦВП спостерігалася зростання ролі емоційної комплаєнтності у континуумі «група ризику – хворі з клінічними проявами – після мозкового інсульту», табл. 3. Виділено 2 клініко-психологічні варіанти прояву емоційної комплаєнтності у ОГ:

1) гіперемоційний, який характеризувався вираженими психоемоційними проявами, а саме, частими змінами настрою, тривожністю, пов'язаними з захворюванням страхами, дратівливістю, катастрофізацією хвороби, песимізмом щодо можливостей її лікування, перекладанням відповідальності за результат виключно на лікаря, та

2) емоційно-гіпнозогностичний, що виражався переважно логічним способом подолання хвороби, схильністю недооцінювати тяжкість захворювання та його наслідки, і відповідно невиконанням лікарських призначень та рекомендацій на цій основі, що погіршувало ефективність терапії.

Структура емоційної складової комплаєнсу, %

Рівень	ГП, n=47	Г1, n=122	Г2, n=134	Г3, n=127
Низький	14,9±3,6	19,7±4,0	28,4±4,5	23,6±4,2
Середній	46,8±5,0	38,5±4,9	29,1±4,5	28,3±4,5
Високий	38,3±4,9	41,8±4,9	42,5±4,9	48,0±5,0

У ГП та Г1 виявлено середньо-високий рівень поведінкової комплаєнтності, що свідчило про схильність дотримуватися лікарських рекомендацій, спрямованих на подолання хвороби, цілеспрямованість у виконанні призначень, готовність у будь-який спосіб справитися із захворюванням з допомогою лікаря, табл. 4.

У пацієнтів з Г2 та Г3 простежувалася дисоціація поведінкової комплаєнтності зі зростанням кількості осіб з високою – активно-усвідомлений варіант, та низькою вираженістю складової прихильності до лікування – пасивно-гіпнозогностичний

варіант, табл. 4. Тобто у процесі перебігу ЦВП формувалася певний поведінковий патерн подолання стресової ситуації у вигляді дієвої або бездіяльної позиції у лікувальному процесі. Низький рівень поведінкової комплаєнтності характеризувався непослідовністю у виконанні лікарських приписів, неорганізованістю прийому медикаментів та режиму терапії, імпульсивністю реакцій, значним впливом емоційного стану на прийняття рішень у лікуванні, орієнтацією на задоволення ситуаційних бажань всупереч терапевтичним цілям, зниженою значимістю хвороби.

Таблиця 4

Структура поведінкової складової комплаєнсу, %

Рівень	ГП, n=47	Г1, n=122	Г2, n=134	Г3, n=127
Низький	17,0±3,8	24,6±4,3	32,1±4,7	39,4±4,9
Середній	53,2±5,0	44,3±5,0	34,3±4,7	37,8±4,8
Високий	29,8±4,6	31,1±4,6	33,6±4,7	22,8±4,2

Висновки. Загальний рівень комплаєнтності та її соціальної, емоційної та поведінкової складової мають відмінності на різних етапах перебігу ЦВП.

Зниження загальної комплаєнтності у хворих з ЦВП відбувається в наслідок активізації психологічних захисних механізмів у відповідь на хворобу та її лікування, дія яких спрямована на подолання психічного напруження шляхом зменшення значимості чи віддалення від стресуючого об'єкту.

У континуумі пацієнтів «група ризику – клінічні прояви – після інсульту» відзначається посилення емоційної комплаєнтності, схильність до зниження соціальної та поведінкової комплаєнтності з дисоціацією хворих на підгрупи з високими та низькими рівнями прояву в залежності від особистісної реакції на захворювання та способи подолання стресу.

Корекція порушень прихильності до лікування є важливою складовою заходів медико-психологічної допомоги для пацієнтів з ЦВП як у сенсі профілактики розвитку ускладнень та менеджменту хвороби, так і формування активної позиції до збереження та відновлення власного здоров'я як основи здоров'яцентрованого підходу.

Література

1. Мищенко Т. С. Епидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине // Український вісник психоневрології. 2017. Том 25, випуск 1 (90). С. 22 – 24.
2. Бабак О.Я., Дроздова В. І., Бабець А. А., Степанова Л. Г., Омельницька Л. В. Хвороби системи кровообігу в Україні як одна з характеристик суспільного здоров'я // Український терапевтичний журнал. 2017. № 1. С. 4-11.
3. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / [V. L. Feigin,

M. H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi et al.] // Lancet. 2014. Vol. 383, N 9913. P. 245—254.

4. Стрес і хвороби системи кровообігу: посібник / за ред.: В. М. Коваленко, В. М. Корнацького. Київ: Колосішин В. Ю., 2015. 352 с.

5. Іпатов А.В., Дроздова І. В., Ханюкова І. Я., Мацуга О. М. Інвалідність унаслідок хвороб системи кровообігу (первинна, прихована, прогнозована) // Український терапевтичний журнал. 2013. № 2. С. 47-53.

6. Hamood H., Hamood R., Green M.S., Al-mog R. Determinants of adherence to evidence-based therapy after acute myocardial Infarction // Eur J Prev Cardiol. 2016. Vol. 23(9). P. 975-85.

7. Du L., Cheng Z., Zhang Y., Li Y., Mei D. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: A meta-analysis // Eur J Prev Cardiol. 2017. Vol. 24(9). P. 962-970.

8. Hussain S., Jamal S.Z., Qadir F. Medication Adherence In Post Myocardial Infarction Patients // J Ayub Med Coll Abbottabad. 2018. Vol. 30(4). P. 552-557.

9. Пилевина, Ю.В. Психосоматические особенности и комплаентность у пациентов хронической сердечной недостаточностью [Текст]: автореферат дисс. ... к-та мед. наук / Ю.В. Пилевина – СПб: СПбГУ, 2012.

10. Соколова, Е.Т. Перспективы системной модели комплаенса // Клиническая психология в здравоохранении и образовании. 2011 № 2. С. 4-7.

11. Тхостов, А.Ш. Проблема формирования приверженности лечению при хронических заболеваниях // Клиническая психология в здравоохранении и образовании. 2011. № 2. С. 2-3.

12. Кадыров, Р.В., Асриян О. Б., Ковальчук С. А. Опросник «Уровень комплаентности»: монография. Владивосток : Мор. гос. ун-т, 2014. 74 с.

#5 (45), 2019 część 6
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)

#5 (45), 2019 part 6
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>