

**МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ****MEDICAL PERSPECTIVES****2016 Том XXI № 2****Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія****Міністерства охорони здоров'я України»****Виходить 4 рази на рік****Заснований у 1996 році****Адреса редакції**

**49044, м. Дніпропетровськ  
вул. Дзержинського, 9  
редакція журналу  
"Медичні перспективи"  
ДЗ «Дніпропетровська  
медична академія Міністерства  
охорони здоров'я України»**

**Телефон/факс****(056) 370-96-38****Телефон****(0562) 31-22-78****E-mail****[medpers@dma.dp.ua](mailto:medpers@dma.dp.ua)****[www.medpers.dsma.dp.ua](http://www.medpers.dsma.dp.ua)****Засновник**

**ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»**

**Реєстраційне свідоцтво**

**серія КВ №1721 від 24.10.1995 р.  
Періодичність – 4 рази на рік**

**Видається згідно з постановою вченої ради  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»  
(протокол № 4 від 28.04.2016 р.)**

**Наказом МОН України № 261 від 06.03.2015 р.  
журнал "Медичні перспективи" включено до  
переліку видань, в яких можуть публікуватися  
основні результати дисертаційних робіт**

**Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних базах та каталогах:**

**РИНЦ, ВИНІТИ, Index Copernicus,  
Ulrich's Periodicals Directory, OAJ,  
ResearchBib, InfoBase Index, EBSCO, DOAJ,  
OCLC WorldCat, MJL, DRJI, OpenDOAR,  
CiteFactor Academic Scientific Journals, EZB,  
CyberLeninka, NLM, BASE, Google Scholar**

**Підписано до друку 31.05.2016 р.****Формат 60x84/8. Друк офсетний.****Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 9,0.****Зам. № 99. Тираж 500 примірників.****РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ****Головний редактор****Г.В. ДЗЯК****Науковий редактор****Т.О. ПЕРЦЕВА**

**Е.М. Білецька** (відповідальний редактор),  
**О.О. Гудар'ян, К.Д. Дука, В.М. Лехан**  
(куратор розділу "Профілактична медицина"),  
**О.Є. Лоскутов, О.Г. Родинський**  
(куратор розділу «Теоретична медицина»),  
**Л.В. Усенко** (куратор розділу  
"Клінічна медицина")

**Склад редакційної ради**

**В.В. Абрамов** (Дніпропетровськ), **К.М. Амосова**  
(Київ), **І.М. Бондаренко** (Дніпропетровськ),  
**О.З. Бразалук** (Дніпропетровськ), **Л.А. Дзяк**  
(Дніпропетровськ), **В.М. Коваленко** (Київ),  
**Г.М. Кременчуцький** (Дніпропетровськ),  
**В.Й. Мамчур** (Дніпропетровськ), **Е.Л. Насонов**  
(Москва), **Радд Полік** (Великобританія),  
**В.О. Потапов** (Дніпропетровськ), **А.М. Сердюк**  
(Київ), **Ю.М. Степанов** (Дніпропетровськ),  
**В.П. Стусь** (Дніпропетровськ),  
**І.М. Трахтенберг** (Київ), **Ю.І. Фещенко** (Київ),  
**Тоні Хью Меррі** (Великобританія),  
**М.Г. Шандала** (Москва),  
**Л.Р. Шостакович-Корецька** (Дніпропетровськ),  
**Х.-В. Шпрингорум** (Німеччина),  
**К. Штайнбрюк** (Німеччина),  
**Л.М. Юр'єва** (Дніпропетровськ)

**Літературні редактори** **М.Ю. Сидора,**  
**І.М. Клименко**

**Комп'ютерний дизайн та оригінал-макет****Л.М. Григорчук****Макетування та друкування****виконано ВТК "Редактор" та "Друкар" ДЗ "ДМА"**

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2016 Том XXI № 2

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік

Заснований у 1996 році

## ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

## THEORETICAL MEDICINE

- Родинський О.Г., Кондратьєва О.Ю., Демченко О.М.** 4 **Rodynskiy A.G., O. Kondratieva O.J. Demchenko O.M.**  
Роль тиреоїдних гормонів у регуляції жирнокислотного спектру ліпідів мозку: онтогенетичний аспект  
The role of thyroid hormones in regulating of fatty acid spectrum of brain lipids: ontogenetic aspect
- Гарець В.І., Шаторна В.Ф., Бельська Ю.О.** 9 **Harets V.I., Shatorna V.F., Belska Iu.O.**  
Морфологія ембріональної печінки під впливом цитратів срібла та золота на тлі свинцевої інтоксикації  
Morphology of embryonic liver under the influence of silver and gold citrates on a background of lead intoxication
- Федоренко Ю.В.** 13 **Fedorenko Yu.V.**  
Біохімічні показники й адаптація у білих шурів з активним і пасивним типом поведінки за умов іммобілізаційного стресу  
Biochemical parameters and adaptation of white rats with active and passive type of behavior under immobilization stress
- Шпортун О.М.** 19 **Shportun O.N.**  
Міжпівкульна асиметрія мозку як психофізіологічна основа індивідуально-типологічних особливостей формування почуття гумору  
Hemispheric asymmetry of the brain as a psycho-physiological basis of individual and typological features of the formation of a sense of humour

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

## CLINICAL MEDICINE

- Амосова К.М., Руденко Ю.В.** 31 **Amosova K.M. Rudenko Iu.V.**  
Гендерні та вікові особливості контролю офісного і домашнього артеріального тиску в хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією в реальній клінічній практиці  
Gender and age-related features in office and home blood pressure control in patients with uncomplicated hypertension in real clinical practice
- Потабашній В.А.** 39 **Potabashniy V.A.**  
Новий підхід до визначення геометрії лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності у хворих на АГ та ІХС у поєднанні з ХОЗЛ  
Novel approach for identification of left ventricle geometry in patients with chronic heart failure, AH and IHD in combination with COPD
- Кротова В.Ю.** 47 **Krotova V.Yu.**  
Фактори серцево-судинного ризику і когнітивні розлади у пацієнтів з контрольованою артеріальною гіпертензією  
Factors of cardiovascular risk and cognitive dysfunction in patients with controlled hypertension
- Чумаченко Н.В.** 52 **Chumachenko N.V.**  
Можливості покращення ефективності лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця та метаболічним синдромом після черешкірного коронарного втручання з приводу гострого коронарного синдрому без стійкої елевації сегмента ST  
Improvement of the efficiency of treatment in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome without ST-segment elevation
- Кондратьєв В.О., Різник А.В.** 57 **Kondratiev V.A., Reznik A.V.**  
Порушення серцевої гемодинаміки в період нападу бронхіальної астми в дітей  
Disorders of cardiac hemodynamic in attack period of bronchial asthma in children
- Бесєдін О.М., Карпенко Л.І.** 62 **Besedin A.M., Karpenko L.I.**  
Цитологічна характеристика ранового процесу у хворих на цукровий діабет на фоні проведення VAC-терапії  
Cytological characterization of wound healing in diabetic patients on the background of the VAC-therapy
- Пославська О.В.** 69 **Poslayskaya O.V.**  
Особливості експресії онкопротеїну p16<sup>INK4a</sup> в плоскоклітинних раках орофарингеальної ділянки  
Features of expression of oncoprotein p16<sup>INK4a</sup> in squamous cell carcinomas of the oropharynx
- Прохач А.В.** 74 **Prokhach A.V.**  
Вплив гематологічних ускладнень на ефективність системної терапії раку молочної залози  
The influence of the hematological complications on the efficiency of the systemic therapy of breast cancer
- Хворостенко М.І., Бондаренко І.М., Баранніков К.В., Хворостенко Ю.М., Прохач А.В.** 77 **Khvorostenko M.I., Bondarenko I.N., Barannikov K.V., Khvorostenko Y.M., Phokhach A.V.**  
Доцільність променевої терапії та ад'ювантної поліхіміотерапії при хірургічному лікуванні раку шлунка  
Expediency of radiation therapy and adjuvant polychemotherapy in surgical treatment of cancer
- Бондаренко І.Н., Эльхаж М.Х., Чебанов К.О., Прохач А.В., Бондаренко Ю.Н.** 81 **Bondarenko I.N., Elhadj Mohammad H., Chebanov K.O., Phokhach A.V., Bondarenko Y.N.**  
Роль молекулярних підтипів опухолі в формуванні персоналізованих підходів к лечению рака молочной железы  
The role of tumor molecular subtypes in formation of personalized approach to the treatment of the breast cancer

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2016 Том XXI № 2

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік  
Заснований у 1996 році

**Степанський Д.О., Кременчуцький Г.М., Кошова І.П.**  
Доклінічне вивчення властивостей аутосимбіонтів  
людини A. Viridans

87 **Stepanskyi D.O., Kremenchutskyi G.M., Koshova I.P.**  
Preclinical study of the properties of human autotymbionts  
A. Viridans

**Самойленко В.А.** Результати клінічної апробації  
фотодинамічної терапії в комплексному лікуванні  
гінгівіту, який ускладнює ортодонтичне лікування із  
застосуванням брекет-систем

94 **Samoylenko V.A.** The results of clinical testing of  
photodynamic therapy in the complex treatment of  
gingivitis, complicating orthodontic treatment with bracket  
systems

## ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

## PREVENTIVE MEDICINE

**Belitskaya E.N., Antonova E.V.** Hygienic assessment of  
biotic and abiotic metals intake in the children's organism in  
the conditions of technogenically contaminated territories

99 **Белецкая Э.Н., Антонова Е.В.** Гигиеническая оценка  
комплексного поступления биотических и  
абиотических металлов в организм детей в условиях  
техногенно загрязненных территорий

**Крушельницький О.Д., Огороднійчук І.В.,  
Іванько О.М.** Ландшафтні зміни навколишнього  
середовища внаслідок воєнних дій та їх епідемічні ризики

103 **Krushelnitsky A.D., Ogorodniychuk I.V., Ivanko O.M.**  
Landscape changes in the environment due to military  
actions and their epidemic risks

**Ставніченко П.В., Антоненко А.М., Коршун М.М.,  
Бардов В.Г.** Токсиколого-гігієнічна регламентація та  
оцінка небезпечності нового фунгіциду-цифлуфенаміду

106 **Stavnichenko P.V., Antonenko A.M., Korshun M.M.,  
Bardov V.G.** Toxicological and hygienic regulation and  
assessment of danger of the new fungicide-cyflufenamid

**Назарчук О.А., Осадчук Н.І., Палій Д.В.** Сучасні  
аспекти антибіотикочутливості провідних збудників  
інфекційних ускладнень

111 **Nazarchuk O.A., Osadchuk N.I., Palij D.V.** Modern  
aspects of antibiotic sensitivity of prominent pathogens of  
infectious complications

**Григоренко Л.В., Зайцев В.В., Кондратьєв А.Ю.**  
Сольовий склад питної води з централізованих джерел  
водопостачання у деяких сільських таксонах  
Дніпропетровської області

117 **Hryhorenko L.V., Zaitsev V.V., Kondratiev A.Yu.** Salt  
composition of potable water from centralized sources of  
water supply in the rural tacsons of Dnepropetrovsk region

**Кондратиук М.В., Благая А.В.** Гігієнічна оцінка  
безпеки виробничих умов праці в технологічному  
циклі застосування комбінованого фунгіциду-  
протруйника на основі тебуконазолу і металаксулу-М на  
зернових колосових культурах

121 **Kondratiuk N.V., Bлагаia A.V.** Hygienic estimation of  
working conditions safety in technologic cycle of  
application of combined fungicide-protectant, based on  
tebuconazole and metalaxyl-M on cereal crops

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

## SOCIAL MEDICINE

**Вежновець Т.А., Парій В.Д.** Особливості розвитку  
синдрому емоційного вигорання у медичних працівників з  
різними типами трудової мотивації

127 **Vezhnovets T.A., Pariy V.D.** Features of burnout  
syndrome development in healthcare workers with different  
types of work motivation

**Гребняк Н.П., Щудро С.А.** Закономерности  
формирования социально значимых функций у учащихся

133 **Hrebniak N.P., Shchudro S.A.** Regularities of socially  
significant functions formation in pupils

## СТОРІНКИ ІСТОРІЇ

## PAGES OF HISTORY

**Трофімов М.В., Баранник С.І., Мунтян С.О.,  
Кришень В.П.** Професор Вінцент Цезаревич Томашевич  
– засновник кафедри загальної хірургії  
(до 140-річчя від дня народження)

141 **Trofimov M.V., Barannyk S.I., Muntian S.O.,  
Kryshen V.P.** Professor Vincent Tsessarevych Tomashevch  
– the founder of general surgery department  
(to his 140-th birthday)

УДК 616.44:577.17:612.82:577.115.3:575.16

**О.Г. Родинський,  
О.Ю. Кондратьєва,  
О.М. Демченко**

## **РОЛЬ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У РЕГУЛЯЦІЇ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРУ ЛІПІДІВ МОЗКУ: ОНТОГЕНЕТИЧНИЙ АСПЕКТ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: nphys@dsma.dp.ua

**Ключові слова:** гіпотиреоз, неокортекс, гіпокамп, поліненасичені жирні кислоти, онтогенез  
**Key words:** hypothyroidism, neocortex, hippocampus, polyunsaturated fatty acids, ontogenesis

**Реферат.** Роль тиреоїдних гормонів в регуляції жирнокислотного спектра ліпидів мозга: онтогенетичний аспект. Родинський А.Г., Кондратьєва Е.Ю., Демченко Е.М. В експериментах на крысах трьох вікових груп досліджувалась роль ТГ в регуляції жирнокислотного спектра ліпидів кори та гіпокампа. Було встановлено, що на фоні пониженого тиреоїдного статусу суттєво змінювалось вміст поліненасичених фракцій вільних жирних кислот в залежності від віку тварин. Зокрема, у ювенільних крыс гіпотиреоз супроводжувався зменшенням в неокортексі майже в два рази кількості пентакоданової кислоти, знижувалась в'язкість ліпидів. У старих крыс зниження рівня пентакоданової кислоти в неокортексі (на 38%) доповнялось і значущим (на 77%) зменшенням лінолевої і ліноленової кислот. В відмінність від двох вікових груп дефіцит тиреоїдних гормонів у молодих тварин викликав накопичення вільних поліненасичених жирних кислот ( $C_{18:2,3}$ ) в корі великих півкуль на 74%, що, можливо, пов'язано з зменшенням даної фракції в жирнокислотному спектрі ліпидів і збільшенням в'язкостних властивостей мембран. Дані перебудови можуть бути пов'язані з модуляцією синаптичної передачі окремих медіаторних систем мозку.

**Abstract.** The role of thyroid hormones in regulating of fatty acid spectrum of brain lipids: ontogenetic aspect. Rodynskiy A.G., Kondratieva E.Ju. Demchenko E.M. In experiments on rats of three age groups the role of thyroid hormones in the regulation of fatty acid spectrum of cortical and hippocampus lipids was studied. It was found that on the background of decreased thyroid status content of polyunsaturated fractions of free fatty acids, significantly changed depending on the age of the animals. In particular, in juvenile rats hypothyroidism was accompanied by a decrease almost twice the number of pentacodan acid decreased lipids viscosity in neurocortex. In old rats reduce of pentacodan acid in the cortex (38%) was supplemented by significant (77%) decrease in linoleic and linolenic acids. Unlike the two age groups deficiency of thyroid hormones in young animals caused accumulation of free polyunsaturated fatty acids ( $C_{18:2,3}$ ) in the cerebral cortex by 74%, which may be associated with a decrease of this fraction in fatty acid spectrum of lipids and increase of viscosity properties of the membranes. These restructuring may be associated with modulation of synaptic transmission of specific neurotransmitter systems in the brain.

Одним з важливих сучасних аспектів на сьогодні є вивчення багатосторонніх взаємозв'язків між нервовою та ендокринною системами у формуванні психічного статусу, емоцій, пам'яті та поведінки [7]. Особливу, виняткову роль у становленні та розвитку ЦНС відіграють тиреоїдні гормони (ТГ) [1,2]. Підвищуючи рівень обмінних процесів, посилюючи енергетичний обмін, пресорний катехоламіновий ефект ТГ активізують функціональну активність ЦНС, інтелектуальну працездатність людини і здатність до навчання [5]. Окрім прямого впливу на ЦНС, ці гормони активно модулюють діяльність нейротрансмітерних систем мозку, які формують швидкі виконавчі реакції й емоційну активність організму, що становлять основу поведінки та

пам'яті. Широко відомі клінічні симптоми порушення тиреоїдного статусу, які супроводжують розвиток нейропсихічних розладів, таких як підвищення нервозності, дратівливості і збудливості, тривожність, депресія, дефіцит уваги й пам'яті, психотична поведінка, тремор, ступор та ін. [7]. Усе це вказує на значні порушення інтегративної діяльності мозку, які є наслідком взаємодії молекулярних, біохімічних, нейрохімічних механізмів функціонування ЦНС [2, 7].

Раніше було зроблено припущення про те, що гормони, взаємодіючи з нейромедіаторами, створюють на рівні ЦНС єдину координуючу нейрогуморальну систему організму, що контролює інтегративну діяльність головного мозку. Можливо тому призначення однієї

замісної гормонотерапії є недостатнім та не усуває психічний симптомокомплекс захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), особливо щодо когнітивної функції [9, 10].

Численними дослідженнями показано, що свій вплив на діяльність ЦНС ТГ реалізують завдяки як прямій безпосередній дії на метаболізм мозку, так і шляхом модуляції активності його нейромедіаторних систем, особливо моноамінергічного компонента, за допомогою змін синтезу та турноверу медіатора, складу амінокислот мозку, чутливості й кількості рецепторів. У свою чергу, зв'язування нейротрансмітера з мембранними рецепторами може регулюватися складом ліпідної компоненти мембрани, зокрема рівнем ненасичених жирних кислот (НЖК), які визначають її в'язкість і проникність. При цьому з'ясована участь ТГ у підвищенні ступеня ненасиченості ліпідів мозку [8, 10]. У свою чергу модифікація фосфоліпідного матрикса нейрональної мембрани може бути однією з складових частин механізму виникнення тривожно-депресивних станів, когнітивних порушень, які на сьогодні розглядаються як мембранні патології. Можливо, що один із шляхів модифікації інтегративної реакції ЦНС при тиреоїдному дисбалансі буде визначатися перебудовами жирнокислотного складу ліпідної фракції клітинних мембран окремих структур головного мозку [8].

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Експерименти проводили на білих безпородних щурах лінії Wistar трьох вікових груп: I – ювенільні (5-6 тижнів), II – молоді (5-6 місяців), III – старі (20-24 місяці). Дослідження проводились відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин (Конвенція Ради Європи, 1986 р., Закон України від 21.02.2006 р., № 3447 – IV).

Гіпотиреоїдний стан створювали введенням з їжею мерказолілу в дозі 10 мг/кг впродовж двох тижнів. Вірогідність створених моделей підтверджували визначенням у кінці експерименту концентрацій тироксину (Т4) та тиреотропного гормону (ТТГ) в плазмі крові піддослідних щурів та оцінкою клінічного статусу тварин: маса тіла, ЧСС, рухливість, збудливість, емоційність [1,4].

З метою визначення рівня вільних жирних кислот (ВЖК) у ліпідах мозку тварин декапітували, брали мозок на холоді (0-2°C) та виділяли кору великих півкуль і гіпокамп. Екстракцію ліпідів проводили за методом Фолча. Тканини мозку гомогенізували в 3,5 мл суміші хлороформ-метанол у пропорції 1:2. Метильовання ВЖК проводили за допомогою 5% розчину

диметилсульфата в метанолі. ВЖК розчиняли в 1 мл хлороформу й виявляли методом газохроматографічного аналізу на хроматографі „Chrom 5” (Чехія). Умови газорідної хроматографії: скляна колонка 1 м×3 мм, нерухома фаза 5% SP-2100 на хроматон N-Super (0,16 – 0,20 мм); газ носій – азот (осч), розходування – 60 мл/хв. Температура випаровувача – 230°C; температура полум'яно-іонізаційного детектора – 250°C; запрограмований режим температури – від 150°C до 270°C зі швидкістю 5°/хв. Якісний аналіз метилових ефірів жирних кислот проводили по часу утримування стандартів. Кількісну оцінку спектра жирних кислот ліпідів проводили за методом нормування площин і визначали у відсотках [1,4].

Результати досліджень оброблені за допомогою параметричних методів статистики з використанням t-критерію Стьюдента для малих вибірок. Зміни показників вважали вірогідними при  $p < 0,05$  [3].

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Вивчення вікового аспекту ролі ТГ в організації спонтанної поведінкової активності щурів, що було проведено нами раніше, виявило далеко не «класичне» уявлення про збуджуючий вплив цих гормонів на відтворення вроджених рухливо-дослідницьких інстинктів. Навпаки, спостерігалось гальмування окремих компонентів поведінкової діяльності у «відкритому полі», ступінь якого визначався тиреоїдним статусом та віком тварин. Найбільш виражений поведінковий дефіцит, що є абсолютно логічним, спостерігався за умов гіпотиреозу. У наймолодших за віком щурів гальмівний ефект був найсуттєвішим, що практично можна трактувати як депресивноподібний стан: різке зменшення рухливо-дослідницької ланки поведінки та збільшення тривожного ґрунтіну. У молодих щурів гіпотиреоїдний стан позначився на обмеженні емоційності. У старих тварин дефіцит поведінки проявлявся зниженням рухливої і емоційної активності при збереженні дослідницької діяльності.

Дослідження харчової пошукової активності у 8-променевому лабіринті, яке є класичним адаптивним надбанням ЦНС за умов зменшеного харчового раціону при гіпотиреозі, виявило також однотипну реакцію – погіршення просторової пам'яті. Зменшення кількості виконаних їжодобувних рефлексів становило в ювенільних 28%, у старих 37%, у молодих 21%. Тобто дефіцит ТГ зменшує адаптивні можливості організму з якісним та кількісним

перерозподілом відповідно до онтогенетичних особливостей розвитку ЦНС.

Розмірковуючи про можливі механізми таких змін системної інтегративної діяльності мозку, слід зазначити, що, ймовірно, нейротропна дія ТГ була пов'язана з модуляцією нейромедіаторних дифузних систем мозку, особливо щодо моноамінергічних та, зокрема, серотонінергічної. Відомо, що ТГ викликають підвищення ненасичених ЖК у складі ліпідів мозку, м'язів, що може модифікувати в'язкісні властивості мембран та, як наслідок, модулювати рецепторну функцію нейрогліального комплексу.

Дослідження концентрації ВЖК, що складають невелику, але найбільш обмінювану фракцію ліпідів мозку, виявили суттєві зміни жирнокислотного спектру відповідно до вікових особливостей ЦНС. У ювенільних тварин гіпотиреоїдний стан супроводжувався значним зменшенням вмісту пентакоданової кислоти в

неокортексі на 43% (табл. 1). Ця сполука, яка, по-перше, займає найбільшу частку (до 30%) серед всього спектру ВЖК, та, по-друге, як доголандцогова, суттєво впливатиме на структуру ліпідів та, значною мірою, визначатиме їх в'язкісні властивості. Зменшення частки вільної С<sub>25</sub> може відбуватися при посиленому її використанні в синтезі фосfolіпідів *de novo* або зниженому виведенні цієї ЖК зі складу ліпідів. Як підвищений літогенез, так і знижений ліполіз пов'язаний зі збільшенням частки С<sub>25</sub> у структурі ліпідів мембран. Така перебудова жирнокислотного спектру мембранних ліпідів зміщує в'язкісний гомеостаз у бік зменшення жорсткості мембран. У гіпокампі відмічалось накопичення загальних ліпідів, що, очевидно, пов'язане із загальною неспецифічною реакцією формування адаптаційних перебудов, що не набули специфічного характеру.

Таблиця 1

**Вміст (%) вільних жирних кислот у корі великих півкуль щурів різного віку за умов гіпотиреозу (M±m)**

Вільні жирні кислоти	Ювенільні		Молоді		Старі	
	контроль (n=6)	гіпотиреоз (n=6)	контроль (n=6)	гіпотиреоз (n=6)	контроль n=6)	гіпотиреоз (n=6)
Пальмітинова (C <sub>16:0</sub> )	19,25±2,15	75,82±2,95	11,51±1,22	8,61±0,97*	12,87±0,82	19,87±1,32***
Лінолева і ліноленова (C <sub>18:2,3</sub> )	0,43±0,07	0,46±0,10	1,68±0,11	2,93±0,51	1,22±0,24	0,28±0,10**
Пентакоданова (C <sub>25:0</sub> )	30,72±4,59	16,45±3,21*	56,6±4,40	59,91±5,16	39,56±5,40	24,64±2,19*

Примітки: \* достовірність різниць відносно контролю при p<0,05, \*\* при p<0,01, \*\*\* при p<0,001.

На відміну від попередньої вікової групи, у молодих та старих щурів гіпотиреоїдний стан суттєвіше відобразився на рівні окремих ВЖК. Але при цьому прослідковується однонаправленість характеру модифікації жирнокислотного спектру ліпідів – перерозподіл ненасиченої фракції ВЖК. Зокрема, в неокортексі молодих щурів майже вдвічі зросла частка лінолевої і ліноленової кислот, що викликало загальне сумарне підвищення ненасиченої фракції спектру ВЖК (табл. 1).

Окрім того, таку направленість поглиблює процес зменшення насичених ЖК С<sub>16:0</sub> і С<sub>21:0</sub> на 25% і 30% (p<0,05). Тобто, на відміну від ювенільних щурят, у молодих тварин зростання «ненасиченості» ВЖК пов'язано зі зменшенням частки поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у складі ліпідів кори (або за рахунок зменшення

використання в ліпідогенезі, або збільшення їх вибіркового виведення, наприклад при активації фосfolіпази А<sub>2</sub>). У свою чергу, зменшення ненасиченості фосfolіпідів призводить до зростання в'язкості мембран (табл. 2).

У гіпокампі молодих щурів також відзначалися значні перебудови жирнокислотного спектру ВЖК, але вони не стосувалися вмісту ПНЖК. При цьому характер змін піддавався одній закономірності – зменшенню вмісту С<sub>16:0</sub>, С<sub>18:0</sub>, С<sub>18:1</sub>, С<sub>21:0</sub> та загальних ліпідів у межах 37% – 57%. Можливо, в гіпокампі розвивалася загальна відповідь на гіпотиреоїдний стан. Відомо, що гіпотиреоз відзначається загальним зниженням клітинного метаболізму з перевагою гальмування катаболічних процесів. А отже, і можливість перебудов клітинних мембран обмежується, що ослаблює й адаптаційні процеси.

**Вміст (%) вільних жирних кислот у гіпокампі щурів  
різного віку за умов гіпотиреозу (M±m)**

Вільні жирні кислоти	Молоді		Старі	
	контроль (n=6)	гіпотиреоз (n=6)	контроль (n=6)	гіпотиреоз (n=6)
Пальмітинова (C <sub>16:0</sub> )	7,59±0,63	4,82±0,61*	11,95±0,80	9,28±0,73*
Олеїнова (C <sub>18:1</sub> )	6,84±0,95*	3,73±0,81*	12,56±0,44	8,96±0,75**
Стеаринова (C <sub>18:0</sub> )	6,74±1,00	2,89±0,77*	9,31±0,76	7,09±0,53*
Лінолева і ліноленова (C <sub>18:2,3</sub> )	4,96±0,68	4,65±0,41	0,33±0,07	1,32±0,33**
Генейкозанова (C <sub>21:0</sub> )	5,76±0,86	2,75±0,80	7,72±1,30	5,64±1,03
Пентакоданова (C <sub>25:0</sub> )	45,43±5,01	48,35±2,02	38,98±1,18	43,53±1,15*
Загальні ліпіди	7,65±0,23	5,2±0,12***	13,74±1,37	13,56±1,04

П р и м і т к и : \* достовірність різниць відносно контролю при  $p < 0,05$ ; \*\* при  $p < 0,01$ , \*\*\* при  $p < 0,001$ .

Аналізуючи зміни ВЖК у структурах мозку старих щурів, можна відмітити зміни відносно структури мозку – зростання вмісту ненасичених сполук у гіпокампі та зменшення його в корі великих півкуль. Зокрема, в неокортексі спостерігалось суттєве зниження частки вільних ПНЖК C<sub>18:2,3</sub> на 77%, а також насиченої C<sub>25:0</sub> на 37,7% ( $p < 0,05$ ). Як вказувалось вище, пентакоданова кислота є довголанцюговою, тож у складі ліпідів вона має властивості зменшувати їх в'язкість, тобто як і ненасичені ЖК. Окрім зменшення ненасиченої фракції, підвищувалась частка насичених ЖК – C<sub>16:0</sub> на 54,4%, C<sub>18:0</sub> на 62%. Практично, в корі великих півкуль відбувався перерозподіл жирнокислотного спектру ВЖК, направлений на зменшення «ненасиченості». Зменшення частки цього спектру ВЖК можливе при інтенсифікації процесу зв'язування їх при вибіркового ацилюванні ліпідів або активуванні ПОЛ. У раніше проведених дослідженнях стану проантиоксидативного балансу кори посилення системи прооксидації не відмічалось. Тому, більш ймовірно, що у старих щурів дефіцит ТГ супроводжувався естерифікацією вільних ПНЖК

та C<sub>25:0</sub>, наслідком чого може бути зменшення в'язкісних властивостей мембранних ліпідів.

У гіпокампі зміни були майже дзеркальним відображенням: частка C<sub>18:2,3</sub> підвищувалась майже в 3 рази, C<sub>25:0</sub> на 12%, а вміст насичених C<sub>16:0</sub> та C<sub>18:0</sub>, навпаки, зменшувався на 22% і 24%. Зростання частки вільних ЖК «ненасиченої» фракції можливе при зменшенні їх використання в синтезі ліпідів або при збільшенні їх виведення зі складу ліпідів.

### ВИСНОВКИ

1. Дефіцит ТГ викликає перерозподіл жирнокислотного складу спектру ВЖК з обов'язковим акцентом на регуляції вмісту ненасиченої фракції жирних кислот.

2. У ювенільних та старих щурів гіпотиреоїдний стан супроводжувався зменшенням, майже вдвічі у молодих за віком тварин, вмісту довголанцюгової пентакоданової жирної кислоти в неокортексі, що знижує в'язкість ліпідів.

3. У молодих щурів дефіцит ТГ викликав накопичення вільних ПНЖК у неокортексі на 74%.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Демченко О.М. Когнітивна активність щурів за умов дисфункції щитоподібної залози / О.М. Демченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 2, Т. 3 (109). – С. 127 – 132.  
2. Изменение активности оксидантно-антиоксидантных систем при гипотиреозе / С.Е. Золотухин, А.В. Махнева, Н.Н. Шпаченко [и др.] // Укр. морфол. альманах. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 114-116.

3. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов / В.А. Кокунин // Укр. биохим. журнал. – 1975. – Т. 47, № 6. – С. 776-791.

4. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / М.И. Прохорова – Ленинград: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 250 с.

5. Саатов Т.С. Біологічні ефекти гормонів щитоподібної залози / Т.С. Саатов, А.А. Абдувалієв // Укр. біохім. журнал. – 2013. – №1. – С. 690 – 698.

6. Тучак О.І. Стан пероксидно-оксидативних процесів в організмі при експериментальному гіпотиреозі та при корекції "Йодидом-100" / О.І. Тучак, І.В. Ємельяненко // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2007. – Т. 40, № 4. – С. 7 – 9.

7. Чутко Л.С. Паническое расстройство. Клинические особенности и подходы к лечению / Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина // Терапевт. архив. – 2014. – № 8. – С. 133-137.

8. An outlook on organization of lipids in membranes: Searching for a realistic connection with the organization of biological membranes / L.A. Bagatolli, J.H. Ipsen, A.C. Simonsen [et al.] // Prog. Lipid Res. – 2012. – Vol. 49. – P. 378-389.

9. Serum resectin and high sensitive CRP levels in patients with subclinical hypothyroidism before and after L-thyroxin therapy / D.Y. Aksoy, N. Cinar, A. Harmanci [et al.] // J. Med. Sci. Monit. -2013.-Vol. 19, N 22.-P. 210-2015.

10. Tata J.R. Looking for the mechanism of action of thyroid hormone / J.R. Tata // J. Thyreoid Res. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 730630, 12 p.

## REFERENCES

1. Demchenko OM. [Cognitive activity of rats under thyroid dysfunction]. Visnyk problem biologii' i medycyny. 2014;2(109):127-32. Ukrainian.

2. Zolotuhyn SE, Mahneva AV Shpachenko NN, et al. [Changing activity of oxidant-antioxidant systems in hypothyroidism]. Ukraïns'kiy morfologichniy al'manakh. 2011;9(3):114-6. Russian.

3. Kokunyn VA. [Statistical data processing with a small number of trials] Ukrai'ns'kyj biohimichnyj zhurnal. 1975;47(6):776-91. Russian.

4. Prokhorova MI. [Methods of biochemical research (lipid exchange and power machinery)]. Izd-vo Leningrad. 1982;250. Russian.

5. Saatov TS, Abduvaliyev AA. [Biological effects of thyroid hormones]. Ukrai'ns'kyj biohimichnyj zhurnal. 2013;1:690-8. Ukrainian.

6. Tuchak AI, Emelianenko IV. [State of peroxide-oxidative processes in the body in experimental hypothy-

roidism and the correction of "iodide-100"]. Eksperimental'na ta klinichna fiziologija i biohimija. 2007;40(4):7-9. Ukrainian.

7. Rumors LS, Surushkyna SY. [Panicheskoe rasstroystvo. Klinicheskie osobennosti i podkhodi k lecheniyu]. Terapevticheskiy arkhiv. 2014;8:133-7. Russian.

8. Bagatolli LA, Ipsen JH, Simonsen AC, et al. An outlook on organization of lipids in membranes: Searching for a realistic connection with the organization of biological membranes. Prog. Lipid Res. 2012;49:378-89.

9. Aksoy D.Y., Cinar N., Harmanci A, et al. Serum resectin and high sensitive CRP levels in patients with subclinical hypothyroidism before and after L-thyroxin therapy. J. Med. Sci. Monit. 2013;19(22):210-15.

10. Tata JR. Looking for the mechanism of action of thyroid hormone. Journal of Thyreoid Research. 2011;2:12.

Стаття надійшла до редакції  
29.02.2016





**В.І. Гарець,  
В.Ф. Шаторна,  
Ю.О. Бельська**

## **МОРФОЛОГІЯ ЕМБРІОНАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ПІД ВПЛИВОМ ЦИТРАТІВ СРІБЛА ТА ЗОЛОТА НА ТЛІ СВИНЦЕВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра медичної біології, фармакогнозії та ботаніки  
(зав. – д. біол. н., проф. В.Ф. Шаторна)  
вул. Севастопольська, 19, Дніпропетровськ, 49027 Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Medical Biology, Botany and Pharmacognosy  
Sevastopols'ka str., 19, Dnipropetrovsk, 49027, Ukraine  
e-mail: garetsvira@gmail.com*

**Ключові слова:** ембріональна печінка, ацетат свинцю, цитрат срібла, цитрат золота  
**Key words:** embryonic liver, lead acetate, silver citrate, gold citrate

**Реферат.** Морфологія ембріональної печінки под впливом цитратів срібра и золота на фоне свинцевої інтоксикації. Гарець В.І., Шаторна В.Ф., Бельская Ю.О. В експерименте на крысах изучали морфологическое состояние эмбриональной печени под влиянием цитратов серебра и золота на фоне свинцовой интоксикации. Выявлено, что значения гепатофетального индекса в группах Pb+Ag и Pb+Au имели достоверные отличия в сравнении с группой свинцовой интоксикации, однако достоверно не отличались от контрольных показателей и составляли  $0,086 \pm 0,001$  и  $0,083 \pm 0,001$  соответственно. Величина относительной площади кровеносных сосудов в группах Pb+Ag и Pb+Au составляла  $13,08 \pm 0,53\%$  и  $16,83 \pm 0,53\%$  соответственно, что также не имело достоверной разницы по сравнению с контрольной группой, однако отличалось от величины показателей группы свинцовой интоксикации. Под влиянием цитрата серебра на фоне свинцовой интоксикации значение относительной площади гемопоэтических клеток составляло  $52,5 \pm 0,95\%$ , что свидетельствует о модифицирующем действии серебра на процессы гемопоэза в эмбриональной печени. Таким образом, введение цитратов серебра и золота предупреждает негативное влияние свинца на морфометрические показатели эмбриональной печени, относительную площадь кровеносных сосудов и гемопоэтических клеток. Полученные в ходе эксперимента данные свидетельствуют о протекторном действии серебра и золота при свинцовой интоксикации в период гепатогенеза.

**Abstract.** Morphology of embryonic liver under the influence of silver and gold citrates on a background of lead intoxication. Harets V.I., Shatorna V.F., Belska Ju.O. Morphological state of embryonic liver under the influence of silver and gold citrates on a background of lead intoxication was studied. We found that values of the hepatofetal index in the groups Pb+Ag and Pb+Au had significant differences as compared to the group exposed to lead intoxication, but did not differ significantly from the control group and made up  $0,086 \pm 0,001$  and  $0,083 \pm 0,001$ , respectively. Value of the relative area of blood vessels in groups Pb+Ag and Pb+Au was  $13.08 \pm 0.53\%$  and  $16.83 \pm 0.53\%$ , respectively, which had no significant difference as compared to control group, but differed from the value of lead intoxication group. Under the influence of silver citrate on a background of lead intoxication the relative area of hematopoietic cells was  $52,5 \pm 0,95\%$ ; this indicates to modification action of silver on haematopoiesis. Thus, injection of silver and gold citrates prevents negative effect of lead on morphometric parameters of embryonic liver, relative area of blood vessels and hematopoietic cells. Experiment results showed protective effect of silver and gold citrates on a background of lead intoxication during hepatogenesis.

Свинець – природний токсичний елемент, який є частиною земної кори. Використання цього металу в промисловості призвело до широкомасштабного забруднення навколишнього середовища і порушень громадського здоров'я у багатьох країнах світу. Свинець характеризується політропністю дії на організм людини та призводить до виникнення багатьох метаболічних розладів [2]. Солі п्लумбуму накопичуються в кістках, викликають їх пошкодження та розвиток остеопорозу [9]. Вагітні жінки й діти

особливо чутливі до свинцевого впливу. Дія високої концентрації свинцю під час вагітності викликає викидні, мертвонародження, передчасні пологи, низьку вагу при народженні та аномалії різних органів плоду [3, 8]. Захворювання печінки, пов'язані з впливом токсичних речовин під час внутрішньоутробного розвитку, на сьогоднішній день з'являються все частіше. Відомо, що печінка виконує кровотворну функцію під час ембріогенезу. Свинець у свою чергу викликає порушення кровотворення,

дезорганізацію паренхіми й судинного компонента печінки [4, 7, 13]. На сьогоднішній день відомий ряд мікроелементів з біоантагоністичними властивостями по відношенню до свинцю. Дослідження свідчать, що цинк, вступаючи в конкурентну взаємодію зі свинцем, мінімізує його шкідливий вплив, веде до зниження показників ембріолетальності та збільшення кількості живих плодів [3, 12, 15]. Широковідомим мікроелементом, протидіючим свинцю, є селен, який зменшує свинець-індукований оксидативний стрес [16].

Срібло та золото посідають особливе місце серед усього різноманіття мікроелементів. Срібло має широкий спектр антибактеріальних і антимикотичних ефектів та чинить стимулюючий ефект на кровотворні органи [10, 11]. Золото використовується в терапії онкологічних захворювань, а також з метою діагностики та лікування ревматичних хвороб [14]. Попередні дослідження виявили модифікуючий ефект срібла та золота на тлі свинцевої інтоксикації протягом ембріонального періоду [5]. Проте органогенез печінки під сумісним впливом цитратів срібла і золота на тлі свинцевої інтоксикації вивчений недостатньо.

Тому метою нашого дослідження було виявлення модифікуючих ефектів цитратів срібла та золота на морфологічний стан печінки ембріонів щурів 16 дня пренатального розвитку на тлі свинцевої інтоксикації.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експериментальна частина роботи виконана на 24 білих статевозрілих щурах-самицях лінії Вістар вагою 180-200 г у віці 95-110 днів. Дослідження на тваринах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин (Страсбург, 1985).

В експериментальних моделях використовували розчин ацетату свинцю (виробник - ЗАТ «Науково-дослідний центр фармакотерапії», м. Санкт-Петербург, Росія) та розчини цитратів срібла та золота, отриманих за аквананотехнологією, згідно з договором про науково-технічну співпрацю між Державним закладом «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та Українським державним науково-дослідним інститутом нанобіотехнологій та ресурсозбереження від 4 березня 2012 року.

Моделювання впливу розчинів цитратів металів на організм самиці щура та на ембріогенез проводили за таким планом. Всі щури були розподілені на 4 групи: група К (контрольна) –

тварини, яким вводили дистильовану воду; група Pb – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю в концентрації 0,05 мг/кг; група Pb+Ag – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю в концентрації 0,05 мг/кг та розчин цитрату срібла в концентрації 2 мкг/кг; група Pb+Au – щури, яким вводили розчин ацетату свинцю в концентрації 0,05 мг/кг та розчин цитрату золота в концентрації 1,5 мкг/кг. Дози металів збільшено в 10 разів порівняно з рівнем їх сумарного добового надходження, що відповідає 0,05 мг/кг маси тіла для ацетату свинцю (близько 1/30000 LD<sub>50</sub>) [3].

Згідно із загальноприйнятими інструкціями проведення експериментальних робіт, розчини металів вводили самицям ентерально через зонд один раз на добу, в один і той же час, з 1-го по 15-й день вагітності. Протягом періоду введення розчинів реєстрували стан та поведінку самок, динаміку маси тіла та ректальну температуру. На 16-й день вагітності проводили оперативний забій. Щурят вилучали з матки, перевіряли на тест «живі-мертві», зважували, фотографували та фіксували у 10%-розчині нейтрального формаліну для подальшого морфометричного та гістологічного досліджень. Дослідних тварин виводили з експерименту способом передозування ефірного наркозу. Після фіксації з ембріону екстрагували печінку, зважували її та розраховували гепатофетальний індекс (ГФІ) за формулою [1]:

$$ГФІ = \frac{МП}{МЕ}$$

де МП – маса печінки, а МЕ – маса ембріону.

Гістологічні препарати фарбували гематоксиліном та еозином. Для оцінки відмінностей експериментальних груп від контрольної використовували мікроскоп Zeiss Primo Star. Фотографії гістологічних зразків виготовляли за допомогою камери Ахіосам ERc 5s. Відносну площу судин печінки та гемопоетичних клітин визначали з використанням точкового методу підрахунку [6] за допомогою програми Photoshop CS і розраховували за формулою відповідно до рекомендацій Г. Г. Автандилова [1]:

$$V_v = \frac{P_i}{P_t}$$

де  $V_v$  – відносна площа структури;

$P_i$  – кількість тест-точок, що припадає на тест-структуру;

$P_t$  – загальна кількість точок тест-системи.

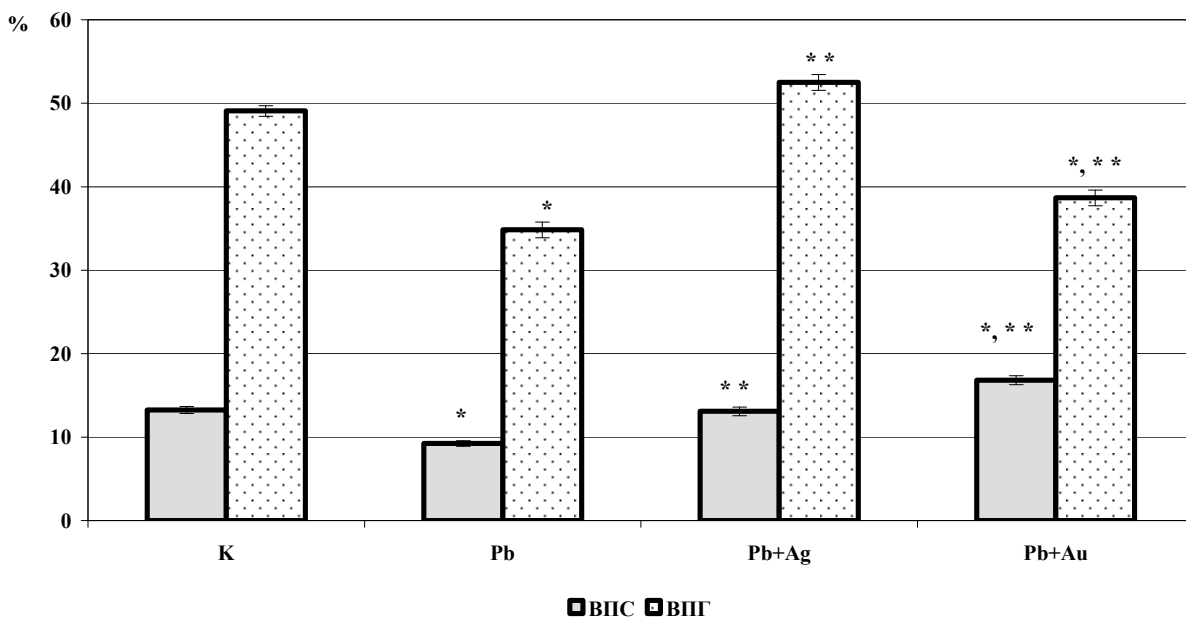
Результати підлягали статистичному аналізу з використанням програм Microsoft Excel 2010 та Atestat Program. Достовірність відмінностей виявлялася за допомогою критерія Стюдента. Відмінності між групами були значущими при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальновідомо, що у відповідь на дію свинцю в органах відбувається розростання сполучної тканини. Нами виявлено, що в групі свинцевої інтоксикації величина ГФІ становила  $0,108 \pm 0,003$ , що на 22% більше порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Маса печінки збільшувалася за рахунок розростання сполучної тканини у відповідь на вплив токсичного агенту. У групі Pb+Ag величина ГФІ практично відповідала значенням групи контрольних тварин і становила  $0,086 \pm 0,001$ , що достовірно менше на 20% порівняно з групою Pb і на 2% більше цього показника у тварин групи К. У групі Pb+Au значення ГФІ становили  $0,083 \pm 0,001$ , що достовірно менше на 23% порівняно з групою

Pb і на 2% менше цього показника у тварин групи К. Тобто при введенні цитратів срібла та золота на тлі свинцевого впливу спостерігається відновлення морфометричних показників печінки до рівня значень контрольної групи.

Відносна площа кровоносних судин (ВПС) ембріональної печінки у групі Pb становила  $9,25 \pm 0,32\%$ , що на 30,2% менше від групи К ( $p < 0,05$ ). На нашу думку, це свідчить про затримку ангиогенезу під впливом ацетату свинцю. У групі Pb+Ag величина ВПС становила  $13,08 \pm 0,53\%$ , що несуттєво менше від групи К, проте більше на 41,4% порівняно з групою Pb ( $p < 0,05$ ). У групі Pb+Au величина ВПС становила  $16,83 \pm 0,53\%$ , що більше на 27% від контрольних значень і значно більше на 82% порівняно з групою Pb ( $p < 0,05$ ). Отримані дані дають підставу припустити, що цитрати срібла та золота на тлі свинцевої інтоксикації проявляють модифікуючі властивості при ембріональному розвитку печінки (рис.).



Примітки: ВПС - відносна площа кровоносних судин, ВПГ - відносна площа гемопоетичних клітин; \* - достовірна відмінність від тварин групи К ( $p < 0,05$ ); \*\* - достовірна відмінність від тварин групи Pb ( $p < 0,05$ ).

### Відносна площа кровоносних судин та гемопоетичних клітин ембріональної печінки шурів на 16 день розвитку

В ембріональний період розвитку шурів печінка бере на себе функцію кровотворення, яка досягає максимуму на 15-16 день пренатального онтогенезу. Тому основним компонентом паренхіми печінки на 16 день є гемопоетичні клітини. Під впливом ацетату свинцю відносна площа гемопоетичних клітин (ВПГ) становила

$34,83 \pm 0,95\%$ , що на 29% менше порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать про затримку процесів гемопоезу у відповідь на вплив сполук свинцю. У групі Pb+Ag значення ВПГ становили  $52,5 \pm 0,95\%$ , що на 7% більше порівняно з контрольною групою і достовірно більше на 51% порівняно з групою

свинцевої інтоксикації. У групі Pb+Au величина ВПГ становила  $38,67 \pm 0,95\%$ , що на 21% менше порівняно з групою К ( $p < 0,05$ ), проте на 11% більше від значень групи Pb (рис.).

## ВИСНОВКИ

1. Цитрати срібла та золота на тлі свинцевої інтоксикації в період гепатогенезу мають моди-

фікуючу дію, про що свідчить відновлення морфометричних та ангиогенетичних показників до рівня контрольних значень.

2. Введення цитрату срібла в умовах свинцевої інтоксикації запобігає затримці процесів гемопоезу в ембріональній печінці.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. – Москва, 1990. – 384 с.

2. Белецкая Э.Н. Гигиенические аспекты остеотропности свинца как фактора риска кальцийдефицитной патологии у человека (обзор литературы) / Э.Н. Белецкая, Н.М. Онул, О.В. Безуб // Медицинские перспективы. – 2014. – Т. XIX, № 2. – С. 130-138.

3. Біопротекторна дія цинку в макро- і наноаквахелатній формі на ембріогенез шурів за умов свинцевої інтоксикації / Е.М. Білецька, І.С. Чекман, Н.М. Онул [та ін.] // Медичні перспективи. – 2013. – Т. XVIII, № 2. – С. 114-119.

4. Довгаль Г.В. Морфологічні зміни в розвитку печінки шурів при впливі ацетату свинцю та за умов корекції в пренатальному періоді / Г.В. Довгаль // Укр. морфол. альманах. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 42-44.

5. Експериментальне дослідження модифікуючого впливу наноаквахелату цитрату золота на ембріотоксичність ацетату свинцю у шурів / В.Ф. Шаторна, В.І. Гарець, Е.М. Білецька [та ін.] // Медичні перспективи. – 2014. – Т. XIX, № 2. – С. 12-17.

6. Потоцька О.Ю., Горбунов А.О., Твердохліб І.В., [та ін.] Спосіб вимірювання мікроскопічних структур. UA Патент UA51942; 2010.

7. Романенко О.А. Імуногістохімічне дослідження печінки шурів в пізньому пренатальному періоді під впливом ацетату свинцю та за умов корекції / О.А. Романенко, Г.В. Довгаль, М.А. Довгаль // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 3. – С. 158-161.

8. Скальный А.В. Биоэлементы и показатели эмбриональной смертности лабораторных крыс / А.В. Скальный, С.В. Залавина, С.В. Ефимов // Вестник Оренбург. гос. ун-та. – 2006. – №2. – С. 78-81.

9. Campbell J.R. The association between blood lead levels and osteoporosis among adults—Results from the Third National Health and Nutrition Examination

Survey (NHANES III) / J.R. Campbell, P. Auinger // Environmental Health Perspectives. – 2007. – Vol. 115, N 7. – P. 1018-1022.

10. Colloidal silver fabrication using the spark discharge system and its antimicrobial effect on Staphylococcus aureus / D.C. Tien, K.H. Tseng, C.Yu. Liao, T.T. Tsung // Medical Engineering & Physics. – 2008. – Vol. 30, N 8. – P. 948-952.

11. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium Escherichia coli / S. Pal, Y.K. Tak, J.M. Song [et al.] // Applied Environmental Microbiology. – 2007. – Vol. 73, N 6. – P. 1712-1720.

12. El-Mehi A.E. Effect of Lead Acetate on the Thyroid Gland of Adult Male Albino Rats and the Possible Protective Role of Zinc Supplementation: A Biochemical, Histological and Morphometric Study / A. E. El-Mehi, S. A. Amin // J. Amer. Science. – 2012. – Vol. 8, N 7. – P. 61-71.

13. Hepatotoxic effects of lead acetate in rats: histopathological and cytotoxic studies / Z. Haouas, A. Sallem, I. Zidi, H. Hichri [et al.] // J. Cytology Histology. – 2014. – Vol. 5, N 5. – P. 1-6.

14. Laser-induced explosion of gold nanoparticles: potential role for nanophotothermolysis of cancer / R.R. Letfullin, C. Joenathan, T.F. George, V.P. Zharov // Nanomedicine. – 2006. – Vol. 1, N 4. – P. 473-480.

15. Pattnaik N. Comparison of World Trade Center dust with zinc acetate and lead oxide combinations to determine damage to human lung cells / N. Pattnaik, A.M. DiLorenzo // J. Toxicology and Environmental Health Sciences. – 2013. – Vol. 5, N 4. – P. 60-65.

16. Protective Effects of Selenium and Alpha-Tocopherol against Lead-Induced Hepatic and Renal Toxicity in Oreochromis Niloticus / S.A. Elgaml, R. Khalil, E.A. Hashish, A. El-Murr // J. Aquaculture Research & Development. – 2015. – N 6.

## REFERENCES

1. Avtandilov GG. [Medical morphometry]. 1990;384. Russian.

2. Beletskaya EN. [Hygienic aspects of lead osteotrophic as a risk factor for calcium-deficient pathology in humans (review)]. Medical perspectives. 2014;19(2):130-8. Russian.

3. Beletskaya EM, Chekman IS, Onul NM, Kaplunenko VG, Stus VP. [Bioprotective effect of zinc in macro- and nanoaquachelate form on embryonal

development of rats in conditions of lead intoxication]. Medical perspectives. 2013;18(2):114-9. Ukrainian.

4. Dovgal' HV. [Morphological changes of rat liver under the influence of lead acetate and in case of correction in the prenatal period]. Ukrainian morphological Almanac. 2014;1:42-44. Ukrainian.

5. Shatorna VF, Harets VI, Beletskaya EM, Onul NM, Nefodova OO, Ostrovs'ka SS, Stepanov SV, Dihno. [Experimental study of modifying influence of

nanoaquachelate gold citrate on embryotoxicity of lead acetate in rats]. Medical perspectives. 2014;19(2):12-17. Ukrainian.

6. Potots'ka OYu, Horbunov AO, Tverdokhlib IV, Murashnikina DH, Khripkov IS, Silkina YuV. [Method for measurement of microscopic structures]. UA Patent UA51942; 2010. Ukrainian.

7. Romanenko OA, Dovgal HV, Dovgal MA. [Immunohistochemical study of rat liver in the late prenatal period under the influence of lead acetate and the conditions of correction]. Bulletin problems of biology and medicine. 2012;3:158-61. Ukrainian.

8. Skalnyiy AV, Zalavina SV. [Bioelements and indicators of embryonic mortality of laboratory rats]. Gazette of OSU. 2006;2:78-81. Russian.

9. Campbell JR, Auinger P. The association between blood lead levels and osteoporosis among adults – Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Environmental Health Perspectives. 2007;115(7):1018-22.

10. Tien DC, Tseng KH, Liao CYu and Tsung TT. Colloidal silver fabrication using the spark discharge system and its antimicrobial effect on Staphylococcus aureus. Medical engineering & physics 2008;8(30):948-52.

11. Pal S, Tak YK, Song JM. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the

nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium Escherichia coli. Applied and environmental microbiology 2007;6(73):1712-20.

12. El-Mehi AE, Amin SA. Effect of Lead Acetate on the Thyroid Gland of Adult Male Albino Rats and the Possible Protective Role of Zinc Supplementation: A Biochemical, Histological and Morphometric Study. Journal of American Science 2012;8(7):61-71.

13. Haouas Z, Sallem A, Zidi I, Hichri H, Mzali I and Mehdi M. Hepatotoxic effects of lead acetate in rats: histopathological and cytotoxic studies. J Cytol Histol 2014;5(5):1-6.

14. Letfullin RR, Joenathan C, George TF, and Zharov VP. Laser-induced explosion of gold nanoparticles: potential role for nanophotothermolysis of cancer. Nanomedicine. 2006;1(4):473-80.

15. Pattnaik N, DiLorenzo AM. Comparison of World Trade Center dust with zinc acetate and lead oxide combinations to determine damage to human lung cells. Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences. 2013;5(4):60-65.

16. Elgaml SA, Khalil R, Hashish EA and El-Murr A. Protective Effects of Selenium and Alpha-Tocopherol against Lead-Induced Hepatic and Renal Toxicity in Oreochromis Niloticus. Journal of Aquaculture Research & Development. 2015;6:1.

Стаття надійшла до редакції  
09.03.2016



УДК 612.176:616-089.22:159.9.019.4:576.32/.36:612.017-092.9

**Ю.В. Федоренко**

## **БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ Й АДАПТАЦІЯ У БЛИХ ЩУРІВ З АКТИВНИМ І ПАСИВНИМ ТИПОМ ПОВЕДІНКИ ЗА УМОВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ**

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького  
кафедра нормальної фізіології*

*(в.о. зав. – к. мед. н., доц. О.Г. Мусаковець)*

*вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна*

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

*Department of physiology*

*Pekarska str., 52, Lviv, 79010, Ukraine*

*e-mail: lnmu.fedorenkov.i@gmail.com*

**Ключові слова:** *імобілізаційний стрес, активний і пасивний тип поведінки, біохімічні показники, адаптаційні процеси*

**Key words:** *immobilization stress, active and passive type of behavior, biochemical parameters, adaptive processes*

**Реферат. Биохимические показатели и адаптация у белых крыс с активным и пассивным типом поведения в условиях иммобилизационного стресса. Федоренко Ю.В.** Целью исследований было проследить динамику изменений отдельных биохимических показателей и развитие адаптации у белых крыс с активным и пассивным типом поведения при воздействии иммобилизационного стресса. Опыты проведены на белых крысах, предварительно разделенных на группы активных и пассивных на основе показателей активности в тесте «открытое поле». Моделирование иммобилизационного стресса осуществлялось путем помещения животных в пластиковые пеналы на 6 часов ежедневно в течение 30 суток. Установлено, что иммобилизация вызвала изменения углеводного, липидного, кальциевого обмена, активности лужной фосфатазы, аланин- и аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови в обеих опытных группах. Однако интенсивность, направленность, развитие во времени биохимических параметров зависит от типа поведения животных. На 3-и и 5-е сутки опыта на иммобилизацию в большей степени отреагировали активные животные изменением концентрации глюкозы и кальция в крови, на 10-е и 30-е сутки опыта наблюдались изменения со стороны всех исследуемых параметров. Животные с активным типом поведения оказались более чувствительными к иммобилизационному стрессу, однако интенсивность метаболических процессов оказалась выше, чем у животных с пассивным типом поведения. Об этом свидетельствуют высший уровень концентрации глюкозы и более низкий уровень общего холестерина и триглицеридов, а также более активные процессы кальциевого обмена у активных животных по сравнению с пассивными. Таким образом, динамика изменений исследуемых нами биохимических показателей и протекание адаптационного процесса в условиях иммобилизационного стресса зависит от индивидуально-типологических особенностей поведения животных. Это указывает на необходимость дифференцированного подхода к коррекции адаптационных нарушений вследствие действия иммобилизационного стресса на организм с разной типологией поведения.

**Abstract. Biochemical parameters and adaptation of white rats with active and passive type of behavior under immobilization stress. Fedorenko Yu.V.** The aim was to study dynamics of changes of certain biochemical indices and the development of adaptation in white rats with active and passive type of behavior under the influence of immobilization stress. Experiments were conducted on white rats, previously divided into groups of active and passive ones, on the basis of indicators of activity in the test “open field”. Modeling of immobilization stress was carried out by placing the animals in plastic boxes for 6 hours daily within 30 days. It was found that the immobilization caused changes of carbohydrate, lipid, calcium metabolism, activity of alkaline phosphatase, alanine- and aspartataminotransferase in blood serum of both experimental groups. However, the intensity, direction of the biochemical parameters, development in time depends on the type of animal behavior. To a greater degree active animals reacted to immobilization by changing of concentration of glucose and calcium in the blood on the 3rd and 5th day of the experiment, changes of all investigated parameters were observed on the 10th and 30th day of the experiment. Animals with active type of behavior appeared to be more susceptible to stress mobilization, but the intensity of their metabolic processes was higher than in animals with a passive type of behavior. This is testified by the highest level of blood glucose and lower levels of total cholesterol and triglycerides, as well as more active processes of calcium metabolism in the active animals than passive ones. Thus, dynamics of changes of biochemical parameters and the proceeding of the adaptation process in the conditions of immobilization stress depends on individually-typological features of animal behavior. This indicates to the necessity of differentiated approach to correction of adaptation disorders due to the action of immobilization stress on the organism with different typology of behavior.

Одним із значущих факторів виникнення різноманітних захворювань у дитячого та дорослого населення є малорухомий спосіб життя, відсутність достатнього фізичного навантаження, що є необхідним для оптимального функціонування всіх без винятку фізіологічних систем організму. Гіподинамія є чинником ризику розвитку передусім серцево-судинних захворювань, захворювань опорно-рухового апарату, нервової системи тощо, зниження розумової та фізичної працездатності, а також зниження адаптативних можливостей організму до дії хімічних, фізичних, біохімічних, психоемоційних факторів. Останнім часом активно досліджується вплив іммобілізаційного стресу чи обмеження рухової

активності на фізіологічні процеси в організмі людини і тварин. Відомо, що іммобілізаційний стрес супроводжується змінами морфофункціонального, біохімічного характеру, впливає на вуглеводний, білковий, ліпідний обмін, процеси перекисного окиснення ліпідів, органів систем крові, генетичний апарат, порушує біоритми, функції лімбічної системи, пошкоджує клітини гонад тощо [4, 5, 6, 13, 14, 15]. Головним регулятором систем організму та його відповіді на дію різноманітних чинників є ЦНС. Від типу ЦНС залежить хімічний склад крові, показники основного обміну, газообміну, терморегуляції, реакцій серцево-судинної системи тощо, морфофункціональні особливості ЦНС зумовлюють

індивідуалізацію гомеостазу, вегетативних реакцій, адаптації організму [9, 11]. Тип ЦНС зумовлює рівень рухової активності індивідуума. Проводилися експериментальні дослідження впливу гіпоксії, загального охолодження організму, депресивних станів на поведінкові реакції білих щурів залежно від їхньої типологічної особливості поведінки [2, 7, 8]. Метою наших досліджень було простежити динаміку окремих біохімічних показників і процес адаптації у білих щурів з активним і пасивним типом поведінки за умов іммобілізаційного стресу.

#### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні дослідження проведено на нелінійних білих щурах-самцях масою тіла 180-200 г. Тварини були розподілені на 2 групи: 1 - з високим (активний тип поведінки) і 2 - з низьким (пасивний тип поведінки) рівнем спонтанної активності, яку визначали в тесті «відкрите поле». Реєстрували показники горизонтальної рухової активності, латентний період, грумінг. За основу активного і пасивного рівня спонтанної активності брали показник горизонтальної активності за умов його реєстрації упродовж 5 хвилин. До «активних» відносили тварин, які перетинали більше ніж 50 квадратів, до «пасивних» – які перетинали менше 30 квадратів. Інші показники тесту «відкрите поле» корелювали з горизонтальною руховою активністю в кожній групі з високим і низьким рівнем спонтанної активності. Надалі в кожній з цих груп сформували контрольну і дослідну групу тварин. Моделювання іммобілізаційного стресу в дослідних групах з активним і пасивним типом поведінки проводили шляхом утримання білих щурів у пластикових індивідуальних пеналах щоденно по 6 годин (з 11<sup>00</sup> до 17<sup>00</sup>) упродовж 30 діб. Решту часу доби тварини утримувались у звичайних умовах віварію на стаціонарному раціоні з вільним доступом до води. На 3, 5, 10 і 30-у добу дослідів у сироватці крові щурів визначали колориметричним методом концентрацію загального кальцію, глюкози (глюкозооксидантний метод), загального холестерину (ферментативний метод), тригліцеридів (ензиматичний метод), активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) і аланінамінотрансферази (АлАТ) (метод Райтмана-Френкеля) та лужної фосфатази. Для цього використовували сертифіковані набори реактивів «Філісіт-Діагностика». Отримані результати опрацьовували методом найменших квадратів з визначенням ступеня вірогідності за t-критерієм Стьюдента за допомогою програми Microsoft Excel 9.0.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчать, що іммобілізаційний стрес призводить до певних зрушень біохімічних показників у дослідних групах тварин з різною спонтанною активністю. Нетривалий гіпокінетичний стан, по 6 годин на добу упродовж 3 і 5 діб, не вплинув на переважну більшість досліджуваних біохімічних показників, за винятком концентрації глюкози та кальцію у сироватці крові. Вже на 3 добу досліду відбулося незначне підвищення (10-12%) концентрації глюкози у крові у тварин обох дослідних груп. Після 5-ти кратної іммобілізації концентрація глюкози в активних тварин знизилась на 10,5%, у пасивних залишалася підвищеною порівняно з контрольною групою. Тоді ж зареєстровано зниження концентрації кальцію у крові більшою мірою в активних щурів – на 15%, у пасивних – на 10% порівняно з контролем. На 10 і 30-у добу досліду відбулися зміни за всіма досліджуваними показниками (табл.1, 2). Слід зазначити, що в контрольній групі активних тварин концентрація загального холестерину, тригліцеридів, активність трансаміназ були нижчі, ніж у групі пасивних тварин. Іммобілізація призвела до змін кальцієвого обміну, на 10 добу досліду концентрація кальцію у сироватці крові знизилась в активних тварин на 18 %, у пасивних дещо менше – на 12%, надалі до 30 доби досліду концентрація його підвищилася порівняно з контролем і більшою мірою у тварин з активним типом поведінки порівняно з пасивними. Зниження рухової активності призводить до надходження кальцію з сироватки крові до кісток як компенсація для утворення остеоцитів і підвищення стимуляції остеобластів.

Можна припустити, що унаслідок природної меншої рухової активності пасивних тварин у них під час іммобілізації надходить із крові до кісток менше кальцію. Але тривала гіпокінезія сприяє зниженню мінеральної щільності кісткової тканини і зниженню стимуляції остеобластів, і як наслідок – підвищується кальцій у крові. Такі зміни збігаються з підвищенням активності лужної фосфатази на 10 добу досліду, що є наслідком стимуляції остеобластів в обох дослідних групах тварин, але інтенсивніше ці процеси проходять у групі активних тварин, про що свідчить вища активність лужної фосфатази. Тому за умов тривалішої дії щоденного іммобілізаційного стресу на 30 добу досліду зниження активності лужної фосфатази поряд із підвищенням концентрації кальцію у крові свідчить про можливе зниження процесів стимуляції остеобластів.



**Біохімічні показники у сироватці крові білих щурів з активним типом поведінки за умов іммобілізаційного стресу**

Показники	10 доба		30 доба	
	контроль	дослід	контроль	дослід
Кальцій, ммоль/л	2,27 ± 0,10	1,86 ± 0,06*	2,42 ± 0,09	2,69 ± 0,07*
Глюкоза, ммоль/л	6,55 ± 0,26	7,47 ± 0,35*	6,20 ± 0,37	8,47 ± 0,52*
Лужна фосфатаза, ммоль/год · л	2,95 ± 0,18	3,62 ± 0,12*	3,18 ± 0,07	2,54 ± 0,09*
Холестерин, ммоль/л	1,32 ± 0,05	1,54 ± 0,06*	1,29 ± 0,03	1,48 ± 0,04*
Тригліцериди, ммоль/л	0,84 ± 0,03	1,08 ± 0,06*	0,78 ± 0,03	0,93 ± 0,05*
АлАТ, ммоль/год · л	2,25 ± 0,06	2,58 ± 0,07*	2,10 ± 0,05	2,45 ± 0,11*
АсАТ, ммоль/год · л	1,85 ± 0,05	1,75 ± 0,08*	1,88 ± 0,07	1,77 ± 0,09
Коефіцієнт Де Ритиса	0,82	0,68	0,89	0,72

Примітка: \* - вірогідно порівняно з контролем, (p<0,01).

Будь-який стресовий чинник, зокрема іммобілізація тварин, порушує метаболічні процеси [3,10,12]. Це стосується також вуглеводного та ліпідного обміну. Загальноприйнятим чутливим критерієм і простим та доступним для дослідження вуглеводного обміну звичайно ж є концентрація глюкози у крові. У наших дослідженнях зниження концентрації глюкози у крові настало раніше у тварин з активною поведінкою, на 5 добу досліджу, ніж у пасивних, і на 10 добу досліджу спостерігалось підвищення концентрації глюкози, яке утримувалося до 30 доби досліджу (у межах 14%-29,3%). У пасивних тварин прояви гіпоглікемії спостерігалися дещо пізніше – на 10 добу досліджу (зниження на 14,5% порівняно з контролем), проте до 30 доби досліджу спостерігалось підвищення концентрації глюкози до практично контрольних рівнів. Отже, слід зауважити, що спостерігаються хвилеподібні (фазові) зміни вмісту глюкози у крові і ці зміни різні в часі у тварин з активною та пасивною поведінкою. Гіпоглікемію пов'язують зі зниженням запасів глікогену в печінці і гальмуванням його нового синтезу [4, 10]. При стресі це залежить від нейрогуморальної регуляції, механізми якої координуються адреналіном, інсуліном, глюкагоном і є дуже складні, а також залежать від стану і сили мобілізаційних адаптаційних ресурсів організму активних і пасивних тварин. Імовірно активні тварини чутливіші до іммобілізаційного стресу і цим можуть бути зумовлені швидші у часі зміни показників й активніший перебіг адаптаційного

процесу. У будь-якому разі хвилеподібні зміни концентрації глюкози у крові, а також й інших біохімічних показників свідчать про фазовість адаптаційного процесу, а відповідні фази адаптації виявляються раніше в активних тварин. Відомо, що в стадії тривоги відбувається підвищення концентрації глюкози в крові, а її хвилеподібні зміни можуть свідчити про фазу резистентності. Окрім того, фазовість змін енергетичного обміну характеризує формування неспецифічної резистентності [10,12].

Іммобілізаційний стрес сприяє підвищенню холестерину та тригліцеридів у сироватці крові: з одного боку, дефіцит рухової активності сприяє підвищенню їхньої концентрації у крові, а з іншого – фаза резистентності адаптаційного процесу супроводжується одночасним зниженням активності енергетичного обміну за рахунок вуглеводів і активізації за рахунок ліпідного обміну. Стабілізація енергетичного обміну за рахунок ліпідомобілізуючого ефекту відбувається на фоні зниження інсуліну в крові й активації гліконеогенезу з використанням амінокислот, пірувату, лактату тощо [10]. У тварин з пасивним типом поведінки рівні холестерину і тригліцеридів виявилися вищими, ніж у тварин з активним типом поведінки, найвищий рівень загального холестерину виявлено у пасивних тварин на 30 добу досліджу. Такі зміни ліпідного обміну імовірно можна також інтерпретувати на користь інтенсивніших метаболічних процесів в активних тварин порівняно з пасивними, у котрих може бути триваліший процес адаптації і



зокрема розвиток фази резистентності. Зміни активності АлАТ і АсАТ також мають фазовий характер: у пасивних тварин спостерігається зниження їхньої активності на 10 добу досліду і підвищення на 30 добу порівняно з контрольною групою, в активних зареєстровано підвищення активності АлАТ в обидва терміни спостереження. Активність АсАТ в обох групах знизилась лише на 10 добу, наприкінці досліду вірогідних змін порівняно з контролем не відмічено. Обидва ензими локалізуються в цитоплазмі клітин різних тканин організму, проте високою їхньою активністю характеризується печінка, активна роль якої відома в метаболічних процесах. АлАТ і АсАТ вважаються недостатньо специфічними,

але досить чутливими показниками до дії різноманітних факторів різної природи на організм [1]. Зміни активності трансфераз мають опосередкований характер і знову ж таки можуть залежати від стану нейрогуморальних співвідношень, які виникають за умов іммобілізаційного стресу, зокрема і від стану вуглеводного обміну. Характер змін активності трансаміназ свідчить про те, що за умов іммобілізації тварин не відбувається руйнування мітохондрій клітин печінки, оскільки активність АсАТ не була не лише підвищеною, але й нижчою, ніж активність АлАТ упродовж усього досліду. Це підтверджується значенням коефіцієнта Де Ритиса, який не перевищував 1.

Таблиця 2

**Біохімічні показники у сироватці крові білих щурів з пасивним типом поведінки за умов іммобілізаційного стресу**

Показники	10 доба		30 доба	
	контроль	дослід	контроль	Дослід
Кальцій, ммоль/л	2,32 ± 0,07	2,04 ± 0,09*	2,33 ± 0,03	2,50 ± 0,05*
Глюкоза, ммоль/л	6,39 ± 0,42	5,46 ± 0,38*	6,06 ± 0,48	6,56 ± 0,34
Лужна фосфатаза, ммоль/ год · л	3,12 ± 0,18	3,56 ± 0,24	2,97 ± 0,16	2,24 ± 0,19*
Холестерин, ммоль/л	1,55 ± 0,05	1,89 ± 0,04*	1,62 ± 0,06	1,28 ± 0,10*
Тригліцериди, ммоль/л	1,06 ± 0,04	1,44 ± 0,05*	1,22 ± 0,03	1,68 ± 0,08*
АлАТ, ммоль/ год · л	2,47 ± 0,10	1,85 ± 0,06*	2,40 ± 0,08	2,76 ± 0,12*
АсАТ, ммоль/ год · л	2,24 ± 0,12	1,76 ± 0,07*	2,05 ± 0,09	2,15 ± 0,13*
Коефіцієнт Де Ритиса	0,9	0,95	0,85	0,78

Примітка: \* - вірогідно порівняно з контролем, (p<0,01).

Оцінюючи отримані результати загалом, можна зазначити, що за умов іммобілізаційного стресу в активних тварин біохімічні зміни настають у часі раніше, ніж у пасивних, активні тварини чутливіші до іммобілізації. Поряд з цим, інтенсивність метаболічних процесів у них є вищою, ніж у пасивних тварин, а отже, адаптаційні зміни проходять активніше. Хвилеподібні і різноспрямовані зміни досліджуваних біохімічних показників спостерігаються в обох групах тварин. Така фазовість характеризує перехід первинної активації у стійку активацію метаболічних процесів та активність адаптації [3]. У пасивних тварин, навпаки, може бути повільніший розвиток стадій адаптації, зокрема стадії резистентності.

Отже, динаміка змін досліджуваних біохімічних показників і перебіг адаптації за умов іммобілізаційного стресу залежить від індивідуально-типологічних особливостей поведінки. Це свідчить про необхідність диференційованого підходу до корекції адаптаційних зрушень унаслідок дії іммобілізаційного стресу (імовірно стресу й іншого генезу) на організм з активною та пасивною типологією поведінки.

**ВИСНОВКИ**

1. За умов моделювання іммобілізаційного стресу на білих щурах тривалістю 6 годин щоденно упродовж 30 діб виникають порушення вуглеводного, ліпідного і кальцієвого обміну, змінюється активність лужної фосфатази, аланін-

і аспаратамінотрансфераз у тварин з активним і пасивним типом поведінки.

2. Інтенсивність, спрямованість та розвиток у часі біохімічних показників залежить від типу поведінки тварин. Тварини з високим рівнем спонтанної активності чутливіші до іммобілізаційного стресу, інтенсивність метаболічних процесів у них є вищою, ніж у тварин з низьким рівнем спонтанної активності, що підтверджується активнішими процесами у них кальцієвого обміну і вищим рівнем концентрації глюкози та

нижчим рівнем концентрації загального холестерину і тригліцеридів у крові.

3. Різностямованість і фазовість змін біохімічних показників характеризують перебіг адаптаційного процесу, який є активнішим у тварин з вищим рівнем рухової активності. Отримані результати свідчать про необхідність проведення диференційованої корекції адаптаційних зрушень унаслідок дії іммобілізації на організм з активним і пасивним типом поведінки.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ангельські С. Клінічна біохімія / С. Ангельські, М.Г. Домінічак, З. Якубовські; [пер. з польської] В.О. Логінський, О.Д. Луцик, Л.Л. Мартинець [та ін.]. – Сопот, 1998. – 451 с.
2. Бахшалиева А.Я. Особенности развития депрессивного состояния у крыс с различным индивидуальнo-типологическим статусом / А.Я. Бахшалиева // *Нейрофизиология*. – 2010. – Т.42, №2. – С. 153-161.
3. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов-на-Дону: Изд. РГУ, 1990. – 223 с.
4. Григорян А.Г. Изменение содержания общих липидов в крови и массы тела животных при гипокинезии / А.Г. Григорян // *Биол. журнал Армении*. – 2012. – Т. 3, № 64. – С. 66-69.
5. Ігрунова К.М. Механізми розвитку пошкоджень серця при багаторазовому стресі та їх корекція: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / К.М. Ігрунова. – Київ, 2007. – 50 с.
6. Латюшин Я.В. Закономерности молекулярно-клеточных адаптационных процессов в системе крови при остром и хроническом гипокинетическом стрессе: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра биол. наук / Я.В. Латюшин. – Челябинск, 2010. – 44 с.
7. Ливанова Л.М. Влияние длительной адаптации к гипоксии на поведенческие реакции в открытом поле крыс с разным типом поведения / Л.М. Ливанова, Л.Д. Лукьянова, В.И. Трошин // *Журнал высшей нервной деятельности*. – 1993. – Т.43, №4. – С. 808-817.
8. Ломако В.В. Влияние общего охлаждения на поведение крыс в «открытом поле» / В.В. Ломако, А.В. Шило // *Проблемы криобиологии*. – 2009. – Т. 19, № 4. – С. 421-429.
9. Мулик А.Б. Уровень общей неспецифической реактивности организма человека / А.Б. Мулик, М.В. Постнова, Ю.А.Мулик. – Волгоград: Волгоград. научн. изд-во, 2009. – 224 с.
10. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса / Е.Л. Панин. – Новосибирск: Наука, 1983. – 233 с.
11. Постнова М.В. Физиологические механизмы индивидуальной организации гомеостаза организма: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра биол. наук / М.В. Постнова. – Астрахань, 2012. – 30 с.
12. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье; [пер. с англ.]. – Москва., 1960. – 254 с.
13. Степанчук В.В. Имобилизационный стресс и хроноритмы гуморального иммунитета у белых крыс / В.В. Степанчук // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2013. - Вып. № 1-4, Т.15. – С. 227-229. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/immobilizatsionnyu-stress-i-hronoritmy-gumoralnogo-immuniteta-u-belyh-krys>
14. Chronic immobilization stress alters aspects of emotionality and associative learning in the rat / G.E. Wood, E.H. Norris, E. Waters [et al.] // *Behav Neurosci*. – 2008. – № 122(2). – P. 282-92. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410168>.
15. Protective Effects of Resveratrol against Chronic Immobilization Stress on Testis / Gulsah Bitgul, Isil Tekmen, Didem Keles. [ et al.] // *ISRN Urology Volume 2013 (2013)*, Article ID 278720, 10 pages. – Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/278720/>.

### REFERENCES

1. Anhel'ski S, Dominichak MG, Iakubovski Z. [Clinical Biochemistry]. Translation from Polish Login's'kij VO, Lucik OD, Martinec' LL et al. Sopot, 1998;176-7. Ukraine.
2. Bahshalievа AJa. [Features of development of depressive state in rats with different individual-typological status]. *Neirofiziologija*. 2010;42(2):153-161. Russian.
3. Garkavi LH, Kvakina EB, Ukolova MA. [Adaptive reactions and resistance of the organism]. Rostov-na-Donu: Izd. RGU, 1990;223. Russian.
4. Grigoryan AG. [Changing the content of total lipids in the blood and body weight of the animals at a hypokinesia]. *Biol.zh-l Armenii*. 2012;3(64):66-69. Russian.

5. Igrunova KM. [Mechanisms of heart damage under repeated stress and their correction]. Dissertation. Kyiv, 2007;50. Ukraine.
6. Latjushin JaV. [Laws of molecular-cellular adaptation processes in the system of blood during acute and chronic hypokinetic stress]. Dissertation. Chelyabinsk, 2010;44. Russian.
7. Livanova LM, Luk'janova LD, Troshin VI. [Effect of long-term adaptation to hypoxia in the behavioral responses of rats in the open field with a different type of behavior]. Zhurnal vysshei nervnoi deiatel'nosti. 1993;43(9):808. Russian.
8. Lomako VV, Shilo AV. [Effect of total cooling behavior of rats in the "open field"]. Problemy kriobiologii. 2009;19(4):421-9. Russian.
9. Mulik AB, Postnova MV, Mulik JuA. [The level of total non-specific reactivity of the human body]. Volgograd: Volgograd, 2009;224. Russian.
10. Panin LE. [Biochemical mechanisms of stress]. Novosibirsk: Nauka, 1983;233. Russian
11. Postnova MV. [The physiological mechanisms of the individual organization of an organism homeostasis]. Dissertation. Astrakhan, 2012;30. Russian.
12. Sel'e G. [Essays about adaptative syndrome]. M., 1960;254. Russian..
13. Stepanchuk VV. [Immobilization stress and chronorhythms of humoral immunity in albino rats]. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2013;15(1-4):227-9. <http://cyberleninka.ru/article/n/immobilizatsionnyy-stress-i-hronoritmny-gumoralnogo-immuniteta-u-belyh-krys>. Russian.
14. Wood GE, Norris EH, Waters E, Stoldt JT, McEwen BS. Chronic immobilization stress alters aspects of emotionality and associative learning in the rat. Behav Neurosci, 2008;122(2):282-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410168>.
15. Gulsah Bitgul, Isil Tekmen, Didem Keles, Gulgun Oktay. Protective Effects of Resveratrol against Chronic Immobilization Stress on Testis. ISRN Urology Volume. 2013;10. <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/278720/>.

Стаття надійшла до редакції  
28.03.2016



УДК 612.82-007.24:159.91:7.049.2

**О.М. Шпортун**

## **МІЖПІВКУЛЬНА АСИМЕТРІЯ МОЗКУ ЯК ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНА ОСНОВА ІНДИВІДУАЛЬНО-ТИПОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ФОРМУВАННЯ ПОЧУТТЯ ГУМОРУ**

*Київський національний університет ім. Тараса Шевченка  
вул. Володимирська, 60, Київ, 01033, Україна  
Taras Shevchenko National University of Kyiv  
Volodymyrska St., 60, Kyiv, 01033, Ukraine  
e-mail: Shportun\_o@mail.ru*

**Ключові слова:** функціональна міжпівкульна асиметрія мозку, психофізіологічні особливості особистості, почуття гумору

**Key words:** functional asymmetry of brain hemispheres, the physiological peculiarities of personality, sense of humor

**Реферат.** Междуполушарная асимметрия мозга как психофизиологическая основа индивидуально-типологических особенностей формирования чувства юмора. Шпортун О.Н. В статье раскрываются психофизиологические особенности междуполушарной асимметрии мозга как основы индивидуально-типологических особенностей формирования чувства юмора. Проводится анализ влияния функциональной междуполушарной асимметрии мозга на эмоциональные, интеллектуальные, а также физиологические

особенности развития чувства юмора в онтогенезе. Анализ исследований межполушарной асимметрии мозга дает возможность выяснить влияние функционирования каждого из полушарий на формирование восприятия юмора. Исследования показывают, что в процессе формирования чувства юмора участвуют два функциональных полушария головного мозга. Поскольку эмоция юмора - это интеллектуальная эмоция, а развитию интеллекта способствуют множество психических процессов, в формировании юмора задействованы два полушария головного мозга. Правое отвечает за эмоциональную природу юмора (интонация, звуковысотность языка, скорость реагирования на шутку и т.д.), левое - за обработку словесной информации (содержание шутки, категория, замысел, анализ содержания и т.д.). Проанализировав научные исследования межполушарной функциональной асимметрии мозга человека, его психофизиологические и нейрохимические особенности, можно предположить, что люди с более развитым левым полушарием в восприятии юмора будут больше склонны к проявлениям гелотофилии, а «правополушарные» - проявлять признаки гелотофобии и катагеластиицизма. Исследовав половые различия межполушарной асимметрии мозга, можно утверждать, что при диагностировании чувства юмора важно учитывать гендерные особенности функционирования полушарий, ведь у мужчин более отчетливо функционирует левое полушарие, а у женщин - правое. Этот факт гендерных особенностей функционирования межполушарной асимметрии мозга дает возможность объективной диагностики чувства юмора, а также различных отклонений психики человека.

**Abstract. Hemispheric asymmetry of the brain as a psycho-physiological basis of individual and typological features of the formation of a sense of humour. Shportun O.N.** The article describes the psycho-physiological peculiarities of hemispheric asymmetry of the brain as the basis of individual and typological features of the formation of a sense of humour. The analysis of the impact of the functional brain hemispheric asymmetry on emotional, intellectual and physiological features of development of sense of humour in ontogeny is conducted. Analysis of studies of inter-hemispheric asymmetry of the brain makes it possible to ascertain the impact of the functioning of each hemisphere on the formation of the perception of humour. Studies show that in the process of developing of sense of humour, two functional hemispheres of the brain are involved. As the emotion of humour – is an intellectual emotion, and in the development of intelligence a lot of mental processes are involved, in the formation of humour two hemispheres of the brain are functioned. The right hemisphere is responsible for the emotional nature of humour (intonation, sound level of language, speed of response to a joke ...), the left hemisphere – for processing verbal information (content of the joke, category, purpose, content analysis ...). After analysing the research of hemispheric functional asymmetry of the human brain, its psycho-physiological and neurochemical characteristics, it can be assumed that people with more developed left hemisphere in perceiving humour are more prone to displays of gelotophilia and “right hemisphere” people – show signs of gelotophobia and katagelasticism. Examining gender differences of hemisphere asymmetry of the brain, it can be argued that diagnosing sense of humour is important to take into account gender-specific functioning of hemispheres, because men have more clearly functioning the left hemisphere, and women – the right one. This fact of sexual peculiarities of functioning of inter-hemispheric asymmetry of the brain allows diagnosing objectively sense of humour, as well as different variations of the human psyche.

Тривалий час мозок людини розглядався за аналогією з мозком більшості хребетних з позиції анатомічної та функціональної еквіпотенціальності правої і лівої півкуль. Таке уявлення спростувалося, як тільки з'явилися спостереження М. Дакса (1836), П. Брока (1861) та К. Верніке (1874), які свідчили, що в людини півкулі головного мозку функціонують асиметрично. Важливо дослідити, яким чином впливає кожна півкуля головного мозку на будь-яку психічну функцію, зокрема на сприйняття гумору. Міжпівкульна асиметрія мозку розкриває індивідуальні особливості кожної людини та їх формування, а також психофізіологічні особливості розвитку емоції гумору.

Міжпівкульна асиметрія (грец. А-- «без» і σμμετρία - «домірність») – одна з фундаментальних закономірностей організації мозку не тільки людини, але і тварин. Проявляється не тільки в морфології мозку, але і в міжпівкульній асиметрії психічних процесів [6]. Асиметрія міжпів-

кульна - характеристика розподілу психічних функцій між півкулями лівою і правою: при виконанні одних психічних функцій провідною є півкуля ліва, інших – права [29]. Більше ніж вікова історія анатомічних, морфофункціональних, біохімічних, нейрофізіологічних і психофізіологічних досліджень асиметрії великих півкуль головного мозку в людини свідчить про існування особливого білатерального принципу побудови та реалізації таких найважливіших функцій мозку, як сприйняття, увага, пам'ять, мислення і мова.

У 1868 р. англійський невролог Джон Х'юлінгс Джексон висунув ідею «провідної півкулі», яку можна вважати попередницею концепції домінантності півкуль. Через 10 років після спостережень Брока концепція, відома в наші дні як концепція домінантності півкуль, стала основною точкою зору на міжпівкульні взаємодії. У 1869 році Дж. Джексон сформулював ідею провідної півкулі: «Для найважливіших і

найголовніших процесів обов'язково повинна бути одна провідна сторона» [45,48]. У рамках проведених досліджень основна увага приділяється питанням зв'язку міжпівкульної асиметрії мозку з психічними пізнавальними процесами і впливу пошкоджень окремих структур і ділянок мозку на перебіг цих процесів. Отже, оскільки гумор формується у процесі соціалізації людини, освоєнні нею мови, можна зробити припущення, що міжпівкульна асиметрія мозку має значущий вплив на формування сприйняття гумору.

Сукупність цих даних стала основою уявлення про взаємодію півкуль, яке отримало широке розповсюдження. Одна півкуля (у правшів – зазвичай ліва) розглядалася як провідна для мови та інших вищих функцій, інша (права), або «другорядна», вважалась такою, що не має особливих функцій та знаходиться під контролем «домінантної» лівої [38]. Хоча ще в той час сам Х.Джексон та російський невропатолог В.М. Бехтерев піддавали сумніву другорядність та повну підпорядкованість правої півкулі, думка їх не була почута науковим товариством [37, 38].

До 30-х рр. ХХ ст. накопичилися дані, які підтверджували специфіку правої півкулі в здійсненні вищих психічних функцій, що спонукало вчених переглянути свою думку щодо функції «другорядної» половини мозку. Результати подальших досліджень засвідчили, що при ураженні правої півкулі спостерігається дезорієнтація в просторі (порушено сприйняття просторових співвідношень, місцезнаходження), агнозія на обличчя, амюзія (втрата музичних здібностей) [27]. Отже, з цього часу настає другий етап у розвитку вчення про ФМА: визнання важливості обох півкуль у забезпеченні певних психічних процесів. Тобто вважається, що кожна з півкуль є провідною (домінантною) при виконанні специфічних психічних функцій [8].

Серед вітчизняних вчених ФМА стала об'єктом вивчення багатьох нейрофізіологів, психологів, психіатрів та невропатологів. У середині ХХ ст. у школі нейропсихології, створеній А.Р. Лурія та його учнями, панувало положення: мозок, реалізуючи будь-яку психічну функцію, працює як парний орган. Мозок функціонує як єдина інтегративна система, а міжпівкульна асиметрія зумовлює особливості перебігу різноманітних психічних процесів [21]. У процесі взаємодії півкулям притаманний певний функціональний антагонізм: активація однієї з них супроводжується деяким функціональним пригніченням іншої і, навпаки, пригнічення

однієї активізує іншу – контрлатеральну [2, 31, 32]. У той же час функції півкуль доповнюють одна одну. Завдяки цьому при ураженні однієї з півкуль, наприклад при інсультах, функціональний дефіцит компенсується за допомогою симетричних структур іншої півкулі [16].

На думку Б.І. Белого, можна говорити про наявність двох різних принципів функціонування правої та лівої півкуль. Так, ліва півкуля діє за дискретним принципом, здійснюючи дроблення, аналіз інформації, що надходить. Структури правої півкулі функціонально організовані за голографічним принципом, виконуючи головним чином сумачію, зіставлення, синтез інформації, що надходить. Відповідно ліва півкуля є провідною в здійсненні процесів абстрактної, символічної інтелектуальної діяльності. Права півкуля домінує в реалізації емоційної діяльності та конкретно-образному мисленні [4, 23]. Взаємодіють півкулі за трьома типами: реципрокної взаємодії (конкурентна взаємодія, при якій кожна з півкуль відчуває гальмівний вплив з боку іншої), взаємодії за типом комплементарності (кожна півкуля робить свій внесок у здійснення тієї чи іншої функції) та найбільш складному типу взаємодії — за типом суперпозиції (демпфування), або виправлення спотворень [16, 30].

Сучасні уявлення про міжпівкульну взаємодію знайшли своє відображення в концепції індивідуального профілю функціональної асиметрії (або латеральної антропофізіологічної конституції), тобто сукупності моторних (руки, ноги) та сенсорних (зір, слух і т.п.) асиметрій, що притаманні певному суб'єкту [36]. Дані, отримані в результаті досліджень різних наукових колективів із різними методологічними підходами, свідчать про неоднозначний внесок структур правої та лівої півкуль у формування складної гами емоційних переживань людини.

Н.Н. Брагіна та Т.А. Доброхотова відзначають наявність закономірностей кореляції особливостей сприйняття індивідуального простору й часу з міжпівкульною функціональною асиметрією [14, 15]. Так, структури лівої півкулі прогнозують поведінку організму в майбутньому. Права півкуля відображає події теперішнього, минулого і працює в режимі реального часу. Існує виважена думка, що розвиток вчень про ФМА переходить до третього етапу свого розвитку — ідеї про головування правої півкулі в парній роботі гемісфер [14, 15].

Таким чином, міжпівкульна асиметрія має не глобальний, а парціальний характер: права й ліва півкуля беруть різну за характером і нерівну за

значущістю участь у здійсненні психічних функцій. Також важливо відзначити, що в різних системах характер функціональної асиметрії може бути неоднаковий.

Результати досліджень різних авторів вказують на те, що між правою і лівою півкулею головного мозку існують анатомічні відмінності [36, 55].

Довгий час еквівалентність правої і лівої півкулі не ставилася під сумнів. Вважалося, що права й ліва півкуля є просто проблемою вибору [36].

Однак, починаючи з 50-х рр. ХХ століття, стали з'являтися роботи, які показали, що в мікросвіті принаймні, для одного виду взаємодії – слабкого, існує нерівноправність правої і лівої [33, 41].

На рівні молекул ще з часів Л. Пастера відомі так звані ліво- і правообертальні форми білків та амінокислот. Ці форми різняться за своїми фізико-хімічними характеристиками. Причому всі білки тварин і людини побудовані тільки з лівообертальних форм амінокислот [34, 40].

Розглядаючи з еволюційних позицій симетричну організацію живої природи, слід підкреслити наявність прогресивно зменшуваного розмаїття форм симетрії. Вже в деяких безхребетних і практично у всіх хребетних зберігається тільки одна форма симетрії – білатеральна, або дзеркальна, при якій спостерігається значна подібність між правими і лівими половинами тіла й деякими парними органами, зокрема, правою і лівою півкулями головного мозку. Однак функції парних органів не завжди ідентичні за своєю структурно-функціональною організацією, і це яскраво проявилось у відмінностях функцій правої і лівої півкулі головного мозку людини [35, 48].

Принцип асиметрії мозку різнився за типами мислення. Ці типи мислення мають ряд синонімів. За В. Ротенберг:

- **вербальне та невербальне** (оскільки абстрактно-логічне мислення, на відміну від образного, базується на здатності до продукування мовлення);

- **аналітичне та синтетичне** (оскільки за допомогою логічного мислення здійснюється аналіз предметів і явищ, тоді як образне мислення забезпечує цілісність сприйняття);

- **дискретне і симультанне** (оскільки за допомогою логічного мислення здійснюється ряд послідовних операцій, тоді як образне мислення має здатність до одномоментного сприйняття й оцінки об'єкта). Вищезазначені типи мислення беруть участь у сприйнятті та обробці гумористичної інформації [25, 52].

Геодакян порівнює емоції: негативні-позитивні; розуміння: простору-часу, іменників-

дієслів, простору кольорів; здатність висловлювань: істинних-помилкових. Як у філогенезі, так і в онтогенезі перші з'являються раніше за других. У новонароджених дітей плач передує посмішці, у котенят жалібний писк випереджає муркотіння, у щенят скавчання починається на три місяці раніше виляння хвостом [9, 10]. При функціональному пригніченні мозку негативні емоції зникають останніми й відновлюються першими, що означає більш давній вік [10]. У визначенні профілю асиметрії психічних функцій довгий час переважав підхід, який базувався тільки на домінантності рук. Нині розглядається профіль асиметрії переважання лівої чи правої частин у спільному функціонуванні парних органів [21].

Останніми роками дослідженню міжпівкульної асиметрії мозку приділяється чимала увага. Так, автори статті «Асиметрія мозку і адаптація людини» досліджували адаптацію людей з різними домінуючими півкулями до різноманітних умов. Ними були зроблені висновки, що «соціальні стресори краще переносять особи, котрі мають праву домінуючу півкулю. А природні стресори краще переносять люди, котрі мають ліву домінуючу півкулю» [35, 46, 53].

У дослідженні на здорових людях, зі спостережень за пацієнтами з різною локалізацією уражень головного мозку, а також на підставі фактів, отриманих у процесі терапії, склались досить суперечливі уявлення про розділення позитивних і негативних емоцій. Існують суперечливі гіпотези про міжпівкульну спеціалізацію для емоцій різного знаку (Cacioppo et al., 1979; Heller, Levy, 1981; Курницький, 1985; Симонов, 1994; Muller et al., 1999 та ін.); про відсутність емоційної специфічності півкуль (Gazzaniga, Le Doux, 1978); про випереджуючу емоційність правої півкулі (Ahern, Swartz, 1979; Reuter-Loren, Davidson, 1981; Жирмунская та ін., 1982; Tucker, Dawson, 1984; Stenberg, 1992); про залучення лівої півкулі при негативних емоціях (Kolb, Milner, 1981), а також про те, що в процесах сприйняття емоційно значущої інформації беруть участь обидві півкулі (Костандов, Ар-Зуманн, 1980; Костандов, 1983; Русалова, 1988) [41, 47, 50, 51].

Однак наявні в літературі розбіжності з питання про локалізацію механізмів емоційних реакцій стосуються не лише лівої або правої півкуль мозку як цілих структурних одиниць, а й окремих зон кожної з півкуль. Ряд дослідників акцентують увагу на причетності передніх відділів мозку в генерації емоцій, при цьому виявляють фронтальні асиметрії для

емоцій різного знаку. R.L. Davidson et al. (1999) показали, що при демонстрації фільмів при позитивних емоціях більшою мірою активуються ліві, а при негативних - праві лобові зони кори. A.J. Tomarken, A.D. Keener (1998) вважають, що в генерації позитивних емоцій бере участь переважно ліва фронтальна зона, а негативних - права. Звідси можна зробити припущення, що симптоми розладів гумору частіше будуть проявлятися у людей з правопівкульною асиметрією, а люди з провідною лівою півкулею матимуть схильність до афіліативного та самопідтримувального гумору [40, 53].

У дослідженні серед хворих на реактивну депресію виявлений фокус стійкої бета-активності в правій лобовій зоні, що, на думку авторів, вказує на гіперактивацію зони, що бере участь у регуляції негативних емоцій [7]. Доведено, що в 10-місячних дітей при сприйнятті особи з виразом радості відзначений фокус активації в лівій півкулі. Смак солодкого сиропу викликав у немовлят вираз задоволення і супроводжувався активацією ЕЕГ в лівій фронтальній зоні, а розчин лимонної кислоти – вираз незадоволення й активацію правої фронтальної зони (Davidson, Fox, 1982). Передбачається, що знак емоційної напруги в досліджуваних на цей момент визначається співвідношенням активності правої і лівої фронтальної кори: при переважній активності лівої фронтальної кори буде домінувати позитивний емоційний фон, при переважанні правої - негативний [14, 15]. Ряд інших дослідників не підтверджують зв'язок між характером фронтальних асиметрій і знаком емоцій (Cole, Ray, 1985; Stenberg, 1992). Продемонстровано збільшення тета-активності незалежно від знака емоційного збудження в правій лобовій зоні, а також виявлено збільшення правопівкульної активації як при негативних, так і позитивних емоціях (Schellberg et al., 1990). У дітей на тлі позитивно-забарвленої діяльності тета-активність була сильніше виражена в правій лобовій зоні [7, 19]. За даними Е.А. Жирмунської та співавт. (1982), емоційно забарвлена діяльність викликає більш генералізоване зрушення ЕЕГ в правій півкулі, ніж у лівій.

Доведено, що для позитивних емоцій характерні активаційні зрушення в сторону правої півкулі, а для негативних – у бік скроневих зон лівої (Muller et al., 1999) [3, 6, 8]. Поряд з цим робляться спроби створити узагальнюючі концепції, в яких виділяються загальні опосередковані чинники, від яких залежить фронтальна емоційна асиметрія. Ряд авторів пов'язують характер фронтальної емоційної асиметрії мозку

з мотиваційними системами (Gray, 1994). У цьому випадку переважна активація системи наближення продукує позитивні емоції (радість, задоволення, щастя) і супроводжується активацією лівої лобової зони, у той час як активація системи відсторонення від аверсивного джерела супроводжується негативними емоціями (відраза, страх) (Harmonn, Ray, 1977; Gazzaniga, Le Doux, 1978; Hager, Ekman; 1981; Davidson, Fox, 1982; Dawson, 1984; Davidson, Tomasken, 1989; Reeves et al., 1989; Smith et al., 1989; Tucker, Tomaken, Keener, 1998) [41,42,43].

У роботах (Hagerman et al., 1998; Harmon-Jones, Allen, 1998; Wiedemann et al., 1999) також надається особливо велике значення зв'язку фронтальних асиметрій з мотиваціями наближення й уникнення. Однак такий підхід не завжди буває виправданим. Доведено, що негативна емоція гніву, що має мотивацію наближення, супроводжувалася посиленням активації лівої лобової зони (Blai et al., 1997; Hamon-Jones, Allen, 1998; Русалова, Костюніна, 1999) [33,39].

Ряд дослідників роблять спробу розчленувати генерацію емоційного збудження на кілька стадій, кожна з яких реалізується за участю різних ділянок кори. На їхню думку, в процесі емоційного реагування виділяється кілька етапів: сприйняття й оцінка емоційних посилок реалізується в основному задніми правопівкульними відділами кори (правою скронево-тім'яною зоною), тоді як сам процес переживання емоцій відбувається за участю передніх відділів кори, причому цей процес відображається в їх асиметричній активації і залежить від знаку емоції (Morgan, 1993). Є дані про те, що пошкодження задніх відділів правої півкулі переважно порушує оцінку знаку емоції, а при патології передніх відділів лівої півкулі погіршується дискримінація модальності емоції (Ольшанський, 1979; Брагіна, Доброхотова, 1981; Kinsbourne, 1989; Глозман зі співавт., 2000). Доведено також, що при ураженні задніх відділів мозку порушується сприйняття валентності емоцій при загальній втраті здатності до емоційного переживання [14,15]. Сприйняття й оцінка інформаційних посилок пов'язана з правоютім'яно-скроневою ділянкою, а суб'єктивний процес переживання емоцій асиметрично реалізується при частці фронтальних зон кори великих півкуль (Davidson et al., 1999). За даними Л.І. Афтанаса (1998), права зона кори бере участь в ідентифікації емоційних сигналів незалежно від їх валентності. Вважається, що початкове емоційне збудження певної валентності може виникати в мигдалині, яка має

анатомічні зв'язки, з одного боку, з гіпоталамусом, а з іншого - з гіпокампом і первинними сенсорними відділами кори [24, 26, 28]. Відомо також, що деякі види емоцій (наприклад, страх) можуть бути відсутніми в корі великих півкуль. Реакція страху, організована таламусом і мигдалиною, може виникати у щурів з видаленими зоровими і слуховими відділами кори [48]. У той же час ці уявлення суперечать потребі інформаційної теорії П.В. Симонова, згідно з якою інформаційна оцінка, ймовірно, продукує емоційне збудження, здійснюється передніми відділами кори, при цьому права фронтальна кора переважно пов'язана з прагматичною інформацією, набутою раніше, і зберігається в пам'яті, для задоволення потреби, а ліва – з наявною в цей момент – яка щойно надійшла [13, 23]. У забезпеченні емоційної сфери людини ліва і права півкулі головного мозку мають різний вплив. Більш емоційною є права півкуля. Так, у здорових людей виявлена перевага лівої половини зорового поля (тобто правої півкулі) при оцінці виразу обличчя, а також лівого вуха (теж правої півкулі) - при оцінці емоційного тону голосу та інших звукових проявів людських почуттів (сміху, плачу), при сприйнятті музичних фрагментів. Крім цього, виявлено також більш інтенсивне вираження емоцій (мімічні прояви) на лівій половині обличчя. Існує також думка, що ліва половина обличчя більшою мірою відображає негативні, права - позитивні емоції. Ці відмінності (за деякими даними) проявляються вже у немовлят, зокрема в асиметрії міміки при смаковому сприйнятті солодкого й гіркого [12, 17].

З клінічної практики відомо, що емоційні порушення при ураженні правої півкулі виражені сильніше, при цьому наголошується вибіркоче погіршення здатності оцінювати та ідентифікувати емоційну експресію в міміці. При лівобічних ураженнях у хворих часто виникають напади тривоги, занепокоєння і страху, посилюється інтенсивність негативних емоційних переживань. Хворим з ураженнями правої півкулі більш властиві стани благодушності, веселості, а також байдужості до оточуючих. Їм важко оцінити настрій і виявити емоційні компоненти мови інших людей. Клінічні спостереження за хворими з патологічним нав'язливим сміхом чи плачем демонструють, що патологічний сміх часто пов'язаний з правобічними пошкодженнями, а патологічний плач – з лівобічними. Функція сприйняття емоцій за виразом обличчя у хворих з пошкодженою правою півкулею страждає більше, ніж у людей з

пошкодженою лівою півкулею. Право- і лівобічні пошкодження по-різному впливають на часові аспекти емоційних явищ: з ураженням правої півкулі частіше пов'язані раптові афективні зміни, а з ураженням лівої – довготривалі емоційні переживання. Кожна з півкуль має власні емоційні «бачення» світу. При цьому права півкуля, яка розглядається як джерело несвідомої мотивації, на відміну від лівої, сприймає навколишній світ у неприємному, загрозливому світлі, але саме ліва півкуля домінує в організації цілісного емоційного переживання на свідомому рівні. Таким чином, коркова регуляція емоцій здійснюється в нормі при взаємодії двох півкуль.

На основі клінічних даних локальних уражень головного мозку в літературі склалося уявлення про те, що півкулі мозку специфічно пов'язані з регуляцією емоційного стану, причому ліва півкуля «відповідальна» за прояви позитивних, а права - негативних емоцій [14, 15]. Так, при ураженні скроневого відділу правої півкулі у хворих-правшів поряд з іншими психічними розладами були описані:

- ейфорія,
- анозогнозія,
- моторне і мовне розгальмування,
- зниження критики [1, 11].

Навпаки, при ураженні лівої півкулі у правшів спостерігалися:

- тривожна депресія,
- порушення і збіднення мови,
- аспонтанність (при ураженні лобових відділів),
- тривога і розгубленість (при ураженні скроневої зони),
- афект страждання (при ураженні задніх ділянок).

При цьому відома невідповідність ряду опублікованих даних гіпотетичним уявленням про емоційну специфічність півкуль (наприклад, випадки розвитку тужливої депресії, розладів сну у вигляді збільшення частоти і тривалості сновидінь, періодичної зміни гіпоманіакального й депресивного станів при правопівкульних ураженнях) можна пояснити тим, що локальне пошкодження нервової тканини залежно від його обсягу та локалізації може викликати як подразнення (з більш-менш генералізованою гіперактивацією за епілептиформним типом), так і функціональну інактивацію ураженої півкулі (з розгальмуванням структур контралатеральної половини мозку).

В електрофізіологічних дослідженнях було встановлено, що у хворих на депресію за



показниками фонові ЕЕГ (Бочкарьов В.К., Паношкіна С.В.), а також асиметрії реакцій ЕЕГ і КГР на сенсорні стимули і при виконанні різних завдань (Михайлова Е.З.) виявляється відносно більш високий рівень активації правої півкулі. За даними ПЕТ, при депресіях виявляється зниження метаболізму в передніх відділах лівої півкулі [3, 5].

Функціональна спеціалізація півкуль знаходить підтвердження і в їх нейрохімічній асиметрії [Flor-Henry P., 1983]. Так, у нормі виявлено переважання змісту:

- норадреналіну й серотоніну в корі правої півкулі;
- дофаміну, ацетилхоліну і ГАМК – в лівій півкулі.

У таламусі також виявлена асиметрія вмісту норадреналіну:

- у передніх зонах (тісно пов'язаних з лімбічною системою) його концентрація вище праворуч;
- в інших ділянках – ліворуч [22, 37].

Очевидно, внаслідок порушення міжпівкульного балансу та гіперактивності правої півкулі у хворих на депресію розвиваються зміни ряду «правопівкульних» вищих кіркових функцій. Такі хворі виявляють достовірно відмінну від норми реакцію на емоційгенні музичні фрагменти [Михайлова Е.С., 1992], у них утруднюється зорове сприйняття мімічної експресії, відзначаються порушення емоційної оцінки запаху й кольору [Михайлова Е.С. та ін, 1994; Chaianov N.V. et al., 1992; Iznak A.F., Monosova A.Zh. et al., 1994]. Останній феномен знайшов практичне застосування у вигляді діагностично інформативного при депресіях психометричного колірному тесту Люшера [42,44].

Дані про міжпівкульну асиметрію у відношенні регуляції емоцій і емоційних розладів лягли в основу ряду способів нелікарської терапії депресій. Зокрема, було виявлено, що правобічна електросудомна терапія (ЕСТ) більш ефективна у відношенні послаблення симптомів депресії, ніж лівобічна або двобічна ЕСТ [Трауготт Н.Н., 1979]. А.П. Чуприковим зі співавт. розроблено широкий спектр латералізованих фізіотерапевтичних методів (масаж, холодний вплив, латеральна черезшкірна електростимуляція, аудіостимуляція, постійна і ритмічна, а також колірна фотостимуляція) для купірування симптомів ряду психопатологічних станів (у тому числі афективних розладів) як при ізольованому застосуванні, так і в поєднанні з психофармакотерапією [38]. Наведені факти й гіпотези вказують на тісний (і, можливо, причинно-наслідковий) зв'язок депресії:

- з порушеннями обміну ряду моноамінів;
- з дисфункцією гальмівних систем кори і діенцефальних відділів мозку;
- з десинхронізацією біологічних ритмів, зокрема механізмів регуляції циклу сон-неспаня;
- з півкульною спеціалізацією контролю позитивних і негативних емоцій.

Вони також вказують на значно більшу складність взаємодії нейрохімічних і нейрофізіологічних систем при депресії, ніж це впливає із звичай обговорюваних спрощених «біполярних» моделей:

- серотонін / норадреналін,
- симпатична / парасимпатична системи,
- права / ліва півкулі.

У ряді випадків методи, розроблені на основі цих даних, вже практично використовуються для діагностики й терапії депресивних станів.

Асиметрія мозку тісно пов'язана зі статтю. Серед дітей ліворуких, заїк, косооких, дислектиків, невротиків, які страждають нетриманням сечі й калу, на кожному дівчинку припадає близько п'яти хлопчиків. Відомо, що існує певна залежність між цими явищами, і всі вони тісно пов'язані з асиметрією мозку.

Наприклад, при насильницькому переучуванні ліворуких дітей письма правою рукою у них часто з'являються перераховані аномалії, розумова відсталість, психози, дефекти мови. Уявлення про статеві відмінності в роботі мозку засновані, перш за все, на результатах клінічних і поведінкових досліджень. При пошкодженнях лівої півкулі в результаті крововиливу, пухлини або при оперативному видаленні частини скроневої частки, з приводу епілепсії, дефіцит вербальних функцій у чоловіків буває набагато більшим, ніж у жінок. Аналогічні пошкодження правої півкулі також призводять до більшого дефіциту функцій невербального характеру в чоловіків порівняно з жінками [48]. Наприклад, за вербальними здібностями: мовлення в цілому, швидкості і швидкості мови, правопису, навичкам читання, короткочасної пам'яті, конформності мислення у всіх вікових групах вище рівень у жінок. У жінок набагато краще розвинений і з віком менше атрофується нюх. У чоловіків сильніше розвинені просторово-зорові здібності. Хлопчики в школі значно краще за дівчаток розуміють геометричні концепції, ці відмінності менші з алгебри, і ще менші в арифметиці [49]. У технічних ВНЗ максимальні переваги чоловіків також з нарисної геометрії. Вони краще орієнтуються у візуальних і тактильних лабіринтах, краще читають географічні

карти, легше визначають ліву, праву сторони. У шахах, у музичній композиції, винахідництві та іншій творчій діяльності чоловіки досягають успіху істотно частіше, ніж жінки. Мала частка жінок серед сатириків, гумористів, карикатуристів, коміків та клоунів. У чоловіків значно частіше, ніж у жінок, виявляється також перевага правого вуха при дихотичному прослуховуванні і лівої руки у праворуких при тактильному розпізнаванні предметів дигаптичним методом. Виявлено статевий диморфізм за співвідношенням довжин лівої та правої скроневої площин [51]. У процесі індивідуального розвитку вираженість міжпівкульної асиметрії змінюється - відбувається латералізація функцій головного мозку. Останні дослідження свідчать про те, що міжпівкульна асиметрія робить істотний внесок у прояв високого інтелекту людини. При цьому у відомих межах існує взаємозамінність півкуль головного мозку.

Важливо зазначити, що конкретний тип півкульного реагування не формується при народженні індивіда. На ранніх етапах онтогенезу в більшості дітей виявляється подібний, правопівкульний тип реагування, і тільки в певному віці (як правило, від 10-ти до 14-ти років) закріплюється той чи інший фенотип, переважно характерний для певної популяції (Аршавський В.) [13]. Це підтверджується і даними про те, що у неграмотних людей функціональна асиметрія головного мозку менше, ніж у письменних. У процесі навчання асиметрія посилюється: ліва півкуля спеціалізується у знакових операціях, і права півкуля - в образних. Важливо відмітити, що саме в цей період (10-14 років) дитина починає диференціювати гумор, розуміти жарти, сарказм та інше.

Проаналізувавши функціональну асиметрію мозку людини, зробимо узагальнення за типом операційності кожної з півкуль. Отже, права півкуля здатна сприймати інформацію загалом, працювати відразу після багатьох каналів і за умов нестачі інформації, відновлювати ціле з його частин. З іншого боку, вона здатна обробляти багато різноманітної інформації та розглядати проблему загалом, не застосовуючи аналізу. Права півкуля забезпечує сприйняття реальності в усій своїй багатогранності і повноті різноманіття. Тобто права півкуля відповідає за функції, протилежні за своїм значенням тим, за які відповідає ліва. Однак у розвитку почуття гумору не використовуються здібності лише однієї півкулі. Для нормальної життєдіяльності потрібна злагоджена робота обох півкуль мозку. Адже логіка правої півкулі без сприйняття

зовнішнього світу лівої півкулі виявиться безпорадною.

Переважає більшість складних психічних процесів контролюється лівою півкулею, інша частина - правою. Тобто залежно від локалізації відповідних центрів у правій і лівій півкулі. Наприклад, «ліва, домінуюча у правшів півкуля, відіграє істотну роль не лише у мозковій організації самих мовних процесів, а й у мозковій організації всіх вищих форм психічної діяльності, пов'язаних з мовленням. Такими є категоріальне сприйняття, активна мовна пам'ять і логічне мислення» [14]. Тобто ліва півкуля бере участь у процесі сприйняття, пам'яті і мислення, тоді як права півкуля меншою мірою бере участь у цих процесах. Права півкуля також менше бере участь у реалізації складних інтелектуальних функцій і забезпечення складних форм рухових актів. Натомість «права півкуля має безпосередній вплив на аналіз інформації, яку суб'єкт одержує як винагороду від свого власного тіла, і яка пов'язана з вербально-логічними кодами. До функцій правої півкулі належить загальне сприйняття своєї особистості» [20]. Права півкуля бере участь у просторовому сприйнятті. «Права півкуля має істотне значення у забезпеченні найбільш безпосередніх форм сприйняття і тих, у яких мовні зв'язки відіграють мінімальну роль» [20]. Приміром, дефекти у функціонуванні правої півкулі спричиняють порушення впізнавання особи.

У формуванні процесу сприйняття гумору велику роль відіграє уява. Уява і є сферою спеціалізації правої півкулі. Саме права півкуля дозволяє мріяти і фантазувати, складати. З цією функцією правої півкулі прийнято співвідносити творчі можливості, інтуїцію, етику, спроможність до адаптації. Права півкуля відповідальна за сприйняття немовних звуків. Просторове мислення та здатність до образотворчого мистецтва також підпорядковані правій півкулі мозку. Права півкуля пов'язана з конкретним мисленням. На відміну від лівої, сферою спеціалізації правої півкулі є обробка невербальної інформації. Тобто вона спеціалізується на обробці інформації, яка виражена не у словах і цифрах, а в символах і образах. Проте права півкуля все ж таки бере участь у процесі вимови. Вона відповідає за цілісність змісту, забезпечує образне мислення, сприймає емоційне забарвлення мовлення. Права півкуля мозку бере участь у формуванні лексичного запасу: слова, образу, які відтворюватимуть предметний світ. Права півкуля виконує мовні функції і формує відповідні процеси, які зазвичай протікають на

чуттєвому рівні» [10]. Тобто у лівій півкулі сконцентровані механізми абстрактного мислення, а у правій - конкретного образного мислення. Права півкуля - для просторово-зорових функцій, інтуїції, музики, інтонаційних особливостей мови, грубих рухів всієї руки, емоційно-цілісного сприйняття, синтетичного, ситуаційного мислення, негативних емоцій. Вона обробляє інформацію одномоментно (холістично), майже не розуміє дієслів, абстрактних термінів, не здатна на помилкові висловлювання, а її виключення призводить до ейфорії [18, 29]. Тому особи з домінантною правою півкулею мозку мають схильності до спотворення гумористичної інформації, а звідси й до розладів почуття гумору.

Конкретизуємо тепер функції лівої півкулі. Ліва півкуля (у нормальних праворуких) служить для смислового сприйняття і відтворення мови, письма, тонкого рухового контролю пальців обох рук, самосвідомості, арифметичного рахунку, логічного, аналітичного, абстрактного мислення, музичної композиції, простору кольорів, позитивних емоцій. Вона обробляє інформацію послідовно, добре розуміє час, дієслова, здатна на помилкові "висловлювання", а її виключення призводить до депресії. Таким чином, у контексті нашого дослідження ліва півкуля є домінантною у процесі сприйняття гумору. І тому «лівопівкульники» гарно розуміють жарти, шаржі, сарказм. Ліва півкуля спеціалізується на мовленні й абстрактному мисленні. Ліва півкуля відповідає за обробку вербальної інформації, за здатність розуміти й контролювати мову. Вона забезпечує теоретичне мислення, відповідність правилам, структуру промови, граматичне оформлення висловлювання і характеристики властивостей предметів. З іншого боку, вона відповідає за нашу спроможність до читання та письма і формує ті частини нашого словникового запасу, які спираються на точні, дослівно надаються до сприймання позначення, «слова-концепти». Також вона запам'ятовує факти, імена, дати і їх написання. Основна операційна функція лівої півкулі – це аналітичне мислення. Ліва півкуля відповідає за логіку й аналіз, специфікацію, аналізує всі факти, виробляє оцінку тимчасових співвідношень. Ліва півкуля розпізнає всі цифри, математичні символи й продукує обчислення. Також вся інформація, яка потребує послідовної, логічної обробки, перебуває під контролем лівої півкулі. Вона відповідає за лінійне мислення. Завдяки лівій півкулі ми можемо поетапно обробляти інформацію. Вона працює послідовно, вибудовуючи

ланцюжки, алгоритми, оперуючи з фактом, деталлю, символом, знаком. Лівій півкулі мозку відповідає абстрактнологічний компонент у мисленні.

На сьогодні вважається, що ліва півкуля у правшів відіграє переважну роль у експресивній та імпресивній мові, у читанні, письмі, вербальній пам'яті і вербальному мисленні. Права ж півкуля виступає провідною для немовного, наприклад, музичного слуху, візуально-просторової орієнтації, невербальної пам'яті, критичності [27]. Також було доведено, що ліва півкуля більшою мірою орієнтована на прогнозування майбутніх станів, а права – на взаємодію з досвідом і з реально перебігаючими подіями.

Усі перелічені вище здібності знайомі нам з дитинства, у процесі дорослішання ми продовжуємо їх розвивати й удосконалювати. Ці елементи психічних функцій мають великий вплив на формування почуття гумору в людини. І якщо в людини краще за інших розвинена одна з цих здібностей, то в неї домінує ліва півкуля мозку. Уже при народженні існують передумови до функціональної асиметрії мозку.

#### ВИСНОВКИ

1. Отже, аналіз досліджень міжпівкульної асиметрії мозку дає можливість з'ясувати вплив функціонування кожної з півкуль на формування сприйняття гумору. Дослідження свідчать, що у процесі формування почуття гумору беруть участь дві функціональні півкулі головного мозку. Оскільки емоція гумору – це інтелектуальна емоція, а розвитку інтелекту сприяє безліч психічних процесів, у формуванні гумору задіяні дві півкулі головного мозку. Права відповідає за емоційну природу гумору (інтонація, звуковисотність мови, швидкість реагування на жарт), ліва – за обробку словесної інформації (зміст жарту, категорія, задум, аналіз змісту).

2. Проаналізувавши наукові дослідження міжпівкульної функціональної асиметрії мозку людини, її психофізіологічні та нейрохімічні особливості, можна зробити припущення, що люди з більше розвинутою лівою півкулею у прийнятті гумору будуть більше схильні до проявів гелотофілії, а «правопівкульні» – проявлятимуть ознаки гелотофобії та катагеластичизму.

3. Дослідивши статеві відмінності міжпівкульної асиметрії мозку, можна стверджувати, що при діагностуванні почуття гумору важливо враховувати гендерні особливості функціонування півкуль, адже в чоловіків більш виразно функціонує ліва півкуля, а в жінок – права. Цей

факт статевих особливостей функціонування міжпівкульної асиметрії мозку дає можливість

об'єктивної діагностики почуття гумору, а також різних відхилень психіки людини.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амуниц В.В. К вопросу об асимметрии структурной организации мозга мужчин и женщин. Функциональная межполушарная асимметрия / В.В. Амуниц // Хрестоматия / ред. Н.Н. Боголепов, В.Ф. Фокин. – Москва: Научный мир, 2004. – С. 214–219.
2. Балонов Л.Я. Функциональная асимметрия мозга в организации речевой деятельности. Сенсорные системы. Сенсорные процессы в асимметрии полушарий / Л.Я. Балонов, В.Л. Деглин., Т.В. Черниговская – Ленинград: Наука, 2009. – С. 99–114.
3. Безруких М.М. Психофизиология: Словарь / М.М. Безруких, Д.А. Фарбер. – Москва: ПЕР СЭ, 2006. – 128 с.
4. Белый Б.И. Особенности переработки информации в правом и левом полушарии мозга человека / Б.И. Белый // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1982. – № 7. – С. 131-138.
5. Біанкі В.Л. Асиметрія мозку тварин / В.Л. Біанкі. – Москва: ВЛАДОС, 2001. – 295 с.
6. Блейхер В. М. Словник психіатричних термінів / В.М. Блейхер, І.В. Крук. – Москва: Сфера, 1975. – 486 с.
7. Вербина Г.Г. Психология эмоций: учеб. пособие / Г.Г. Вербина. – Чебоксары, 2008. – 308 с.
8. Вольф Н.В. Половой диморфизм функциональной организации мозга при обработке речевой информации. Функциональная межполушарная асимметрия / Н.В. Вольф, О.М. Разумникова // Хрестоматия / ред. Н.Н. Боголепов, В.Ф. Фокин. – Москва: Научный мир, 2004. – С. 386–410.
9. Геодакян В.А. Асинхронна асиметрія / В.А. Геодакян // Журнал вищої нервової діяльності. – 2013. – Т. 43, вип. 3. – С. 543-561.
10. Геодакян В.А. Эволюционные теории асимметрии организмов, мозга и тела / В.А. Геодакян // Успехи физиол. наук. – 2005. – № 36(1). – С. 24-53.
11. Голубев В.Л. Психосоциальные факторы, гендер и боль / В.Л. Голубев, А.Б. Данилов, А.М. Вейн // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – № 11. – С. 70-73.
12. Горошко Е.И. Функциональная асимметрия мозга, язык, пол: аналитический обзор / Е.И. Горошко – Москва, Харьков: ИНЖЭК, 2005. – 280 с.
13. Денисова З. В. Механізми емоційної поведінки дитини / З.В. Денисова. – Л.: Наука, 2007. – 143с.
14. Доброхотова Т.А. О языке описания функциональной асимметрии мозга / Т.А. Доброхотова, Н.Н. Брагина // Сборник докладов I междунар. конф. памяти А.Р. Лурия. – Москва, 2004. – С. 108-114.
15. Доброхотова Т.А. Методологическое значение принципа симметрии в изучении функциональной организации человека. Функциональная межполушарная асимметрия / Т.А. Доброхотова, Н.Н. Брагина // Хрестоматия / ред. Н. Н. Боголепов, В. Ф. Фокин. – Москва: Научный мир, 2004. – С. 15-47.
16. Егоров А.Ю. Функциональные асимметрии мозга и важность развития клинического направления в эволюционной физиологии / А.Ю. Егоров // Тенденции развития физиологических наук. – Санкт-Петербург: Наука, 2006. – С. 159-178.
17. Жуков Д.А. Биологические основы поведения. Гуморальные механизмы / Д.А. Жуков. – СПб.: Юридический центр Пресс, 2004. – 455 с.
18. Иванов В.В. Чит і непарне число: асиметрія мозку і знакових систем / В.В. Иванов. – Киев: ВМУРОЛ, 2004. – 185 с.
19. Ильин Е.П. Дифференциальная психофизиология мужчины и женщины / Е.П. Ильин – СПб.: Питер, 2007. – 544 с.
20. Кюри П. Избранные труды / П. Кюри [пер. с франц. Н. Андреева, И. Русакова, К. Шапошникова, Л. Сазонова; ред. Н. Андреева, Л. Сазонова ]. – Москва, Ленинград: Наука, 1966. – 399 с.
21. Лурія А.Р. Основи нейропсихології / А.Р. Лурія. – Москва: Академия, 2006. – 384с.
22. Ноздрачева А.Д. Начала физиологии: учеб. для вузов / А.Д. Ноздрачева. – СПб.: Лань, 2001. – 1088 с.
23. Палієнко І.А. Латеральна терапія внутрішніх захворювань / І.А. Палієнко // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 2 (58). – 597 с.
24. Прунч Эрих. Пути развития западного пероводоведения. От языковой асимметрии к политической / Эрих Прунч. – Москва: Р.Валент, 2015. – 512 с.
25. Ротенберг В. Мозг стратегия полушарий / В. Ротенберг // Соционика, психология и межличностные отношения: человек, коллектив, общество. – 2007. – № 3. – С.21-26.
26. Реброва Н.П. Функциональная асимметрия мозга человека и психические процессы / Н.П. Реброва, М.П. Чернышева – СПб.: Речь, 2004. – 80 с.
27. Симерницкая Э.Г. Доминантность полушарий / Э.Г. Симержицкая. – Москва, 1987 – 95 с.
28. Сенсомоторный латеральный профиль: тестирование и интерпретация / Т.В. Черниговская, Т.А. Гаврилова, А.В. Воинов, К.Н. Стрельников // Физиология человека. – 2005. – Т. 31, № 2. – С. 35–44.
29. Спрінгер С. Лівий мозок, правий мозок / С. Спрінгер, Г. Дейч. – Москва: Мир, 2003. – 256 с.
30. Тартаковская И. Биологические аспекты и политические интерпретации: разделились беспощадно мы на женщин и мужчин / И. Тартаковская. – Москва: Звенья, 2006. – 260 с.
31. Творогова Н. Д. Клінічна психологія: словник / Н.Д. Творогова. – Москва: ПЕР СЕ, 2007. – 345с.
32. Физиология высшей нервной деятельности / Т.Г. Анищенко, О.В. Глушкова-Семячкина, Л.Н. Шорина, Н.Б. Игошева. – Саратов: УНЦ «Колледж», 2001. – 96с.

33. Фейнман Річард. Фізика суцільних середовищ. / Фейнман Річард, Роберт Лейтон, Сендс Метью. – Москва: Либроком, 2015. – Т. 7. – 288 с.
34. Фолс К. Походження життя. Маленьке тепле водоймище / К. Фолс.- Москва: Либроком, 1982. – 248 с.
35. Фокін В.Ф. Еволюційний аспект центрально-периферичної організації функціональної межполушарної асиметрії / В.Ф. Фокін. – Москва: Наука, 2004. – 48 с.
36. Хомская Е.Д. Нейропсихология. – 4-е изд. / Е.Д. Хомская. – С.-П., 2010. – 496 с.
37. Чуприков А.П. Мир леворуких / А.П. Чуприков, Е.А. Волков. – Киев: Ин-т нейропсихиатрии А. Чуприкова, 2005. – 88 с.
38. Чуприков А.П. Латеральна терапія / А.П. Чуприков, А.Н. Линьов, І.А. Марценківський. – Київ: Здоров'я, 1996. – 176 с.
39. Annett M. Left, right hand and brain: the right shift theory / M. Annett.- New-Jersey: Erlbaum Press, 1985. - 190 p.
40. Annett M. Handedness and cerebral dominance: the right shift theory / M. Annett // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 1998. – Vol. 10, N 4. – P. 459-469.
41. Annett M. Hand preference observed in large healthy samples: classification, norms and interpretations of increased non-right-handedness by the right shift theory / M. Annett // Brit. J. Clin. Psychol. – 2004. – Vol. 95, Pt. 3. – P. 339-353.
42. Bakan P. Handedness and birth stress / P. Bakan, G. Dibb, P. Reed // Neuropsychologia. – 1973. – Vol. 11, N 3. – P. 363-366.
43. Bakan P., Putman W. Right-left determination and brain lateralisation. Sex differences / P. Bakan, W. Putman // Arch. Neurol. – 1974. – Vol. 30. – P. 334-335.
44. Gazzaniga M.S. The bisected brain. – New York: Appleton, 2008. – 172 p.
45. Laland K.N. A gene-culture model of human handedness / K.N. Laland, J. Kumm, J.D. Van horn // Behav. Genet. – 1995. – Vol. 25, N 5. – P. 433-445.
46. Levy J. Interhemispheric collaboration: single-mindedness in asymmetric brain / J. Levy // C. Best. Hemispheric function and collaboration in the child. – CTNY Acad. Press, 1985. – P. 11-32.
47. Levy J. Model for the genetics of handedness / J. Levy, T.A. Nagylaki // Genetics. – 2008. – Vol. 72, N 1. – P. 117-128.
48. McGlone J. Sex Difference in the Human Brain Asymmetry: a Critical Survey / J. McGlone // Behav. Brain Sci. – 1980. – Vol. 3, N 2. – P. 215-263.
49. Narris L.J. Sex Differences in Spatial Ability. Asymmetry of the Function of the Brain / Kempbel. – L.: Cambridge, 1978.
50. Swaab D. Sexual differentiation of the brain and behavior / D. Swaab // Best Practice & Res. Clin. Endocrinol. & Metabolism. – 2007. – Vol. 21, Issue 3. – P. 431-444.
51. Wada J.A. Cerebral hemisphere asymmetry in humans / J.A. Wada, R. Clark, A. Hamm // Arch. Neurol. – 2007. – Vol. 32. – P. 239-246.
52. Wanger T. D., Luan Phan K., Liberson I., Taylor S. F. Valence, gender, and lateralization on functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings.
53. Witelson S.F. Sylvian fissure morphology and asymmetry in man and women: bilateral differences in relation to handedness in men / S.F. Witelson, D.L. Kigar // Comp. Neurol. – 2003. – Vol. 323. – P. 326-340.

## REFERENCES

1. Amunts VV. [To question about asymmetry of structural organization of the brain of men and women. Functional inter-hemispheric asymmetry. Reader]. / Ed. N.N. Bogolepov, V.F. Fokin. M.: Nauchnyi mir. 2004;214-9. Russian.
2. Balonov LYa. [Functional asymmetry of brain in the organization of speech activity. Sensor system. Sensor processes in the asymmetry of hemispheres]. Leningrad: Nauka. 2009;99-114. Russian.
3. Bezrukih MM. [Psychophysiology: Dictionary]. M.: «PER SE». 2006;128. Russian.
4. Belyj BI. [Features of information processing in the right and left hemisphere of the brain of man]. Zhurnal of nevropatologii i psichiatrii. 1982;7:131-8. Russian.
5. Bianki VL. [Asymmetry of animal's brain]. L.M.:VLADOS, 2001;295. Russian.
6. Blejher VM. [Dictionary of psychoterminology]. M.: Sfera. 1975;486. Russian.
7. Verbina GG. [Psychology of emotions]: Stud. Manual. Chuvash. University. Cheboksary. 2008;308. Russian.
8. Volf NV. [Sexual dimorphism of the functional organization of the brain in the processing of speech information. Functional interhemispheric asymmetry: Reader.] Ed. NN Bogolepov, VS Fokin. M.: Nauchnyi mir. 2004;386-410. Russian.
9. Geodokyan VA. [Asynchronous asymmetry]. Zhurnal vyshhoi nervnoi dejatelnosti. 2013;43(3):543-61. Russian.
10. Geodokian VA. [Evolutionary theory of asymmetry in organisms, the brain and the body]. Uspehi fiziol. Nauki. 2005;36(1);24-53. Russian.
11. Golubev VL. [Psychosocial factors, gender and pain]. Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii. 2004;11:70-73. Russian.
12. Goroshko EI. [Functional asymmetry of brain, language, gender: an analytical review]. M.-Kh.: «INZHEK». 2005;280. Russian.
13. Denisova ZV. [Mechanisms of child emotional behavior]. L.: Nauka, 2007;143. Russian.
14. Dobrohotova TA. [About the language of describing the functional asymmetry of brain]. M.: Collection reports of the 1st international Conference in memory of A.R. Lurii. 2004;108-14. Russian.
15. Dobrohotova TA. [The methodological value of the principle of symmetry in the studying of the functional organization of the person. Functional interhemispheric asymmetry: Reader]. Ed. NN Bogolepov, VF Fokin. M.: Nauchnyi mir. 2004;15-47. Russian.

16. Yegorov AYu. [Functional asymmetry of the brain and the importance of the development of the clinical direction in evolutionary Physiology. Trends of development of physiological Sciences]. S-P. Nauka. 2006;159-78. Russian.
17. Zhukov DA. [Biological basis of behavior. Humoral mechanisms]. SPb.: Yuridicheskiy tsentr Press. 2004;455. Russian.
18. Ivanov VV. [Even and noneven number: asymmetry of brain and sign systems] K.: VMYRoL, 2004;185. Russian.
19. Ilin YeP. [Differential psychophysiology of men and women]. SPb.: Piter. 2007;544. Russian.
20. Kjuri P. [Selected works]. Per.s fr. N Andreeva, I Rusakova, K Shaposhnikova, L Sazonova, Ed. N Andreeva, L Sazonova. M, L.: Nauka. 1966;399. Russian.
21. Lurija AR. [Basics of Nneuropsychology]. M.: Akademija. 2006;384. Russian.
22. Nozdracheva AD. [The basics of the Physiology: a textbook for universities]. SPb.: Lan. 2001;1088. Russian.
23. Paliienko IA. [Lateral therapy of inner illnesses]. Ukr. Med. Chasopys. 2007;2(58):597. Ukrainian.
24. Prunch Erich. [The path of development of western translation studies. From language asymmetries to political]. M.: 2015;512. Russian.
25. Rotenberg V. [Brain strategy of hemispheres]. Sotsionika, psikhologija i mezhlchnostnyje otnoshenija: a person, team, society. 2007;3:21-26. Russian.
26. Rebrova NP. [Functional asymmetry of the man brain and mental processes]. SPb.: Rech. 2004;80. Russian.
27. Simernitskaya EG. [Dominance of hemispheres]. M.: Mosk. Un-ta. 1987;95. Russian.
28. [Sensomoted lateral profile: testing and interpretation. Physiology of person]. Chernihovskaya TV, Gavrilova TA, Voinov AB, Strelnikov KN. 2005;35-44. Russian.
29. Springer S. [Left brain, right brain]. M.: Mir. 2003;256. Russian.
30. Tartakovskaja I. [Biological aspects and policy interpretation: we fell mercilessly into women and men]. M.: Zvenia. 2006;260. Russian.
31. Tvorogova ND. [Clinical Psychology]. M.: PER SE. 2007;345. Russian.
32. Anishhenko TG, Glushkovskaja- Semjachkina OB, Shorina LN, Igosheva NB. [Physiology of higher nervous activity]. Saratov: UNTs «Kолledzh». 2001;96. Russian.
33. Feynman Richard. [Physics of social environments. M.: Librokom. 2015;7:288. Russian.
34. Fols K. [The origin of life. Small warm pond]. M.: Librokom. 1982;248. Russian.
35. Fokin VF. [Evolutional aspect of central and peripheral organization of functional hemispheric asymmetry]. M.: Nauka. 2004;48. Russian.
36. KhomskayaYeD. [Neuropsychology]. S-P.: 4ed. 2010;496. Russian.
37. Chuprikov AP. [The world of lefthanded]. K.: Institute of neuropsychiatry, 2005;88. Ukrainian.
38. Chuprikov AP. [Lateral therapy]. K.: Zdorovia, 1996;176. Ukrainian.
39. Annett M. (1985) Left, right hand and brain: the right shift theory. Erlbaum Press, New-Jersey, 190.
40. Annett M. Handedness and cerebral dominance: the right shift theory. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., 1998;10(4):459-69.
41. Annett M. Hand preference observed in large healthy samples: classification, norms and interpretations of increased non-right-handedness by the right shift theory. Brit. J. Clin. Psychol., 2004;95(3): 339-53.
42. Bakan, Dibb G, Reed P. Handedness and birth stress. Neuropsychologia, 1973;11(3):363-6.
43. Bakan P, Putman W. Right-left determination and brain lateralisation. Sex differences. Arch. Neurol. (Chic.), 1974;30:334-5.
44. Gazzaniga MS. The bisected brain. Appleton, New York, 2008;172.
45. Laland KN, Kumm, Van horn JD, Feldman MW. A gene-culture model of human handedness. Behav. Genet., 1995;25(5):433-45.
46. Levy J. Interhemispheric collaboration: single-mindedness in asymmetric brain. In: C. Best (Ed.) Hemispheric function and collaboration in the child. CTNY Acad. Press, 1985;11-32.
47. Levy J, Nagylaki TA. Model for the genetics of handedness. Genetics, 2008;72(1):117-28.
48. McGlone J. Sex Difference in the Human Brain Asymmetry: a Critical Survey. Behav. and Brain Sci. 1980;3(2)215-63.
49. Harris LJ. Sex Differences in Spatial Ability. Asymmetry of the Function of the Brain. (Ed. Kempbel). L.: Cambridge; 1978.
50. Swaab D. Sexual differentiation of the brain and behavior // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;21(3):431-44.
51. Wada JA, Clark R, Hamm A. Cerebral hemispheric asymmetry in humans. Arch. Neurol. 2007;32:239-46.
52. Wanger TD, Luan Phan K, Liberson I, Taylor SF. Valence, gender, and lateralization on functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. NeuroImage. 2003;P.1-19.
53. Witelson SF, Kigar DL. Sylvian fissure morphology and asymmetry in man and women: bilateral differences in relation to handedness in men. Comp. Neurol. 2003;323:326-40.

Стаття надійшла до редакції  
21.01.2016



УДК 616.12-008.331.1: 612.141-055.1/2-053.02

**К.М. Амосова,  
Ю.В. Руденко**

## **ГЕНДЕРНІ ТА ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ КОНТРОЛЮ ОФІСНОГО І ДОМАШНЬОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ХВОРИХ З НЕУСКЛАДНЕНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В РЕАЛЬНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця  
кафедра внутрішньої медицини № 2  
бул. Т. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна  
O.O. Bogomolets National Medical University  
Department of Internal Medicine N 2  
Shevchenko blvd., 13, Kyiv, 01601, Ukraine  
e-mail: msjuliavr@gmail.com

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, домашній артеріальний тиск, фіксована медикаментозна комбінація, периндоприл, амлодіпін, маскована неконтрольована гіпертензія

**Key words:** hypertension, home blood pressure, fixed drug combination, perindopril, amlodipin, masked uncontrolled hypertension

**Реферат.** Гендерные и возрастные особенности контроля офисного и домашнего артериального давления у больных с неосложненной артериальной гипертензией в реальной клинической практике. Амосова Е.Н., Руденко Ю.В. Целью работы было определение эффективности пошаговой алгоритмизированной антигипертензивной терапии на базе фиксированной лекарственной комбинации периндоприла и амлодипина в отношении контроля офисного и домашнего артериального давления у больных с неосложненной артериальной гипертензией в реальной клинической практике в зависимости от возраста и пола. В исследование были включены 421 пациент с неосложненной артериальной гипертензией: 204 (48,5%) пациента 60 лет и старше, 78 (18,5%) мужчин (группа 1), 126 (29,9%) женщин (группа 2) и 217 (51,5%) пациентов моложе чем 60 лет, 115 (27,3%) мужчин (группа 3) и 102 (24,2%) женщины (группа 4). Домашнее и офисное артериальное давление измеряли стандартизованным осциллометрическим автоматическим прибором с универсальной или индивидуально подобранной манжетой. На 1-ом визите, пациентов обучали измерять давление (дважды в день в течение 7 дней перед каждым из 5 последующих визитов) и им назначали фиксированную медикаментозную комбинацию периндоприла и амлодипина, и далее, в случае необходимости, последовательно добавляли к терапии индапамид SR, спиронолактон, и моксонидин или доксазозин до достижения целевого офисного давления (<140/90 мм рт. ст). Нами выявлены гендерные и возрастные различия в отношении контроля домашнего артериального давления, в том числе меньшая частота достижения его рекомендованного (<135/85 мм рт. ст) уровня у мужчин младше 60 лет по сравнению с женщинами сопоставимого возраста и лицами старше 60 лет обоего пола, что обусловило большую частоту маскированной неконтролируемой гипертензии в этой группе пациентов, при сопоставимом уровне приверженности к лечению.

**Abstract.** Gender and age-related features in office and home blood pressure control in patients with uncomplicated hypertension in real clinical practice. Amosova K.M. Rudenko Iu.V. The aim of our work was the assessment of effectiveness of standardized algorithmic treatment based on fixed-dose combination of perindopril/amlodipine and gender and age-related differences for office and home blood pressure control in real clinical practice. Our study included 421 patients with uncomplicated arterial hypertension 204 (48.5%) patients aged 60 years and older, 78 (18.5%) men (group 1), 126 (29.9%) women (group 2) and 217 (51.5%) patients younger than 60 years, 115 (27.3%) men (group 3) and 102 (24.2%) women (group 4). Home and office blood pressure measurements were performed with the standardized oscillometric automatic device with individually selected cuff. At visit 1, patients were given training and written instructions for home blood pressure measuring and recording (twice per day for 7 consecutive days before each of 5 next visit) and were prescribed a fixed-dose combination of perindopril/amlodipine, which, if needed, was followed by consecutive addition of indapamide SR, spironolactone, and moxonidine or doxazosin for target office blood pressure achievement (<140/90 mm Hg). We have identified gender and age-related differences in home blood pressure control, including lower incidence of achievement of recommended level (<135/85 mm Hg) in men younger of 60 years compared to women of the same age and persons over 60 years of both genders, which resulted in a greater incidence of masked uncontrolled hypertension in this group of patients at comparable level of adherence to treatment.

Артеріальна гіпертензія (АГ) визнана найважливішим чинником ризику, що обумовлює більшість смертей від серцево-судинних причин в усьому світі [3]. Проте контроль артеріального тиску (АТ) в хворих, котрі отримують антигіпертензивну терапію, залишається незадовільним. Так, за даними обсерваційного дослідження EURICA, в близько 50% пацієнтів лікувальних закладів загальної практики у 12 Європейських країнах АТ перевищує цільові рівні попри призначене лікування [9]. Перспективними шляхами покращення контролю АТ може стати впровадження у клінічну практику спрощених покрокових алгоритмів лікування, широке застосування фіксованих низькодозових комбінацій медикаментозних засобів та залучення пацієнтів до самостійного вимірювання АТ у домашніх умовах [8].

АГ спричиняє зростання серцево-судинного ризику як в чоловіків, так і в жінок, що зумовлює потребу у вивченні гендерних відмінностей у ефективності антигіпертензивного лікування. Дані досліджень щодо контролю АТ в осіб різних статей є досить суперечливими. Так, за результатами багатоцентрового міжнародного дослідження R. Kreutz et al. (2014) дійшли висновку про більшу ефективність комбінованої терапії на базі омелсартану в жінок порівняно з чоловіками [5]. В той час, як за результатами українського дослідження із залученням близько 10 тис хворих рівень контролю АТ виявився кращим у чоловіків порівняно з жінками [1]. До того ж, об'єктом вивчення більшості досліджень залишався контроль офісного АТ, а величина позаофісного АТ, зокрема домашнього, залишається поза увагою.

Метою нашого дослідження було визначення ефективності покрокової алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації периндоприлу та амлодіпіну щодо контролю офісного АТ та домашнього АТ в хворих із неускладненою АГ в загальній амбулаторній практиці залежно від віку та статі.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До дослідження залучили 421-го хворого на неускладнену есенціальну АГ віком від 35 до 75 років (середній вік  $59 \pm 9,5$  років), яких спостерігали лікарі-кардіологи амбулаторних лікарняних закладів м. Києва. Критерієм залучення вважали АТ  $\geq 160/100$  мм рт. ст. в осіб, які раніше не лікували АГ, та АТ  $\geq 140/90$  мм рт. ст. в таких, котрі отримували антигіпертензивну терапію. Критеріями незалучення до дослідження вважали

інфаркт міокарда та/або інсульт в анамнезі, стабільну стенокардію III-IV функціонального класу (ФК), серцеву недостатність III-IV ФК за NYHA, цукровий діабет (ЦД) 2 типу у стадії декомпенсації (фастінгова глікемія вище 11 ммоль/л) або такий, що потребує застосування інсулінотерапії, вторинну АГ, хронічне захворювання нирок за умови величини швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 60$  мл/хв./ $1,73\text{м}^2$  за MDRD. Докладні дані щодо протоколу дослідження та критеріїв незалучення до нього були опубліковані раніше [2]. На 1-му візиті всім хворим призначали фіксовану комбінацію периндоприлу та амлодіпіну (Бі-Престаріум виробництва «Серв'є», Франція) у дозі 5/5 мг, 5/10, 10/5 або 10/10 мг 1 раз на добу за рішенням лікаря (1 крок). У подальшому проводили візити через 7 днів, 1, 2, 3 і 6 місяців. Покроковий уніфікований алгоритм лікування передбачав у разі недосягнення цільового офісного АТ ( $< 140/90$  мм рт. ст.) на наступних візитах підвищення дози фіксованої комбінації периндоприлу та амлодіпіну до максимально переносимої (крок 2) і послідовне призначення за необхідністю індапаміду-ретард (Арифону-ретард виробництва «Серв'є», Франція) 1,5 мг на добу (крок 3), спіронолактону 50 мг на добу (крок 4), моксонидину в дозі від 0,2 мг до 0,6 мг на добу або доксазозину 4-8 мг на добу (крок 5) до досягнення цільового рівня офісного АТ. Пацієнти зі стабільною стенокардією напруження I-II ФК отримували антиангінальну терапію бета-адреноблокаторами, здебільшого в дозі, що не перевищувала 50% від максимальної рекомендованої, у разі її призначення до залучення в дослідження. Усі пацієнти продовжували або починали прийом аспірину і статинів.

Величину офісного систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) лікарі визначали на кожному візиті за допомогою стандартизованого осцилометричного автоматичного приладу Microlife BPW200 з універсальною манжетою, яка давала змогу підібрати її розмір за окружністю плеча пацієнта. Позаофісний домашній АТ хворі визначали самостійно за допомогою стандартизованого осцилометричного автоматичного приладу Microlife BP3AG1 з індивідуально підбраною манжетою, сертифікованого для використання в домашніх умовах протягом 7-ми послідовних днів перед кожним візитом до лікаря двічі на день до сніданку та перед сном та фіксували результати вимірювань у щоденнику [13]. Величину домашнього САТ і ДАТ визначали як середнє з усіх вимірювань за весь день [6].



Цільовим рівнем офісного АТ вважали його величину меншу за 140/90 мм рт. ст., рекомендованим рівнем домашнього – <135/85 мм рт. ст. Масковану неконтрольовану гіпертензію діагностували в разі офісного САТ<140 та/або ДАТ 90 мм рт. ст. у поєднанні з домашнім САТ≥135 мм рт. ст. та/або ДАТ 85 мм рт. ст. [7, 10].

Прихильність до антигіпертензивного лікування оцінювали за допомогою анкети X. Girerd на 1 візиті у хворих, які отримували його до включення в дослідження, та через 6 місяців у всіх хворих [11].

Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні — у вигляді  $M \pm SD$ . Для порівняння категорійних змінних використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона. Для визначення вірогідності відмінностей середніх величин показників у разі нормального розподілу даних у вибірці використовували парний та непарний t-критерій Стьюдента, у разі ненормального розподілу даних у вибірці непараметричні критерії Вілкоксона для зв'язаних сукупностей, критерії Манна-Уїтні та Колмогорова-Смірнова для незалежних сукупностей.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усього до дослідження було залучено 204 (48,5%) особи 60 років та старших, зокрема 78 (18,5%) чоловіків (1-а група) та 126 (29,9%) жінок (2-а група) і 217 (51,5%) молодших за 60 років, зокрема 115 (27,3%) чоловіків (3-я група) та 102 (24,2%) жінок (4-а група). Клінічна характеристика пацієнтів залежно від віку та статі наведена в таблиці 1. Як можна побачити з її даних, серед чоловіків старшого віку порівняно із жінками тієї ж вікової групи було менше осіб з ожирінням, вони також мали вищу ШКФ. Середній вихідний ДАТ у молодших чоловіків був вищим за такий у пацієнтів 3-х інших груп, а в старших осіб нижчий, ніж в осіб такої ж статі молодшої вікової групи. Чоловіки обох груп курили частіше, ніж жінки того ж віку. Старші жінки порівняно з молодшими частіше страждали на ЦД 2-го типу, мали меншу вихідну частоту серцевих скорочень (ЧСС) у спокої та нижчу ШКФ. Частка хворих, які не лікували АГ раніше була більшою серед осіб молодшого віку порівняно зі старшими хворими тієї ж статі.

Таблиця 1

### Клінічна характеристика пацієнтів залежно від віку та статі ( $M \pm m$ )

Показник	Вік ≥60 років		Вік <60 років	
	чоловіки n=78	жінки n=126	чоловіки n=115	жінки n=102
Середній вік, років	65,7±4,2	65,8±4,2	49,6±6,8	51,1±6,5
ІМТ≥30кг/м <sup>2</sup>	24(30,8%)**	63(50,0%)	51(44,3%)	51(50%)
Середній ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,6±5,1	30,7±4,4	30,2±4,1	31,0±5,0
Середній вихідний САТ, мм рт. ст.	165,6±13,6	164,4±14,7	168,0±14,4	164,1±12,67
Середній вихідний ДАТ, мм рт. ст.	94,9±10,5###	94,1±10,2 ##	100,6±8,3***	97,5±8,5
Вихідна ЧСС у спокої, уд на хв.	74,5±11,1	73,9±8,7##	75,4±10,2	76,5±8,4
Стабільна стенокардія напруження I-II ФК	36(46,2%)	50(39,7%)	21(18,3%)	16(15,7%)
Цукровий діабет 2-го типу	14(17,9%)	32(25,4%)##	13(11,3%)	12(11,8%)
Куріння	22(28,2%)**	7(5,6%)	45(39,1%)**	8(7,8%)
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	17(21,8%)##	38(30,2%)	46(40,0%)	42(41,2%)
Не лікували АГ раніше	6(7,7%)###	8(6,3%)###	39(33,9%)	24(23,5%)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,8±1,2	6,1±1,4	6,0±1,3	5,8±1,0
Глюкоза крові, ммоль/л	5,5±1,2	5,4±1,1	5,0±0,8	5,2±1,0
ШКФ, мл/хв./1,73м <sup>2</sup>	93,4±23,5*	78,0±17,0#	114,7±23,5	99,8±23,7

Примітки: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001; \*\*\*\* p<0,0001. Різниця щодо показників у осіб тієї ж статі молодшої вікової групи статистично значуща: # p<0,02; ## p<0,0; ### p<0,001.

Через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії офісний і домашній АТ вірогідно знизився у хворих усіх груп. Проте, на початку дослідження в молодших чоловіків, а на

завершальному його етапі в чоловіків обох вікових груп, АТ за даними самостійного визначення був вищим за такий у жінок того ж віку (табл. 2).

Таблиця 2

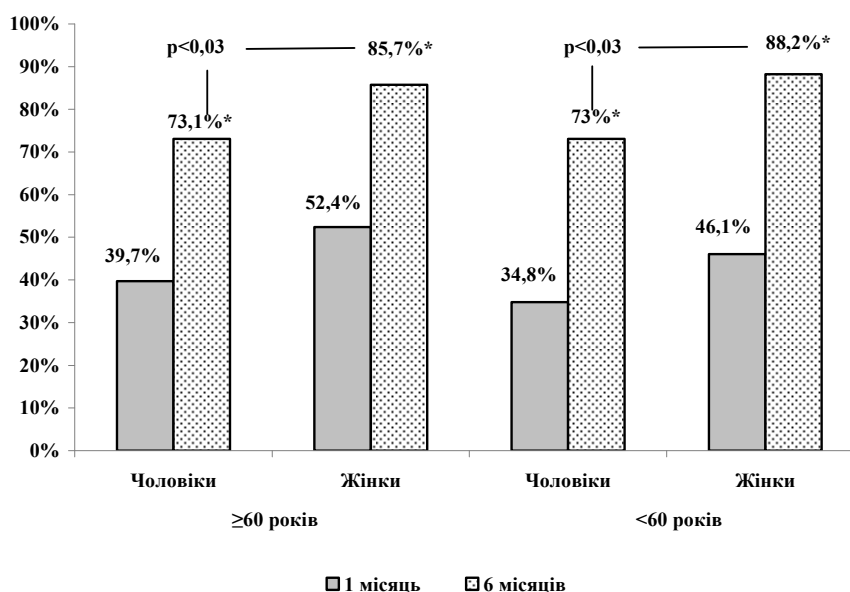
**Динаміка змін офісного і домашнього АТ залежно від віку і статі (M±m)**

АТ, мм рт. ст.	Вік ≥ 60 років		Вік <60 років		
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	
7 днів	Офісний САТ	151,6±15,6	149,2±16,3	154,5±17,4	149,3±15,6
	Офісний ДАТ	89,9±9,8****	86,2±9,5	92,6±9,7***	89,2±9,1##
	Домашній САТ	149,2±16,0	147,8±16,3	152,1±15,4*	147,0±16,6
	Домашній ДАТ	87,8±9,8	85,0±10,2	91,3±9,7* ##	88,1±10,1#
1 місяць	Офісний САТ	144,0±13,3**	140,6±14,7	144,5±13,9	140,1±13,9
	Офісний ДАТ	84,9±8,4**	81,4±8,8	86,6±8,4***	83,6±8,4#
	Домашній САТ	140,1±13,1	138,0±15,0	143,0±13,5****	136,4±13,5
	Домашній ДАТ	83,1±9,0 *	80,1±9,0	86,2±9,0****	81,7±9,0
6 місяців	Офісний САТ	131,6±9,6	130,1±8,9	132,3±9,6	130,0±9,0
	Офісний ДАТ	78,7±6,8	77,4±6,6	81,1±7,7 #	79,6±6,4#
	Домашній САТ	130,1±8,9 *	127,9±8,1	131,3±8,4***	128,5±7,4
	Домашній ДАТ	77,3±7,2	76,1±6,4	79,8±7,9###	78,5±6,9#

Примітки: \*p<0,04; \*\* p<0,03; \*\*\* p<0,02; \*\*\*\* p<0,01. Різниця щодо рівня АТ в осіб тієї ж статі старшої вікової групи статистично значуща: #p<0,03; ## p<0,02; ### p<0,01.

Через 6 місяців цільового офісного АТ вдалось досягнути в 339 (80,5%), рекомендованого рівня домашнього АТ – 277 (65,8%) пацієнтів. Частка осіб із цільовим офісним АТ в чоловіків

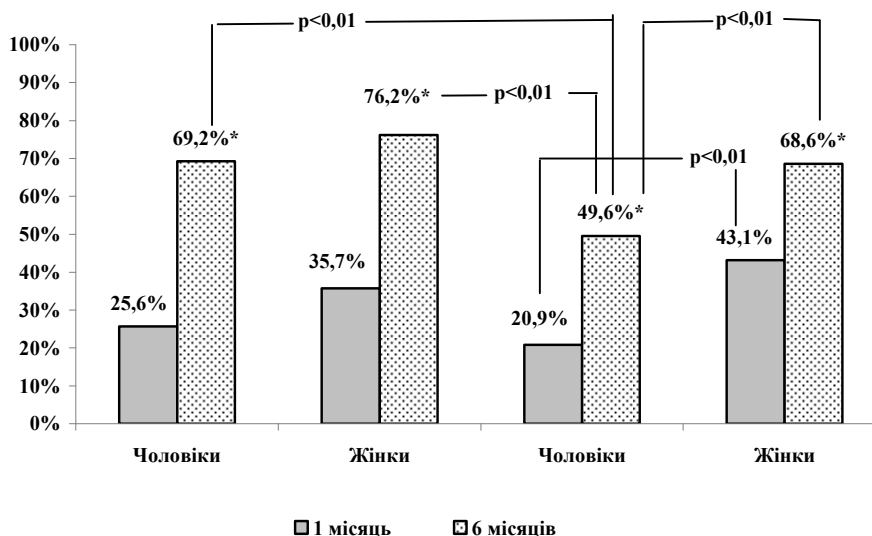
обох вікових груп становила 73,1% та 73% відповідно та виявилась менша за таку в жінок (85,7% та 88,2% відповідно; p<0,03; рис. 1).



**Рис. 1. Контроль офісного АТ через 1 та 6 місяців лікування залежно від статі та віку. Різниця щодо досягнення цільового рівню офісного АТ через 1 місяць лікування в тієї ж гендерній та віковій групі статистично значуща: \*p<0,01**

На завершальному етапі дослідження частота досягнення рекомендованого рівня домашнього АТ в молодших чоловіків (49,6%) була найменшою порівняно зі старшими особами тієї ж статі (69,2%;  $p < 0,01$ , рис. 2) та старшими і молодшими жінками (76,2% та 68,6% відповідно, усі  $p < 0,01$ , рис. 2). Слід також зауважити, що

через 1 місяць лікування контроль домашнього АТ в чоловіків молодшої вікової групи виявився вірогідно нижчим за такий у жінок (20,9% і 43,1% відповідно,  $p < 0,01$ ), в той час, як у старших осіб на зазначеному етапі лікування розбіжностей за цим показником не виявлено (рис. 2).



**Рис. 2.** Контроль домашнього АТ через 1 та 6 місяців лікування залежно від статі та віку. Різниця щодо досягнення домашнього АТ <math>< 135/85 \text{ mm Hg}</math> через 1 місяць лікування в тієї ж гендерній та віковій групі статистично значуща: \* $p < 0,01$

Через 6 місяців алгоритмізованого антигіпертензивного лікування частота маскованої неконтрольованої гіпертензії серед пацієнтів з цільовим офісним АТ старших за 60 років вірогідно зменшилась порівняно із такою через 1 місяць лікування як у чоловіків, так і в жінок на 72,9% та 53,6% відповідно, а в молодшій віковій групі статистично значущих змін за цим показником не відбулось (табл. 3).

сяць лікування як у чоловіків, так і в жінок на 72,9% та 53,6% відповідно, а в молодшій віковій групі статистично значущих змін за цим показником не відбулось (табл. 3).

Таблиця 3

### Частота маскованої неконтрольованої АГ через 1 та 6 місяців у пацієнтів з цільовим офісним АТ залежно від статі та віку

	Вік $\geq 60$ років				Вік $< 60$ років			
	чоловіки		жінки		чоловіки		жінки	
	кількість осіб з цільовим офісним АТ	кількість осіб з маскованою АГ	кількість осіб з цільовим офісним АТ	кількість осіб з маскованою АГ	кількість осіб з цільовим офісним АТ	кількість осіб з маскованою АГ	кількість осіб з цільовим офісним АТ	кількість осіб з маскованою АГ
1 місяць	31	16(51,6%)	66	25(37,9%)	40	19(47,5%)*	47	10(21,3%)
6 місяців	57	8(14,0%)§§ #	108	19(17,6%)§ #	84	28(33,3%)	90	22(24,4%)

Примітки: Різниця щодо частки пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ в жінок тієї ж вікової групи статистично значуща: \* $p < 0,01$ . Різниця щодо частки пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ в чоловіків молодшої вікової групи статистично значуща: # $p < 0,007$ . Різниця щодо частки пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ через 1 місяць лікування в тієї ж групі статистично значуща: § $p < 0,003$ ; §§ $p < 0,0001$ .

У цілому медикаментозна терапія, що її призначали пацієнтам усіх груп, суттєво не відрізнялась, але на завершальному етапі дослідження старшим чоловікам частіше ніж

жінкам того ж віку призначали максимальну дозу фіксованої комбінації периндопрілу і амлодіпіну, але з меншою частотою додавали до терапії 3-й медикаментозний засіб (табл. 4).

Таблиця 4

**Медикаментозна терапія на завершальному етапі дослідження залежно від статі та віку**

5 visit	Вік ≥ 60 років		Вік < 60 років	
	чоловіки, n=78	жінки, n=126	чоловіки, n=78	жінки, n=126
2 препарати (фіксована комбінація периндопрілу і амлодіпіну)	54(69,2%)	77(61,1%)	68(59,1%)	66(64,7%)
3 препарати	13(16,7%)*#	38(30,2%)	34(29,6%)	28(27,5%)
≥4 препаратів	11(14,1%)	11(8,7%)	13(11,3%)	8(7,8%)
Фіксована комбінація периндопрілу і амлодіпіну у дозі 10/10 мг	39(50,0%)*	44(34,9%)	51(44,3%)	34(33,3%)

Примітки: Різниця щодо показника в жінок тієї ж вікової групи статистично значуща: \* p<0,03. Різниця щодо показника в чоловіків молодшої вікової групи статистично значуща: # p<0,05.

Прихильність до лікування на початку дослідження оцінювали в 72 (92,3%), 118 (93,7%), 76 (66,1%) та 78 (76,5%) пацієнтів 1-ої, 2-ої, 3-ої та 4-ої груп відповідно, яким було призначено антигіпертензивну терапію до залучення в дослідження. Через 6 місяців у пацієнтів усіх груп вона статистично значуще зросла, але серед

чоловіків молодших за 60 років порівняно із такими старшої вікової групи кількість осіб з високою прихильністю в зазначений термін виявилась вірогідно більшою, а з помірно – меншою (табл. 5). Інші показники комплаєнсу в пацієнтів усіх груп на завершальному етапі дослідження були зіставні.

Таблиця 5

**Прихильність пацієнтів до лікування на початковому і завершальному етапі дослідження залежно від статі та віку**

Прихильність	Вік ≥ 60 років				Вік < 60 років			
	чоловіки		жінки		чоловіки		жінки	
	початок дослідження, n=72	завершення дослідження, n=78	початок дослідження, n=118	завершення дослідження, n=126	початок дослідження, n=76	завершення дослідження, n=115	початок дослідження, n=78	завершення дослідження, n=102
Висока	14(19,4%)	32(41,0%)*#	18(15,3%)	52(41,3%)*#	18(23,7%)	69(60,0%)*	9(11,5%)	56(54,9%)*
Помірна	19(26,4%)	40(51,3%)*#	35(29,7%)	65(51,6%)*#	14(18,4%)	35(30,4%)*	25(32,1%)	42(41,2%)*
Низька	39(54,2%)	6(7,7%)**	65(55,1%)	9(7,1%)**	44(57,9%)	11(9,6%)**	44(56,4%)	4(3,9%)**

Примітки: Різниця щодо рівня прихильності на початковому етапі дослідження статистично значуща: \* p<0,01; \*\* p<0,001. Різниця щодо рівня прихильності на завершальному етапі дослідження в чоловіків молодшої вікової групи статистично значуща: #p<0,01

Результати нашого дослідження свідчать про високу ефективність алгоритмізованого підходу до антигіпертензивної терапії із застосуванням фіксованої медикаментозної комбінації периндопрілу й амлодіпіну щодо забезпечення оптимального контролю офісного та позаофісного АТ в пацієнтів із неускладненою АГ та покращення

їхньої прихильності до лікування. Проте нами виявлені гендерні та вікові відмінності стосовно досягнення рекомендованого домашнього АТ в таких хворих, зокрема гірші результати лікування в чоловіків середнього віку порівняно з жінками зіставного віку та старшими особами обох статей, що обумовило більшу частоту

маскованої неконтрольованої АГ в цієї групи пацієнтів. Як відомо з даних літератури, невідповідність домашнього АТ рекомендованим значенням попри призначене антигіпертензивне лікування, тобто наявність маскованої неконтрольованої гіпертензії, наражає пацієнтів на ризик смерті від кардіоваскулярних причин зіставний із таким в осіб з неконтрольованою АГ [14]. Наші дані узгоджуються з висновками D. Conen et al. (2014) щодо більшої поширеності маскованої гіпертензії, встановленої за даними добового моніторингу АТ, в чоловіків молодших за 50 років порівняно з іншими віковими й гендерними групами [4]. Також J.P. Sheppard et al. (2016) у своєму мета-аналізі, присвяченому вивченню чинників, які асоціюються з розбіжностями між величиною офісного та позаофісного АТ, стверджують, що предикторами маскованої АГ є чоловіча стать, куріння та рівень САТ [11]. Однак зазначені публікації присвячене аналізу даних пацієнтів загальної популяції, зокрема таких, котрі лікуються за різними режимами антигіпертензивної терапії або не отримують її взагалі. Результати нашого дослідження дозволяють припустити, що подібні закономірності притаманні популяції пацієнтів, яким призначено антигіпертензивну терапію відповідно до запропонованого алгоритму, і їх слід враховувати не тільки на етапі встановлення діагнозу АГ, але і у процесі її лікування.

Важливість вчасного виявлення маскованої неконтрольованої гіпертензії в процесі антигіпертензивної терапії зумовлює нагальну потребу обов'язково брати до уваги результати позаофісного визначення АТ особливо в чоловіків середнього віку задля підвищення ефективності

лікування АГ та зниження серцево-судинного ризику цієї групи пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

1. Застосування в реальній клінічній практиці алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації периндопрілу та амлодіпіну через 6 місяців дозволяє забезпечити досягнення цільового офісного артеріального тиску в 80,5% хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією, проте відмічений кращий рівень контролю офісного артеріального тиску в жінок порівняно з чоловіками незалежно від віку пацієнтів при зіставній прихильності їх до лікування.

2. Застосування в реальній клінічній практиці алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації периндопрілу та амлодіпіну через 6 місяців дозволяє забезпечити досягнення рекомендованого рівня (<135/85 мм рт. ст.) домашнього артеріального тиску в 65,8% хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією, при гіршому рівні контролю домашнього артеріального тиску в чоловіків молодших за 60 років порівняно з жінками того ж віку та чоловіками і жінками старшими за 60 років при зіставній прихильності пацієнтів до лікування.

3. Частота маскованої неконтрольованої гіпертензії в чоловіків молодших за 60 років з цільовим офісним артеріальним тиском через 6 місяців застосування алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації периндопрілу та амлодіпіну становить 33% та перевищує таку в чоловіків та жінок старших за 60 років.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гендерні особливості контролю артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією / А.Д. Радченко, Т.Г. Слащева, Ю.М. Сіренко, Л.О. Муштенко // Укр. кардіол. журнал. – 2015. – №4. – С. 34-44.

2. Ефективність уніфікованого покрокового алгоритму лікування для забезпечення контролю артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці: результати дослідження ПЕРФЕКТ / К.М. Амосова, Ю.В. Руденко, О.І. Рокита [та ін.]. // Серце і судини. – 2014. – №1. – С. 34-46.

3. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-методичний посібник / під ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. – Київ, 2014. – 113с.

4. Age-Specific Differences Between Conventional and Ambulatory Daytime Blood Pressure Values /

D. Conen, S. Aeschbacher, L. Thijs [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol.64. – P. 1073-1079.

5. Efficacy and Tolerability of Triple-Combination Therapy With Olmesartan, Amlodipine, and Hydrochlorothiazide: A Subgroup Analysis of Patients Stratified by Hypertension Severity, Age, Sex, and Obesity / R. Kreutz, B. Ammentorp, P. Laeis, A. de la Sierra // J Clin Hypertens. – 2014. – Vol. 16. – P. 729-740.

6. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring / G. Parati, G.S. Stergiou, R. Asmar [et al.]. // J Hypertens. – 2008. – Vol. 26. – P. 1505-1530.

7. Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial

hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.]. // *J. Hypertension.* – 2013. – Vol.31. – P. 1281–1357.

8. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension / L.G. Glynn, A.W. Murphy, S.M. Smith [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2010. – C. Art. No.: CD005182. DOI: 10.1002/14651858.CD005182.pub4.

9. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURIKA study / C. Borghi, F. Tubach, G. De Backer [et al.] // *Inter. J. Cardiology.* – DOI: Article In Press/ Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.044/>

10. Masked Hypertension A Phenomenon of Measurement / S. S. Franklin, E. O'Brien, L. Thijs [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol.65. – P. 16-20.

11. Predictors of the Home-Clinic Blood Pressure Difference: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.P. Sheppard, B. Fletcher, P. Gill [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2016. – Vol.29. – P. 614–625.

12. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients / X. Girerd, J. Fourcade, G. Brillet [et al.] // *J. Hypertension.* – 2001. – Vol. 19. – P.74S.

13. Validation of the Microlife BP 3BTO-A oscillometric blood pressure monitoring device according to a modified British Hypertension Society protocol / A. C.Cuckson, A. Reinders, H. Shabeeh, A. H. Shennan // *Blood Press. Monit.* – 2002. – Vol.7. – P. 319-324.

14. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-Home study / S.S.Sivén, T.J. Niiranen, I.M. Kantola, A. Jula // *J. Hypertension.* – 2016. – Vol.34. – C. 54–60.

## REFERENCES

1. Radchenko GD, Slashcheva TG, Sirenko YuM, Mushtenko LO. [Gender differences of blood pressure control in patients with arterial hypertension]. *Ukrayins'kyi kardiologichnyy zhurnal.* 2015;4:34–44. Ukrainian.

2. Amosova EN, Rudenko YV, Rokita OI, et al. [Effectiveness of a unified step treatment algorithm to control blood pressure in patients with hypertension in ambulatory practice: PERFECT findings]. *Sertse i sudyny.* 2014;1:34–46. Ukrainian.

3. Kovalenko VM, Kornatzky VM. [Cardiological diseases as medical, social and socio-political problem]. Kyiv, 2014. Ukrainian.

4. Conen D, Aeschbacher V, Thijs L, et al. Age-Specific Differences Between Conventional and Ambulatory Daytime Blood Pressure Values. *Hypertension* 2014;64:1073-9.

5. Kreutz R, Ammentorp B, Laeis P, de la Sierra A. Efficacy and Tolerability of Triple-Combination Therapy With Olmesartan, Amlodipine, and Hydrochlorothiazide: A Subgroup Analysis of Patients Stratified by Hypertension Severity, Age, Sex, and Obesity. *J Clin Hypertens.* 2014;16:729-40.

6. Parati G, Stergiou S, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J. Hypertens.* 2008;26:1505-30.

7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European

Society of Cardiology. *Journal of Hypertension.* 2013;31:1281-357.

8. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, et al. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010. Art. No.: CD005182. DOI: 10.1002/14651858.CD005182.pub4

9. Borghi C, Tubach F, De Backer G, et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURIKA study. *International Journal of Cardiology* DOI: Article In Press. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.044/>

10. Franklin SS, O'Brien E, Thijs L, et al. Masked Hypertension A Phenomenon of Measurement. *Hypertension.* 2015;65:16-20.

11. Sheppard JP, Fletcher B, Gill P, et al. Predictors of the Home-Clinic Blood Pressure Difference: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens.* 2016;29:614-25.

12. Girerd X, Fourcade J, Brillet G, et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients. *Journal of Hypertension* 2001;19:74.

13. Cuckson AC, Reinders A, Shabeeh H, Shennan AH. Validation of the Microlife BP 3BTO-A oscillometric blood pressure monitoring device according to a modified British Hypertension Society protocol. *Blood Press. Monit* 2002;7:319-24.

14. Sivén SS, Niiranen TJ, Kantola IM, Jula A. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-Home study. *Journal of Hypertension.* 2016;34:54-60.

Стаття надійшла до редакції  
08.04.2016



**В.А. Потабашиї**

## **НОВИЙ ПІДХІД ДО ВИЗНАЧЕННЯ ГЕОМЕТРІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА АГ ТА ІХС У ПОЄДНАННІ З ХОЗЛ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО  
(зав. – д. мед. н., проф. В.А. Потабашиї)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of therapy, cardiology and family medicine  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: dsma@dsma.dp.ua

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, геометрія лівого шлуночка

**Key words:** chronic heart failure, arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, geometry of left ventricle

**Реферат.** Новий підхід к определению геометрии левого желудочка при хронической сердечной недостаточности у больных с АГ и ИБС в сочетании с ХОЗЛ. Потабашиї В.А. Целью исследования было определение направлений изменения геометрии левого желудочка (ЛЖ) при ХСН у больных артериальной гипертензией (АГ), ИБС и ХОБЛ в зависимости от выраженности клинических признаков ХСН и тяжести ХОБЛ согласно рекомендациям Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по визуализации сердца (2015). Мы обследовали 67 больных с ХСН, ассоциированной с АГ и стабильной ИБС в сочетании со стабильной ХОБЛ. В результате исследования выявили различные типы геометрии ЛЖ: концентрическую гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ), эксцентрическую ГЛЖ, смешанную ГЛЖ, дилатационную ГЛЖ, развитие которых зависит от уровня артериального давления, фиброзных и ишемических изменений миокарда, первичной доминирующей болезни – АГ, ИБС или ХОБЛ.

**Abstract.** Novel approach for identification of left ventricle geometry in patients with chronic heart failure, AH and IHD in combination with COPD. Potabashniy V.A. The aim of this study was to examine the direction of change of left ventricle (LV) geometry in patients with chronic heart failure (CHF), arterial hypertension (AH) and ischemic heart disease (IHD) in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in dependence on severity of clinical signs of CHF and COPD based on recommendation of American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Images (2015). We examined 67 patients with CHF, associated with AH and stable IHD and stable COPD. By the results of this study there were determined different types of left ventricle geometry: concentric LV hypertrophy (LVH), eccentric LVH, mixed LVH, dilated LVH, dependent on blood pressure level, fibrosic and ischemic myocardial changes, primary predominant disease – AH, IHD or COPD.

У реальній клінічній практиці визначальне місце посідає коморбідна патологія, що вносить певні особливості в перебіг та труднощі в діагностиці й лікуванні окремих нозологій при їх поєднанні [1]. Останнім часом привертає увагу поєднання патології серцево-судинної і дихальної систем. В Україні, як і в країнах Заходу, артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС) і серцева недостатність (СН) є найбільш поширеними причинами захворюваності і смертності [9, 26]. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) посідає третє місце серед найбільш частих причин смертності [15]. Хвороби серцево-судинної системи (ХСС) і ХОЗЛ мають спільні фактори ризику - паління і системне запалення, що

зокрема пояснює часте поєднання цих патологій [15]. Поєднання АГ, ІХС і ХОЗЛ негативно впливає на довготривалий прогноз [21]. ІХС, включаючи інфаркт міокарда (ІМ), є поширеною причиною смерті у пацієнтів з ХОЗЛ [15], поступаючись лише загостренням ХОЗЛ [18]. Важливість розробки підходів до ведення пацієнтів з кардіореспіраторними коморбідними станами відображена в сучасній класифікації ХОЗЛ, в якій передбачається обов'язкова оцінка поєднаної патології, передусім серцево-судинної [2]. Поширеними є поєднання ХОЗЛ і АГ. В середньому АГ зустрічається у пацієнтів з ХОЗЛ у 34,3% [2]. При ІМ перкутанні коронарні втручання на тлі ХОЗЛ супроводжуються меншою короткочасною і довготривалою

виживаністю [8, 17]. Затримка в діагностиці ІМ, використанні коронарографії, часі та проведенні реперфузії, а також застосуванні ліків для вторинної профілактики є потенціальними чинниками, які пояснюють більш високу смертність після ІМ у пацієнтів з ХОЗЛ [25]. ХОЗЛ асоційоване зі зростанням ризику раптової серцевої смерті. Особливо зростає ризик у пацієнтів з частими загостреннями протягом 5 років після діагностування ХОЗЛ. Це є новим індикатором, що вказує на необхідність дій щодо попередження раптової серцевої смерті [19]. Прямим гемодинамічним наслідком ХОЗЛ є хронічне легеневе серце [7]. Однак залучення серцево-судинної системи при ХОЗЛ є більш складним [16]. Більшість пацієнтів з ХОЗЛ помирає через СН, ніж від дихальної недостатності [7]. Ризик серцево-судинних ускладнень при ХОЗЛ збільшується в 4,98 разу, а інсультів – у 3,34 разу [22].

Супутня СН діагностується у 20% пацієнтів з ХОЗЛ, яка майже в половині випадків має систолічну дисфункцію ЛШ. Серед пацієнтів з СН поширеність ХОЗЛ досягає 35%, яке менше ніж у 25% відповідає III-IV стадії за класифікацією GOLD [20]. Більш тяжке ХОЗЛ спостерігається у випадках СН зі збереженою ФВ ЛШ [20]. При співіснуванні СН і ХОЗЛ ризик смерті зростає на 39% [20]. У дослідженні European Heart Failure Pilot Survey поширеність ХОЗЛ серед пацієнтів з СН становила 15%. Спостерігалася тенденція до збільшення смертності на 37% порівняно з такою при відсутності ХОЗЛ. Частота СН зі зниженою і збереженою ФВ ЛШ відрізнялася недостовірно [12]. У дослідженні Cardiovascular Health Study встановлено, що у пацієнтів похилого віку з СН найвищий ризик смерті спостерігається у випадках поєднання систолічної дисфункції ЛШ з порушенням легеневої функції. Тому в такого контингенту у випадках СН слід визначати також стан легеневої функції [10]. За даними Worcester Heart Failure Study, 35,9% госпіталізованих пацієнтів з гостро декомпенсованою СН мали в анамнезі ХОЗЛ. Серед пацієнтів з ХОЗЛ, які були виписані з госпіталю, смертність протягом 1 і 5 років на 10% і 40% перевищувала таку у пацієнтів без ХОЗЛ відповідно [13]. ХОЗЛ часто зустрічається у пацієнтів з СН як зі зниженою, так і збереженою ФВ ЛШ, а в більшості випадків залишається недіагностованою. У пацієнтів з СН потрібен скринінг на наявність ХОЗЛ у стабільну фазу перебігу [11]. Таким чином, ХОЗЛ є вірогідним і незалежним предиктором смертності при СН як зі зниженою, так і збереженою ФВ ЛШ [3].

Структурно-функціональні зміни серця, зокрема лівого шлуночка (ЛШ), є основою ремоделювання серця, тому визначення геометрії ЛШ має важливе значення як у діагностиці, так і у виборі напрямку лікування. Класичний підхід до стратифікації геометрії ЛШ включає критерії концентричного ремоделювання, концентричної та ексцентричної гіпертрофії ЛШ. Останнім часом запропоновано більш ретельний підхід до стратифікації геометрії ЛШ у пацієнтів з АГ [14, 24].

Метою дослідження було визначення напрямків зміни геометрії ЛШ у пацієнтів з АГ і стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ залежно від вираженості клінічних ознак ХСН і тяжкості ХОЗЛ згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії та Європейської асоціації з візуалізації серця Європейського кардіологічного товариства (2015) [24].

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До дослідження увійшло 67 пацієнтів з АГ, стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ. Чоловіків було 45 (67,1%), а жінок – 22 (32,9%). Середній вік становив  $63,4 \pm 10,1$  року. Критерії виключення з дослідження включали активну ішемію міокарда за клініко-ЕКГ даними, аневризми лівого шлуночка (ЛШ), асиметричну гіпертрофію ЛШ (ГЛШ) та загострення ХОЗЛ. Усі пацієнти дали згоду на проведення дослідження. Діагностику АГ проводили за Наказом МОЗ України № 284 від 2012 року [4]. АГ I ступеня діагностована в 10 (15,0%) хворих, 2 ступеня – в 48 (71,6%) і 3 ступеня – в 9 (13,4%). АГ II стадії мала місце в 51 (76,1%) і III стадії – в 16 (23,9%). Стабільну ІХС діагностували відповідно до Наказу МОЗ України № 152 від 02.03.2016 року [5]. Стенокардія напруження мала місце в 55 (82,1%) випадках, яка у 39 (70,9%) була типовою і в 16 (29,1%) - атиповою. Безбольова форма ІХС виявлена в 12 (17,9%) хворих. У клінічній картині переважна симптоматика ІХС виявлена у 48 (71,6%) хворих, з них у 31 (64,6%) були ознаки хронічної серцевої недостатності (ХСН) II-A стадії. У 17 (35,4%) випадках не було клінічних ознак ХСН, але через наявність дисфункції ЛШ за даними ЕхоКГ вони віднесені до ХСН I стадії. Переважна симптоматика ХОЗЛ і ознаки ХСН правошлуночкового типу (ПШН) мали місце в 10 (14,9%) хворих. У 9 (13,5%) випадках діагностована ХСН II-B стадії, клінічна симптоматика відповідала сполученому захворюванню без чіткого переважання ураження серця або легень. Діагностику і стратифікацію тяжкості ХОЗЛ виконували згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 2013 року [6]. Обов'язковим було спірометричне підтвердження ХОЗЛ. Переважна



більшість чоловіків померла протягом багатьох років, у середньому 20 пачко-років. Пацієнтів з ХОЗЛ розподіляли на 4 групи (А, В, С, D), а кожну групу поділяли за рівнем тяжкості бронхіальної обструкції згідно з класифікацією GOLD та ризиком загострень. ХОЗЛ 4 ступеня встановлено у 30 (44,8%), з них у групі «С» – 17,

а в групі «D» – 13. До ХОЗЛ 3 ступеня віднесено 31 (46,3%) пацієнта, з яких у групі «С» було 14, а в групі «D» - 17. ХОЗЛ 2 ступеня виявлено лише в 6 (8,9%) хворих, які відповідали групі «В». Розподіл хворих залежно від вираженості ХСН і ХОЗЛ відображено в таблиці 1.

Таблиця 1.

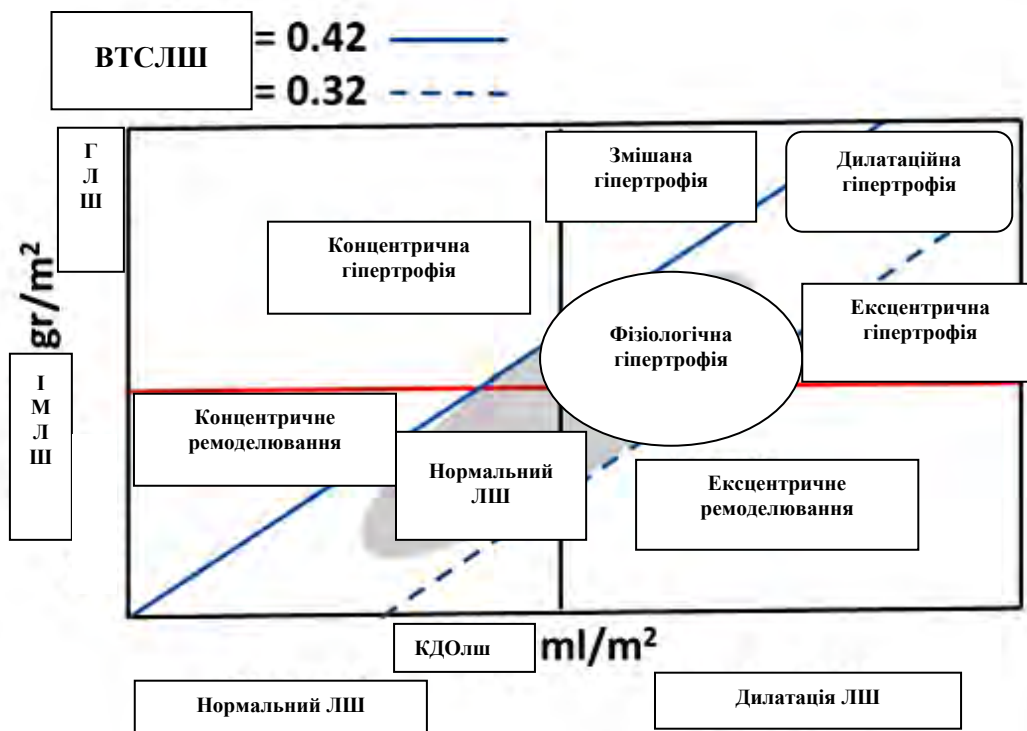
**Розподіл пацієнтів основної групи залежно від вираженості ХСН і ХОЗЛ**

Стадія ХСН	ХОЗЛ гр. В (n=6)		ХОЗЛ гр. С (n=14)		ХОЗЛ гр. D (n=17)	
	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	GOLD 3	GOLD 4
I (n=17)	-	6	7	1	3	-
II-A (n=31)	-	-	7	9	8	7
ПШН (n=10)	-	-	-	5	3	2
II-B (n=9)	-	-	-	2	3	4
Всього	0	6	14	17	17	13

Примітка. ПШН – правшлуночкова недостатність

ЕхоКГ виконували на апараті “Sonos-1000” фірми Hewlett Packard за допомогою механічного датчика потужністю 3,5 Мгц з одночасним записом ЕКГ. Визначення діастолічних лінійних і об’ємних розмірів ЛШ та типів геометрії ЛШ виконували згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії (АТЕ) та Європейської ехокардіографічної асоціації (СЕА) 2015 року [24, 23]. Використовували новий під-

хід до стратифікації геометрії ЛШ, що відображено на рисунку. Відносну товщину стінки ЛШ (ВТСЛШ) розраховували за відношенням суми діастолічних товщин міжшлуночкової перегородки (Тмшп) і задньої стінки ЛШ (Тзслш) до кінцево-діастолічного розміру ЛШ (КДРлш). Маса ЛШ, яку індексували до площі поверхні тіла (ІМЛШ), розраховували за формулою:  $МЛШ (г) = 1,04 \times (КДРІ + МЖП + 3СЛШ)^3 \times 0,8 + 0,6$ .



Умовні позначки: ВТСЛШ – відносна товщина стінки ЛШ; ГЛШ – гіпертрофія ЛШ; ІМЛШ – індекс маси ЛШ.

**Стратифікація геометрії лівого шлуночка**

Для характеристики вираженості змін КДОІ, ІМЛШ і ВТСЛШ залежно від статі використо-

ували таблиці 2. Типи геометрії ЛШ визначали за критеріями, відображеними в таблиці 3.

Таблиця 2

**Градація КДОІ, ІМЛШ та ВТСЛШ залежно від статі згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії та Європейської асоціації з візуалізації серця (2015)**

ІМЛШ (г/м <sup>2</sup> ) (ж/ч)	Норма	Незначне збільшення	Помірне збільшення	Виражене збільшення
Жінки	43–95	96–108	109–121	≥122
Чоловіки	49–115	116–131	132–148	≥149
<b>ВТСЛШ (ум.од.) (ж/ч)</b>				
Жінки	0,22–0,42	0,43–0,47	0,48–0,52	≥0,53
Чоловіки	0,24–0,42	0,43–0,46	0,47–0,51	≥0,52
<b>КДОІ (мл/м<sup>2</sup>) (ж/ч)</b>				
Жінки	29–61	62–70	71–80	>80
Чоловіки	34–74	75–89	90–100	>100

Примітка. КДОІ – індекс кінцево-діастолічного об'єму ЛШ.

Математико-статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою ліцензійної програми STATISTICA (версія 6.1), серійний номер AGAR 909 E415822FA з розрахуван-

ням середніх величин (M), середньо-квадратичного відхилення (SD), помилки середньої величини (m). Результати представлено як M±SD. За достовірні відмінності приймали величину p<0,05.

Таблиця 3

**Критерії діагностики типів геометрії ЛШ згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії та Європейської асоціації з візуалізації серця (2015)**

Типи геометрії ЛШ	КДОІ (мл/м <sup>2</sup> )	ІМЛШ (г/м <sup>2</sup> )	ВТСЛШ (ум.од)
Нормальний ЛШ	≤ 75	≤ 115 (ч) ≤ 95 (ж)	0,32–0,42
Фізіологічна ГЛШ	> 75	> 115 (ч) > 95 (ж)	0,32–0,42
Концентричне ремоделювання ЛШ	≤ 75	≤ 115 (ч) ≤ 95 (ж)	> 0,42
Ексцентричне ремоделювання ЛШ	≥ 75	≤ 115 (ч) ≤ 95 (ж)	> 0,32
Концентрична ГЛШ	≤ 75	> 115 (ч) > 95 (ж)	> 0,42
Змішана ГЛШ	> 75	> 115 (ч) > 95 (ж)	> 0,42
Дилатаційна ГЛШ	> 75	> 115 (ч) > 95 (ж)	0,32–0,42
Ексцентрична ГЛШ	> 75	> 115 (ч) > 95 (ж)	< 0,32

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 4 представлено результати аналізу діастолічних лінійних і об'ємних показників ЛШ в основній і групах порівняння. У цілому серед хворих на АГ і ІХС в поєднанні з ХОЗЛ (основна група) виявлено достовірне збільшення КДОІ

порівняно не лише з контрольною групою, а й хворими на АГ, ІХС і ХОЗЛ груп зіставлення. У пацієнтів з ІХС і АГ у поєднанні з ХОЗЛ середня величина ВТСЛШ становила  $0,44 \pm 0,129$ .

Таблиця 4

### Лінійні й об'ємні діастолічні розміри лівого шлуночка в основній групі та групах порівняння (M±SD)

Пара-метри	Конт-роль (n=30)	АГ без ХСН (n=30)	ІХС без ХСН (n=30)	ХОЗЛ без ХСН (n=30)	АГ+ІХС+ХОЗЛ з ХСН (n=67)
КДР (см)	4,6 ± 0,36	4,5 ± 0,41	4,6 ± 0,32	4,7 ± 0,38	5,4 ± 0,72*
КДРІ (см/м <sup>2</sup> )	2,6 ± 0,41	2,5 ± 0,39	2,6 ± 0,28	2,6 ± 0,31	2,9 ± 0,46
КДО (мл)	97,7 ± 2,64	94,1 ± 8,61	98,2 ± 7,63	103,4 ± 9,07	146,7 ± 44,86*
КДОІ (мл/м <sup>2</sup> )	55,8 ± 1,87	52,1 ± 4,76	55,0 ± 3,91	58,4 ± 7,49	75,6 ± 24,72*

Примітка. \* – достовірна (p<0,05) різниця з контрольною групою.

У таблиці 5 відображено зміни діастолічних лінійних і об'ємних розмірів ЛШ залежно від стадії ХСН. У цілому спостерігалось достовірне збільшення КДОІ порівняно з контрольною групою. Згідно з даними таблиці 6, в основній групі

ІМЛШ достовірно перевищував такий як у контрольній групі, так і в групах порівняння. Однак привертає увагу великий рівень середньоквадратичного відхилення, що вказує на значну гетерогенність хворих.

Таблиця 5

### Лінійні й об'ємні діастолічні розміри лівого шлуночка у хворих з АГ та ІХС у поєднанні з ХОЗЛ у різних клінічних підгрупах ХСН (M ± SD)

Параметри	Контроль (n=30)	ХСН І стадії (n=17)	ХСН II-A стадії (n=31)	ПШН (n=10)	ХСН II-B стадії (n=9)	У цілому по групі (n=67)
КДР (см)	4,6 ± 0,36	5,1 ± 0,60*	5,6 ± 0,63*	4,8 ± 0,46	5,6 ± 0,62*	5,4 ± 0,72*
КДРІ (см/м <sup>2</sup> )	2,6 ± 0,41	2,8 ± 0,33	3,1 ± 0,50	2,4 ± 0,31	3,0 ± 0,42	2,9 ± 0,46
КДО (мл)	97,7 ± 2,64	123,1 ± 36,88*	154,2 ± 38,79*	106,7 ± 24,83	153,3 ± 39,97*	146,7 ± 44,86*
КДОІ (мл/м <sup>2</sup> )	55,8 ± 1,87	69,1 ± 19,88	84,9 ± 25,10*	52,8 ± 8,13	82,6 ± 22,30*	75,6 ± 24,72*

Примітка. \* – достовірна (p<0,05) різниця з контрольною групою.

Індивідуальний аналіз довів, що при ХСН І стадії величина ВТСЛШ становила  $0,47 \pm 0,121$ . Виражена дилатація ЛШ з ВТСЛШ менше 0,32 (ексцентрична ГЛШ) зареєстрована у 3 випадках. У 13 (48,2%) хворих ВТСЛШ перевищувала 0,42 при помірній дилатації ЛШ (змішана ГЛШ). В 1 випадку ВТСЛШ перевищувала 0,42 при нормальних діастолічних параметрах ЛШ (концентрична ГЛШ). Отже, у хворих на АГ та ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, особливо 2-го і 3-го ступеня

за GOLD та клінічних груп В і С, переважає формування ГЛШ змішаного типу.

При ХСН II-A стадії середня величина ВТСЛШ становила  $0,41 \pm 0,171$ . З 23 (76,7%) випадків з вираженою дилатацією ЛШ у 9 (39,2%) вона супроводжувалася ВТСЛШ у межах 0,32 – 0,42 (дилатаційна ГЛШ) і в 7 (30,4%) – менше 0,32 (ексцентрична ГЛШ). У 7 (30,4%) випадках ВТСЛШ перевищувала 0,42 (змішана ГЛШ). У 8 хворих (23,3%) мала місце концентрична ГЛШ.

Таким чином, у пацієнтів з ХСН II-A стадії при ІХС і АГ у поєднанні з ХОЗЛ виявлена широка палітра типів геометрії ЛШ з переважанням перебудови геометрії ЛШ у бік дилатації.

Привертає увагу те, що серед хворих цієї підгрупи ХОЗЛ відповідало виключно 3-му і 4-му ступеню за GOLD і клінічним групам С і D.

Таблиця 6

**Маса та індекс маси ЛШ в основній і групах порівняння**

Параметри	Контроль	АГ без ХСН	ІХС без ХСН	ХОЗЛ без ХСН	АГ+ІХС+ХОЗЛ з ХСН
	n=30	n=30	n=30	n=30	n=67
МЛШ (г)	119,6 ± 28,9	191,1 ± 56,08*	149,6 ± 35,72*	139,5 ± 24,48*	260,2 ± 56,33*
ІМЛШ (г/м <sup>2</sup> )	69,1 ± 14,71	108,6 ± 29,15*	85,1 ± 17,92*	79,3 ± 13,76	138,5 ± 32,89*

Примітка. \* – достовірна (p<0,05) різниця з контрольною групою.

У випадках з ХСН II-B стадії середня величина ВТСЛШ становила 0,42 ± 0,110. У 6 (66,7%) випадках мала місце виражена дилатація ЛШ, з них у 3 (50,0%) ВТСЛШ становила менше 0,32 (ексцентрична ГЛШ), а в інших 3 хворих ВТСЛШ знаходилася в межах 0,32-0,42 (дилатаційна ГЛШ). У 3 (33,3%) хворих з відсутньою дилатацією ЛШ показник ВТСЛШ перевищував 0,42 (концентрична ГЛШ). Слід зауважити, що в цій підгрупі хворих ХОЗЛ у переважній більшості випадків (77,8%) відповідало 3-му і 4-му ступеню за GOLD і клінічній групі D.

У пацієнтів з клінічно ізольованою правошлунковою ХСН (ПШН) середня величина ВТСЛШ становила 0,46±0,113. У 6 (60,0%) випадках не виявлено дилатації ЛШ, а ВТСЛШ перевищувала 0,42, тобто спостерігалася концентрична ГЛШ. У 4 хворих з дилатацією ЛШ і показником ВТСЛШ більше 0,42 діагностована змішана ГЛШ. У цій підгрупі хворих тяжкість ХОЗЛ відповідала 4-му ступеню за GOLD і клінічним групам С і D.

Проведене дослідження дозволило встановити, що напрямки зміни геометрії ЛШ при ХСН у хворих на АГ та ІХС у поєднанні з ХОЗЛ різноманітні, на які зокрема впливають рівень артеріального тиску, гіпертрофія ЛШ, розвиток фіброзних та ішемічних змін у міокарді на тлі гіпоксії.

**ВИСНОВКИ**

1. Одним з визначних механізмів розвитку і прогресування ХСН у хворих на АГ та ІХС у поєднанні з ХОЗЛ є ремоделювання ЛШ.

2. При ХСН у хворих на АГ та ІХС у поєднанні з ХОЗЛ спостерігається різний профіль геометрії ЛШ залежно від типу і стадії ХСН, переважаючої симптоматики ІХС / АГ або ХОЗЛ.

3. Застосування нового підходу до більш ретельної стратифікації напрямків ремоделювання ЛШ у такого контингенту хворих є базисом для подальшого вивчення прогностичного значення окремих типів геометрії ЛШ, можливості впливу терапії на їх прогресування і несприятливий напрямок трансформації.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Дзяк Г.В. Эффективность ивабрадина у пациентов с кардиореспираторной патологией / Г.В. Дзяк // Укр. пульмонолог. журнал. – 2008. – № 3, додаток. – С. 55.  
 2. Долгушева Ю.А. β-агонисты различной длительности действия у пациентов с сочетанием сердечно-сосудистой патологии и бронхообструктивных заболеваний / Ю.А. Долгушева, К.А. Зыков, И.Е. Чазова // Практик. пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 41-47.  
 3. Коваль Е.А. ХСН при коморбидных состояниях: выбор оптимального β-блокатора / Е.А. Коваль // Здоров'я України. – 2015. – № 3. – С. 19.  
 4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеці-

лізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія»: Наказ МОЗ України № 284 від 2012 року.  
 5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»: Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016.  
 6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень»: Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555. – Київ, МОЗ України, 2013. – 92 с.

7. Barnes PJ. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J.Barnes, B.R.Celli // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1165–1185.
8. Campo G. Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention / G. Campo, P. Guastaroba, A. Marzocchi, A. Santarelli [et al.] // *Chest.*-2013. – Vol. 144. – P. 750-757.
9. Campo G. Overview of the pharmacological challenges facing physicians in the management of patients with concomitant cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease / G. Campo, R. Pavasini, S. Biscaglia, M. Contoli, C. Ceconi // *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Pharmacother.* – 2015. – Vol. 1. – P. 205-211.
10. Cardiovascular and mortality outcomes in the elderly with impaired cardiac and pulmonary function: The Cardiovascular Health Study (CHS) / S. Waheed, P.H.M. Chaves, J.M. Gardin, J.J. Cao // *J. Am. Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4. – P. 1-10.
11. COPD in patients with stable heart failure in the primary care setting / M.J. Valk, B.D. Broekhuizen, A. Mosterd, N.P. Zuithoff [et al.] // *Inter. J. COPD.* – 2015. – Vol.10. – P. 1219–1224.
12. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey / V.M. van Deursen, R. Urso, C. Laroche, K. Damman [et al.] // *Eur. J. Heart Failure.* - 2014. - Vol. 16. - P. 103-111.
13. Fisher K.A. Impact of COPD on the mortality and treatment of patients hospitalized with acute decompensated heart failure (The Worcester Heart Failure Study): A Masters Thesis / University of Massachusetts Medical School. - 2014. - GSBS Dissertations and Theses. Paper 717. [http://escholarship.umassmed.edu/gsbs\\_diss/717](http://escholarship.umassmed.edu/gsbs_diss/717)
14. Gaasch W.H. Left ventricular structural remodeling in health and disease:with special emphasis on volume, mass, and geometry / W.H.Gaasch, M.R.Zile // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol.58. – P.1733–1740.
15. Global Initiative for chronic obstructive lung disease – global strategy for the diagnosis, management and prevention for chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016.
16. Guzik T.J. “Radical” Link Between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Disease? / T.J. Guzik, T. Grodzicki // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 63. – P. 444-446.
17. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on acute phase outcome of myocardial infarction / K. Wakabayashi, M.A. Gonzalez, C. Delhay, I. Ben-Dor, G. Maluenda // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106. – P. 305–309.
18. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / G.C.Donaldson, J.R.Hurst, C.J.Smith, R.B.Hubbard [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol.137. – P.1091–1097.
19. Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study / L. Lahousse, M.N. Niemeijer, M.E. van den Berg // *Eur. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehv121; Advance Access published April 28, 2015.
20. Lainscak M. Heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma: numbers, facts, and challenges / M. Lainscak, S.D. Anker // *ESC Heart Failure.* – 2015. – Vol. 2 – P. 1-5.
21. Maclay D. Cardiovascular disease in COPD / D. Maclay, W. MacNee // *Chest.* – 2013. – Vol.143. – P. 798–807.
22. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care / J.R. Feary, L.C. Rodrigues, C.J. Smith, R.B. Hubbard, J.E. Gibson // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65. – P. 956-962.
23. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J.Am.Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28. – P. 1-39.
24. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) / T.H. Marwick, T.C. Gillebert, G. Aurigemma, J. Chirinos [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.* – 2015. – Vol. 16. – P. 577–605.
25. Rothnie K.J. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease / K.J. Rothnie, L. Smeeth, E. Herrett // *Heart.* – 2015. – Vol. 101. – P. 1103–1110.
26. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J.* – 2014. –Vol.35. – P.2541–2619.

## REFERENCES

1. Dziak GV. [Effectiveness of ivabradine in patients with cardiorespiratory pathology]. *Ukr. Pulmonol. Zh.* 2008;3(supl.):55. Russian.
2. Dolgusheva YA, Zikov KA, Chasova IY. [B-agonists different actions in patients with combined cardiovascular pathology and bronchoobstructive diseases]. *Practical pulmonology.* 2015;2:41-47. Russian.
3. Koval EA. [CHF in comorbidities condition: choice of optimal b-blocker]. *Health of Ukraine.* 2015; 3(40):19. Russian.
4. [On approval and implementation of medical and technological documents on standartization of medical care in arterial hypertension: Order N 284 MoH of Ukraine]; 2012. Ukrainian.]
5. [On approval and implementation of medical and technological documents on standartization of medical care in stable ischemic heart disease: Order N 152 MoH of Ukraine]; 2016. Ukrainian.
6. [On approval and implementation of medical and technological documents on standartization of medical

care in chronic obstructive pulmonary disease: Order N 555 MoH of Ukraine]; 2013. Ukrainian.]

7. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009;33:1165-85.

8. Campo G, Guastaroba P, Marzocchi A, Santarelli A, Varani E, Vignali L, Sangiorgio P, Tondi S, Serenelli C, De Palma R, Saia F. Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. *Chest.* 2013;144:750-7.

9. Campo G, Pavasini R, Biscaglia S, Contoli M, Ceconi C. Overview of the pharmacological challenges facing physicians in the management of patients with concomitant cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Pharmacother.* 2015;1:205-11.

10. Waheed S, Chaves PHM, Gardin JM, Cao JJ. Cardiovascular and mortality outcomes in the elderly with impaired cardiac and pulmonary function: The Cardiovascular Health Study (CHS). *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4:1-10.

11. Valk MJ, Broekhuizen BD, Mosterd A, Zuihthoff NP, Hoes AW, Rutten FH. COPD in patients with stable heart failure in the primary care setting. *Intern. J. COPD.* 2015;10:1219-24.

12. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, Maggioni AP, Voors AA. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur. J. Heart Failure.* 2014;16:103-11.

13. Fisher KA. Impact of COPD on the mortality and treatment of patients hospitalized with acute decompensated heart failure (The Worcester Heart Failure Study): A Masters Thesis. University of Massachusetts Medical School. - GSBS Dissertations and Theses; 2014. Available from: [http://escholarship.umassmed.edu/gsbs\\_diss/717](http://escholarship.umassmed.edu/gsbs_diss/717).

14. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58:1733-40.

15. Global Initiative for chronic obstructive lung disease – global strategy for the diagnosis, management and prevention for chronic obstructive pulmonary disease. Updated; 2016.

16. Guzik TJ, Grodzicki T. “Radical” Link Between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Disease? *Hypertension.* 2014;63:444-6.

17. Wakabayashi K, Gonzalez MA, Delhay C, Bendor I, G. Maluenda G. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on acute phase outcome of myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2010;106:305-9.

18. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010;137:1091-7.

19. Lahousse L, Niemeijer MN, van den Berg ME. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehv121; 2015.

20. Lainscak M, Anker SD. Heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma: numbers, facts, and challenges. *ESC Heart Failure.* 2015;2:1-5.

21. Maclay D, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD. *Chest.* 2013;143:798-807.

22. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax.* 2010;65:956-62.

23. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;28:1–39.

24. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, Gottdiener J, Haluska B, Ofili E, Segers P, Senior R, Tapp RJ, Zamorano JL. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imag.* 2015;16:577-605.

25. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart.* 2015;101:1103-10.

26. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2014;35:2541-619.

Стаття надійшла до редакції  
08.04.2016



**В.Ю. Кротова**

## **ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
кафедра пропедевтики внутренней медицины  
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Propedeutics of Internal Medicine  
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: vika\_krotova@mail.ru

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, факторы риска, когнитивные расстройства  
**Key words:** hypertension, risk factors, cognitive dysfunction

**Реферат.** Фактори серцево-судинного ризику та когнітивні розлади у пацієнтів з контрольованою артеріальною гіпертензією. Кротова В.Ю. За результатами обстеження 68 хворих на артеріальну гіпертензію II стадії, 1-2 ступенів, контрольованої на тлі антигіпертензивної терапії, проведено аналіз серцево-судинного ризику, ступеня тяжкості когнітивних порушень. Інструментальне обстеження: добове моніторинг артеріального тиску (ДМАТ); електрокардіографія (ЕКГ); ультразвукове дослідження магістральних артерій голови і шиї (УЗД МАГ). Нейропсихологічне обстеження: інтегральна оцінка когнітивних функцій за шкалою MMSE; оцінка пам'яті за методикою "Запам'ятовування 10 слів" за Лурія; оцінка уваги і швидкості сенсомоторних реакцій за Шульте і за методикою Рибаківа. Загальний серцево-судинний ризик визначений за шкалою «SCORE». Встановлено, що когнітивні розлади характерні для хворих з артеріальною гіпертензією працездатного віку, навіть при контрольованому рівні артеріального тиску. Виявлено наявність порушень вербальної пам'яті, пов'язаних з артеріальною гіпертензією. Показана важливість визначення загального серцево-судинного ризику, діагностики когнітивних розладів і вимірювання товщини комплексу інтима-медіа артеріальної стінки як факторів ураження головного мозку, органа-мішені при артеріальній гіпертензії 1-2 ступеня.

**Abstract.** Factors of cardiovascular risk and cognitive dysfunction in patients with controlled hypertension. Krotova V.Yu. According to the survey of 68 patients with arterial hypertension stage II, 1-2 degrees, controlled on the background of antihypertensive therapy, cardiovascular risk, severity of cognitive impairment were analyzed. Instrumental examination of ambulatory blood pressure monitoring; electrocardiography, ultrasound investigation of the main arteries of the head and neck was performed. Neuropsychological examination: an integrated assessment of cognitive functions by MMSE scale; memory evaluation using the procedure of memorizing "Saving 10 words" by Luria; rating of attention and speed of sensorimotor reactions by Schulte and Rybakov procedure was made. Total cardiovascular risk was defined on a scale «SCORE». Typical cognitive disorders in patients with hypertension of working age, even in the controlled blood pressure level were found. Presence of verbal memory disorders associated with hypertension was revealed. The importance of determining the overall cardiovascular risk, diagnosis of cognitive impairment and measuring thickness of the intima-media of the arterial wall as factors of brain lesion which is the target organ in arterial hypertension of 1-2 degrees, was proved.

Проблема продления жизни и улучшения её качества актуальна для врачей разных специальностей во всех странах мира. Показатели качества жизни зависят от многих факторов, определяющими являются уровень общего здоровья и функционирование в социуме. По последним данным, средняя продолжительность жизни в Украине составляет 70,6 лет, весомой причиной этого является высокая распространённость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (67,3% от всей смертности) [2]. Существенную роль в продолжительности и

качестве жизни играют когнитивные способности (КС), которые зависят от классических сердечно-сосудистых (СС) факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет, курение [6]. Более раннее развитие АГ в среднем возрасте повышает риск развития деменции [7]. АГ сама по себе является независимым фактором развития когнитивных расстройств (КР), в ряде эпидемиологических исследований показано негативное влияние повышения пульсового давления на КС. В исследовании Elias в течение 4 лет наблюдали

более 1000 больных с АГ в возрасте 59-71 год. Была выявлена статистически значимая связь между повышением АД и развитием КР через 4 года, причем риск был в 4,6 раза выше у больных, не получавших антигипертензивной терапии. Высокий уровень среднесуточного АД, отсутствие снижения ночью при его суточном мониторинговании приводит к более быстрому снижению показателей КС. Негативное влияние АГ на КС было продемонстрировано также в Роттердамском и Гётеборгском исследованиях и других работах [5]. Выделено несколько патогенетических вариантов поражения структур головного мозга у пациентов с АГ, которые приводят к КР и деменции: накопление бета-амилоида; болезнь мелких сосудов; атеросклероз [1].

Атеросклеротическое поражение может быть как на интра-, так и на экстракраниальном уровне. АГ ускоряет развитие атеросклероза сосудов головного мозга. Функцию нейронов нарушает снижение церебрального кровотока, т.к. ткань мозга высокочувствительна к уровню поступающего кислорода и глюкозы [9]. При развитии атеротромбоза развивается ишемический инсульт. У пациентов с АГ формируются лакунарные инфаркты по причине микро- и макрокровоточивости [10]. Согласно анатомическим особенностям кровоснабжения головного мозга, поражаются в первую очередь подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества, где чаще всего локализируются лакунарные инфаркты, что является весьма важным для когнитивной деятельности человека [4, 8].

Из-за повышения сосудистого сопротивления у пациентов с АГ развивается хроническая гипоперфузия головного мозга. Одним из первых клинических проявлений поражения подкорковых структур головного мозга при АГ являются: ошибки восприятия, снижение скорости реакции и концентрации внимания, неустойчивость внимания, повышенная утомляемость, ригидность интеллекта.

Сосудистая система в целом, как и вещество головного мозга, наряду с сердцем, почками и сетчаткой глаза являются «органами-мишенями» при АГ. В процессе развития и прогрессирования АГ формируется сложный комплекс функциональных и структурных изменений сосудистой системы мозга. Наиболее тяжелые поражения обнаруживаются в артериях диаметром 70 – 500 мкм и микроциркуляторном русле, где преобладают деструктивные изменения, выражающиеся в плазморрагиях в стенки сосудов, первичном некрозе миоцитов средней оболочки.

Развивающиеся при АГ изменения в сосудистой системе головного мозга являются причиной поражения собственно вещества мозга и формирования гипертензивной энцефалопатии. Морфологическим субстратом этих нарушений являются мелкоочаговые и диффузные изменения в основном глубоких отделах головного мозга. Наличие множественных мелкоочаговых изменений вещества головного мозга может являться причиной развития сосудистой деменции.

С практической точки зрения оценку когнитивных способностей при АГ можно рассматривать как один из перспективных путей раннего прогнозирования КР, которые длительное время могут протекать бессимптомно на фоне основного заболевания сердечно-сосудистой системы [3].

Цель – анализ факторов сердечно-сосудистого риска и структуры когнитивных расстройств у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией II стадии, 1-2 степеней.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование вошли 68 больных гипертензивной болезнью (ГБ) II стадии, АГ 1-2 степени, контролируемой на фоне антигипертензивной терапии по стандартным протоколам для кардиологических больных (приказ Минздрава Украины №384 от 24.05.2012г., с учетом рекомендаций ESC 2013 и JNC, 2014), у которых диагностировали КР. Инструментальные методы исследования: суточное мониторирование артериального давления (СМАД) аппаратом «CardioTens», фирмы Meditech, Венгрия; электрокардиография (ЭКГ), «Heart Screen, HS 60G», Budapest, Венгрия; ультразвуковое исследование магистральных артерий головы и шеи (УЗИ МАГ), аппарат HDI 7, Philips, USA.

Нейропсихологическое обследование:

- интегральная оценка когнитивных функций по шкале MMSE;
- оценка памяти по методике "Запоминание 10 слов" по Лурия;
- оценка внимания и скорости сенсомоторных реакций по Шульте и по методике Рыбакова.

Общий СС риск оценивали по шкале «SCORE». Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA v.6.1® (Statsoft Inc., США).

Критерии исключения: сахарный диабет, ишемический и / или геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма в анамнезе, злоупотребление алкоголем и / или наркотическими веществами, депрессивный синдром, онкологические заболевания, оперативные вмешательства на мозге в анамнезе, ИБС, симптоматическая и



резистентная АГ, наследственная гиперхолестеринемия.

Продолжительность АГ у обследованных больных составляла  $12,7 \pm 5,8$  года. Большинство из них было в возрастной группе от 40 до 49 лет – 35,3%, возрастная группа от 60 до 70 лет

составила 26,5% больных, от 50 до 59 лет – 25,0%, от 30 до 39 лет – 13,2% (рис. 1). Таким образом, среди больных доминировали лица трудоспособного возраста – 73,5%. В исследовании было 39,7% мужчин и 60,3% женщин (рис. 2).

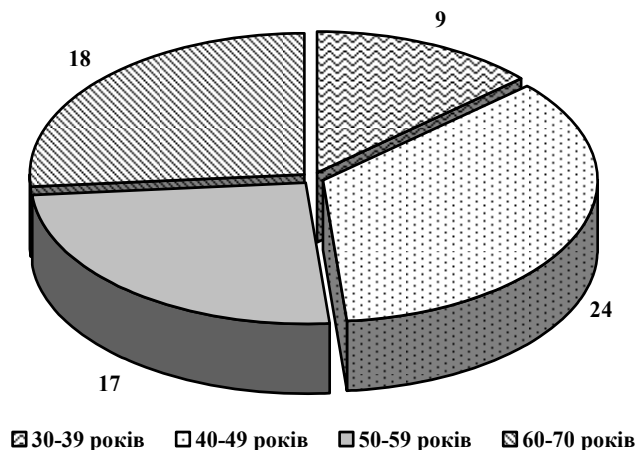


Рис. 1. Распределение больных, включенных в исследование, по возрасту

Результаты: у всех пациентов АГ была контролируемой на фоне стандартной антигипертензивной терапии. Данные СМАД представлены в таблице.

При анализе общего сердечно-сосудистого риска у обследованных с АГ 1-2 степени и КР установлено, что 17 больных имели вероятность развития фатальных СС событий менее 1%, 1% у

12-ти, у 11 больных эта вероятность составляла 2%, у 9-ти – 3-4%, у 8-ми – 5-9%, у 7-ми больных – 10-14%, только у 4-х обследованных 10-летний риск сердечно-сосудистых событий составил более 15%. Таким образом, подавляющее большинство больных было с низким риском СС событий, рисунок 3.

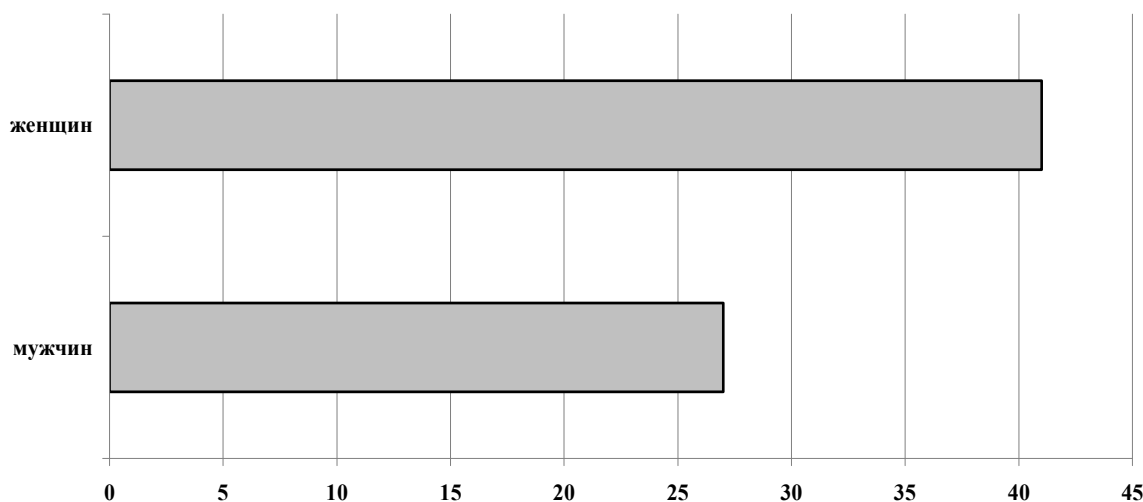


Рис. 2. Распределение больных, включенных в исследование, по полу

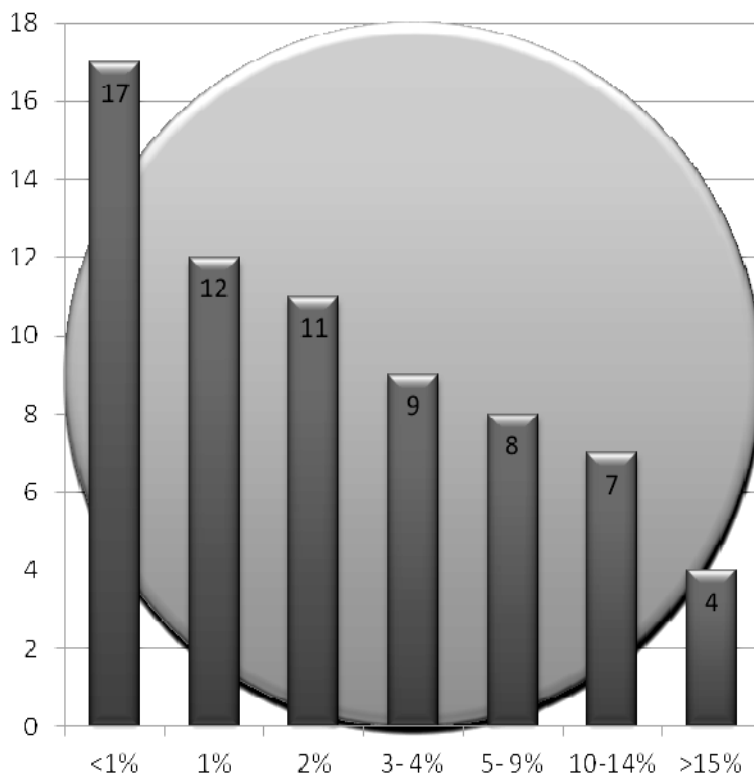
**Показатели суточного мониторинга артериального давления (Me; 95% ДИ)**

Показатели	Больные с АГ и КР (n = 68)	
	Me	95%, ДИ
Систолическое АД, мм рт. ст.	134,7	128,8-138,9
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76,2	70,2-83,7
Индекс площади гипертензии систолического АД, %	43,3	28,6-50,7
Индекс площади гипертензии диастолического АД, %	38,1	30,4-50,3

Экстракраниальные и транскраниальные магистральные сосуды в исследовании больных в 90% не имели гемодинамически значимых изменений и нарушений процессов ауторегуляции, каждый второй больной АГ II стадии, 1-2 степени имел утолщение комплекса интима-медиа (у 19 больных фрагментарное утолщение комплекса интима-медиа до 1,1 мм, у 11 больных

до 1,2 мм и у 5-х до 1,4 мм). Средняя скорость кровотока оценивалась в состоянии покоя и составила по средне-мозговой артерии  $74,9 \pm 6,8$  м/с.

По результатам MMSE выявили у 6-ти больных (8,8%) деменцию легкой степени, умеренные КР отмечались у 63,2% больных с АГ II стадии и у 28,0% КР были лёгкими.



**Рис. 3. Определение общего сердечно-сосудистого риска по шкале «SCORE»**

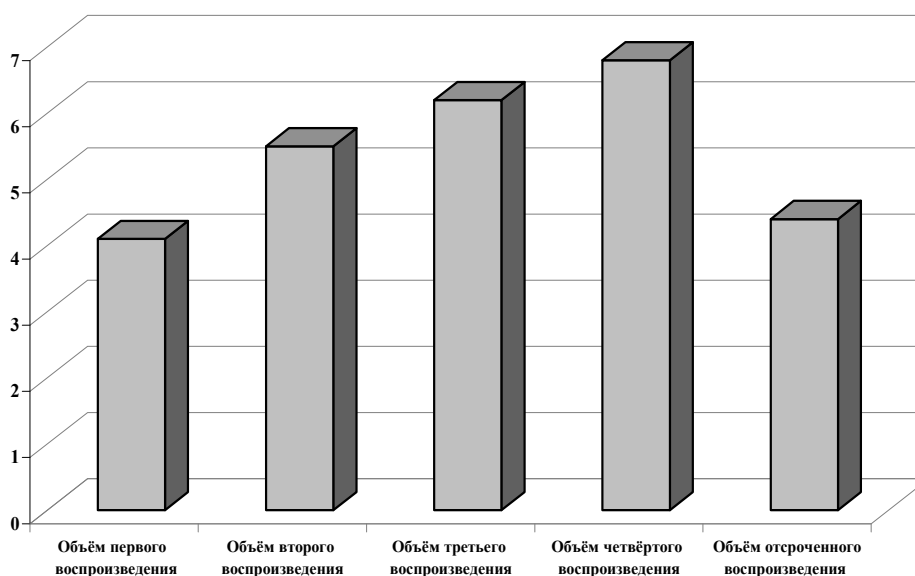


Рис. 4. Показатели вербальной памяти по методике Лурия, среднее количество слов

У обследованных пациентов были выявлены вербальные нарушения. Объём непосредственного воспроизведения вербального материала составил  $4,1 \pm 1,2$  слова. Продуктивность произвольного запоминания вербального материала была снижена по сравнению с нормативными данными. Фиксировался типичный «платообразный» тип кривой заучивания, характерный для больных с цереброваскулярными заболеваниями. Объёмы отсроченного воспроизведения были также снижены по сравнению с нормой, что указывает на нарушение долговременной памяти. Оценка результатов исследования произвольного внимания по методике Шульте демонстрирует наличие нарушений произвольного внимания (выше нормальных значений время выполнения заданий:  $67,4 \pm 8,2$ ; эффектив-

ность:  $69,2 \pm 0,9$ ), нарушена концентрация, распределение и переключение внимания. Вработываемость:  $0,7 \pm 0,09$ . Показатели эффективности функций внимания и вработываемости свидетельствуют о снижении произвольного внимания и умственной работоспособности.

#### ВЫВОДЫ

1. Когнитивные расстройства характерны для больных с артериальной гипертензией трудоспособного возраста, даже при адекватном контроле уровня артериального давления.
2. Снижение когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени проявляется чаще в виде умеренных и лёгких когнитивных расстройств.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бильченко А.В. Когнитивные нарушения и деменция у пациентов с артериальной гипертензией / А.В. Бильченко, Л.Ф. Матюха // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 6 (104). – С. 71–75.
2. Коваленко В.Н. Стрес і хвороби системи кровообігу / В.Н. Коваленко. – Киев, 2015. – 355 с.
3. Осипов Е.В. Изучение когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией / Е.В. Осипов, М.М. Батишин, С.С. Саркисян // Современ. проблемы науки и образования. – 2015. – № 8 (2). – С. 254–258.
4. Fang M.C. Trends in Stroke Rates, Risk, and Outcomes in the United States, 1988–2008 / M.C. Fang, M. Perraiillon, K.Ghosh // Am. J. Med. – 2014. – Vol. 127, N 7. – P. 19–20.
5. Faraco G. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia / G. Faraco, S. Hoshide, K. Kario // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 62, N 5. – P. 810–817.
6. Justin B.N. Heart disease as a risk factor for dementia / B.N. Justin // Clin. Epidemiol. – 2013. – Vol. 5. – P. 135–145.
7. Nagai M. Hypertension and dementia / M. Nagai, S. Hoshide, K. Kario // Am. J. Hypertens. – 2010. – Vol. 23, N 2. – P. 116–124.
8. Skoog I. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) / I. Skoog, H. Lithell, L. Hansson // Am. J. Hypertens. – 2005. – Vol. 18.

9. Torre J.C. Cerebral hemodynamics and vascular risk factor: setting the stage for cognitive disease / J.C. Torre // J. Alzheimers. Dis. – 2012. – Vol. 32, N 3. – P. 553-567.

10. Wardlaw G. Mechanism of sporadic cerebral small vessel disease:insight from neuroimaging / G. Wardlaw, C. Smith // Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 12, N 5. – P. 483-497.

## REFERENCES

1. Bylchenko AV. [Cognitive disorders and dementia in patients with hypertension]. Ukr. med. chasopys. 2014;6(104):71-75. Russian.

2. Kovalenko VN. [Stress and cardiovascular diseases]. 2015;355. Ukrainian.

3. Osipov EV. [Study Cognitive disorders in patients with hypertension]. Sovr. problemy nauki i obrazovaniya. 2015;8(2):254-258. Russian.

4. Fang MC. Trends in Stroke Rates, Risk, and Outcomes in the United States, 1988-2008. Am. J. Med.; 2014.

5. Faraco G. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. J. Hypertens. 2013;62(5):810-817.

6. Justin BN. Heart disease as a risk factor for dementia. Clin. Epidemiol. 2013;5:135-145.

7. Nagai M. Hypertension and dementia. Am. J. Hypertens. 2010;23(2):116-124.

8. Skoog I. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Am. J. Hypertens. 2005;18.

9. Torre JC. Cerebral hemodynamics and vascular risk factor: setting the stage for cognitive disease. J. Alzheimers. Dis. 2012;32(3):553-67.

10. Wardlaw G, Smith C. Mechanism of sporadic cerebral small vessel disease:insight from neuroimaging. Lancet Neurol. 2013;12(5):483-497.

Стаття надійшла до редакції  
18.04.2016



УДК 616.12-005.4-008.9-06:616.132.2-008.6]-089

**Н.В. Чумаченко**

## **МОЖЛИВОСТІ ПОКРАЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ПІСЛЯ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ВТРУЧАННЯ З ПРИВОДУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ БЕЗ СТІЙКОЇ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST**

*Одеський національний медичний університет  
кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб і терапії  
(зав. – д. мед. н., проф., О.О. Якименко)  
Валіховський пров., 2, Одеса, 65000, Україна  
Odessa National Medical University  
Department propedeutics of internal diseases and therapy  
Valihovskyy Lane, 2, Odessa, 65000, Ukraine  
e-mail: n-chumachenko@list.ru*

**Ключові слова:** *черезшкірне коронарне втручання; метаболічний синдром; кверцетин*  
**Key words:** *percutaneous coronary intervention; metabolic syndrome; Quercetin*

**Реферат. Повышение эффективности лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом после перенесенного чрескожного коронарного вмешательства по поводу острого коронарного синдрома без стойкой элевации сегмента ST. Чумаченко Н.В.** В статье представлены оригинальные данные об улучшении эффективности лечения (уменьшении системного воспаления, стабилизации обмена липидов, улучшении качества жизни) у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома без стойкой элевации сегмента ST путем добавления к базовой терапии препарата кверцетин в дозе 40 мг 3 раза в сутки в течение  $12,07 \pm 1,51$  мес. Получены результаты по снижению высокоселективного C-реактивного белка (вСРБ) ( $2,51 \pm 0,93$ , нмоль/л. против  $3,12 \pm 0,43$ , нмоль/л.), ( $p=0,0007$ ), и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ( $4,01 \pm 0,36$ , ммоль/л. против  $4,29 \pm 0,71$ , ммоль/л.) ( $p=0,049$ ) в основной группе II ( $n=33$ ) по сравнению с группой контроля I ( $n=31$ ), соответственно. А также тромбина:  $5,96 \pm 1,89$ , нг/мл. во II группе по сравнению с  $3,91 \pm 1,43$ , нг/мл. в I группе, ( $p=0,0002$ ). Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) были достоверно большими ( $p=0,049$ ) во II группе ( $1,35 \pm 0,41$ , ммоль/л.) в сравнении с I ( $1,17 \pm 0,34$ , ммоль/л.).

**Abstract. Improvement of the efficiency of treatment in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome without ST-segment elevation. Chumachenko N.V.** The paper presents original data on improvement of effectiveness of treatment (reduction of systemic inflammation, stabilization of lipid metabolism, improvement of quality of life) in patients with coronary artery disease (CAD) and metabolic syndrome (MS), who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute coronary syndrome without ST-segment elevation (ACS nST) by adding quercetin to basic therapy, 40 mg 3 times a day during the  $12,07 \pm 1,51$  months. The reduction of a high sensitive C-reactive proteins (hs-CRP), ( $2,51 \pm 0,93$ , nmol / L., versus  $3,12 \pm 0,43$ , nmol / L.), ( $p = 0,0007$ ) and low-density lipoproteins (LDL), ( $4,01 \pm 0,36$ , mmol / L., versus  $4,29 \pm 0,71$ , mmol / L.), ( $p=0,049$ ) in the main group II ( $n = 33$ ) as compared with the control group I ( $n=31$ ), respectively, as well as thrombin:  $5,96 \pm 1,89$ , ng / mL. in group I as compared with  $3,91 \pm 1,43$ , ng / mL. in group II, ( $p=0,0002$ ) was revealed. High density lipoproteins (HDL) were significantly greater ( $p = 0,049$ ) in the group II ( $1,35 \pm 0,41$ , mmol / L.) in comparison with the group I ( $1,17 \pm 0,34$ , mmol / L.).

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) лідирують серед причин смертності працездатного населення [4]. Одним з важливих факторів ризику ССЗ є метаболічний синдром (МС), який на цей час розглядається як пандемія, що поширюється в усьому світі у зв'язку з надмірною масою тіла (ожирінням) та малорухомим способом життя дорослого населення. Наявність МС подвоює ризику виникнення кардіоваскулярної патології в наступні 5-10 років та в 3-6 разів підвищує ймовірність маніфестації цукрового діабету 2 типу [8, 9].

Актуальною задачею є розробка стандартів терапії і вторинних профілактичних заходів ішемічної хвороби серця (ІХС), що перебігає на тлі МС, коли потрібний цільовий вплив як на загальні ланки патогенезу цих станів, так і на специфічні процеси в серцево-судинній та імуноендокринній системах [11].

Одним з перспективних напрямків у лікуванні цієї групи пацієнтів є вплив на системну запальну відповідь і пов'язані з нею гіперліпідемію та інсулінорезистентність (ІР) [3]. Особливу увагу привертають речовини антиоксидантної дії, що знижують активність перекисного окиснення ліпідів, мають ендотелій-протекторні властивості. В аспекті такої патофізіологічної відповіді перспективною є група біофлавоноїдів [2, 7], серед якої важливу нішу займає кверцетин. Однак до теперішнього часу немає єдиної думки

в питаннях тривалості лікування препаратами кверцетину та їх оптимальних терапевтичних доз при довготривалому застосуванні. Найбільш суперечливим це питання стає при лікуванні пацієнтів з коморбідною патологією після ургентного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), у зв'язку з великою кількістю базових медикаментозних препаратів згідно з протоколом, з одного боку, та потребою у впливі на більшу кількість ланок патогенезу, з іншого.

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування пацієнтів з ІХС та МС, які перенесли ЧКВ з приводу гострого коронарного синдрому без стійкої елевації сегмента ST (ГКС без ST) шляхом корекції дисліпідемії та системного запалення.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Під нашим проспективним наглядом перебувало 64 пацієнти (Ч : Ж = 55 : 9) у віці  $66,9 \pm 12,4$  року, які відповідали таким критеріям включення / виключення. Критерії включення: 1) вік 40-75 років; 2) ЧКВ з імплантацією drug-eluting stents (DES) з приводу ГКС без ST; 3) фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) (за Simpson) на момент включення за даними ехокардіоскопії (ЕхоКС) не менше 40%; 4) наявність МС. Критерії виключення: 1) неконтрольована артеріальна гіпертензія (АГ) з рівнем систолічного артеріального тиску (АТ)

більше 180 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ більше 110 мм рт. ст. у стані спокою на тлі прийому якнайменше трьох гіпотензивних препаратів; 2) швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>., 3) загальні протипоказання для терапії препаратами кверцетину.

На другу добу після ЧКВ пацієнти були розподілені на дві групи шляхом простої рандомізації. Пацієнти групи I (n=31) отримували стандартну терапію за відповідним протоколом [5]. Пацієнтам групи II (n=33) було додатково призначено препарат «Квертин», таблетки для розжовування по 40 мг, виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» у дозі 40 мг 3 рази на добу протягом 1 року.

Пацієнти були активно запрошені до клініки через 1 рік, де було проведено загальноклінічне обстеження, а також визначення тромбіну та високоселективного С-реактивного пептиду (вСРП) плазми. Концентрацію тромбіну (референтний інтервал 1,18 - 3,41 нг/мл) та вСРП (референтні показники 0 - 0,5 мг/л) вимірювали шляхом імуноферментного аналізу («DRG», США - для вСРП; «Assay Max Human Thrombin Complexes», США - для тромбіну). Наявність критеріїв МС оцінювали згідно з рекомендаціями NCEP АТР-III 2001 року, модифікованими в 2005 році [1, 10]. Пацієнтам було запропоновано заповнити опитувальник EQ-5D з оцінкою якості життя за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) [13].

Дослідження пацієнтів проведені відповідно до директив Комітету з питань етики МОЗ України та локальної етичної комісії, рекомендацій "Належної клінічної практики" (Good

Clinical Practice). До виконання рандомізації всі учасники дослідження підписали інформовану згоду. Авторами вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистична обробка представлених даних проводилась за допомогою програмної системи Statistica (версія 8.0) з розрахунком середнього арифметичного, стандартного відхилення, з урахуванням методів виявлення відмінностей для якісних ( $\chi^2$ ) та кількісних (t) змінних. Різниця вважалася достовірною при рівнях  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Сформовані досліджувані групи достовірно не відрізнялися за значущими клініко-анамнестичними (вік, стать, відсоток пацієнтів з ожирінням, АГ, ЦД, паління в анамнезі) та лабораторно-інструментальними (ліпідограма, індекс НОМА, клас серцевої недостатності за NYHA, ЕхоКС) характеристиками. Період нагляду за пацієнтами становив  $12,07 \pm 1,51$  міс.

Серед досліджуваних пацієнтів отримано достовірно вищі дані в I групі порівняно з II групою відносно показників вСРП ( $3,12 \pm 0,43$ , нмоль/л. та  $2,51 \pm 0,93$ , нмоль/л.), ( $p=0,0007$ ); ЛПНЦ ( $4,29 \pm 0,71$ , ммоль/л. та  $4,01 \pm 0,36$ , ммоль/л.), ( $p=0,049$ ) та тромбіну:  $5,96 \pm 1,89$ , нг/мл. та  $3,91 \pm 1,43$ , нг/мл., ( $p=0,0002$ ) для I та II групи відповідно. Щодо ЛПВЩ, результати становили  $1,17 \pm 0,34$ , ммоль/л. та  $1,35 \pm 0,41$ , ммоль/л. ( $p=0,049$ ) для I та II груп відповідно. Визначена тенденція до зниження ТГ та загального холестерину у пацієнтів II групи порівняно з I, але дані недостовірні (табл.).

**Динаміка показників ліпідограма та системного запалення у пацієнтів з ІХС на другу добу після ЧКВ з приводу ГКС без ST та через 1 рік (M±m)**

Показник <sup>1</sup>	2 доба після ЧКВ		1 рік після ЧКВ	
	I група (n=31)	II група (n=33)	I група (n=31)	II група (n=33)
Загальний ХС, ммоль/л	7,42 ± 1,33	7,73 ± 2,14	6,80 ± 1,07	6,39 ± 0,97
ТГ, ммоль/л	2,45 ± 0,76	2,71 ± 0,63	2,11 ± 0,52	1,83 ± 0,78
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,01 ± 0,31	0,89 ± 0,33	1,17 ± 0,34	1,35 ± 0,41*
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	5,76 ± 1,45	4,98 ± 1,83	4,29 ± 0,71	4,01 ± 0,36*
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	1,01 ± 0,39	1,21 ± 0,44	0,94 ± 0,11	0,89 ± 0,10
вСРП, нмоль/л	7,14 ± 0,81	6,92 ± 1,07	3,12 ± 0,43	2,51 ± 0,93*
Тромбін, нг/мл	7,78 ± 2,03	8,12 ± 2,16	5,96 ± 1,89	3,91 ± 1,43*

Примітки: <sup>1</sup> – дані представлені у вигляді: середнє ± стандартне відхилення; ХС – загальний холестерин; ТГ – тригліцериди; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; ЛПНЦ – ліпопротеїни низької щільності; ЛПДНЦ – ліпопротеїни дуже низької щільності; вСРП – високоселективний С-реактивний пептид; \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з відповідним показником групи I.

Одним з найбільш обговорюваних в останні роки процесів, що консолідує компоненти МС і асоційовані з ним захворювання, виступає хронічне запалення. Найбільш актуальними є дві точки зору з цього приводу. Перша заснована на тому, що системна відповідь активується під час розвитку внутрішньоартеріального запалення, в якому артеріальні пристінкові макрофаги секретують прозапальні цитокіни у відповідь на чисельні стимули. Відповідно до другої точки зору, хронічну повільну запальну реакцію індукують екстравакулярні стимули. Результатом і того, й іншого патогенетичного шляху стає запуск запального каскаду, що веде в кінцевому підсумку до інсулінорезистентності та атеросклерозу [6]. В якості маркерів запалення, в першу чергу, розглядають гострофазні білки – це білки коагуляції (фібриноген, тромбін), транспортні білки (церулоплазмін, гаптоглобін, феритин, С-реактивний білок та ін.), які виконують функції медіаторів імунної системи [15].

В основі розвитку атеросклерозу лежить окиснення ЛПНЩ і захоплення окиснених ЛПНЩ макрофагами з утворенням пінистих клітин. У зв'язку з тим, що флавоноїди мають антиоксидантну активність, передбачається, що вони здатні пригнічувати процеси окиснення ЛПНЩ. Також виявлено, що кверцетин селективно акумулюється в атеросклеротичних бляшках. Згідно з результатами останніх досліджень, основною мішенню для кверцетину є пінисті клітини, які утворюються з макрофагів внаслідок інтенсивного захоплення ефірів холестерину. Крім прямого інгібування окиснення ЛПНЩ за рахунок своєї антирадикальної активності, кверцетин і його похідні також мають здатність блокувати синтез медіаторів запалення і при-

гнічувати окиснювальні ферменти, включатися до обміну арахідонової кислоти [14]. У той же час для молекули кверцетину було продемонстровано її здатність пригнічувати екзоцитоз щільних і  $\alpha$ -гранул, мобілізацію кальцію та поширення розповсюдження тромбоцитів у руслі [12].

Таким чином, кожний з вищеописаних механізмів дії кверцетину веде до позитивної динаміки об'єктивних та лабораторних показників серед пацієнтів з ІХС та МС після ЧКВ. Окрім того, суб'єктивна якість життя обстежених хворих, за даними ВАШ опитувальника EQ-5D, становила  $69,37 \pm 11,43, \%$  для I групи та  $77,21 \pm 18,31, \%$  ( $p=0.039$ ) для II групи.

## ВИСНОВКИ

1. Стан пацієнта після коронарного стентування, особливо в ургентній ситуації, при наявності коморбідних станів, потребує довготривалого спостереження з індивідуальним підходом. Застосування кверцетину в дозі 40 мг 3 рази на добу протягом 1 року додатково до стандартної терапії сприяє стабілізації показників обміну ліпідів, знижує системну запальну активність, має позитивний вплив на суб'єктивну якість життя.

2. Перспективи подальших досліджень: потребують поглибленого вивчення порівняльної характеристики кардіопротекторної терапії з різними механізмами дії з оцінкою її впливу на метаболічні порушення, якість життя, загальну та серцево-судинну летальність; фармакогенетичне обґрунтування вибору лікувальної схеми, враховуючи індивідуальні особливості клінічної картини захворювання на тлі метаболічних порушень.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Братусь В.В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Братусь, Т.В. Талева, В.А. Шумаков. – Київ: Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
2. Доголіч О.І. Біофлавоноїд кверцетин як засіб профілактики кардіоваскулярного ризику у хворих на подагру з високим рівнем коморбідності / О.І. Доголіч, О.І. Волошин // Фітотерапія. Часопис. – 2014. – № 4. – С. 88-90.
3. Долженко М.Н. К вопросу о целесообразности применения метаболической кардиопротекции в эпоху доказательной медицины / М.Н. Долженко // Журнал сучасного лікаря. – 2012. – № 2/3. – С. 3-6.
4. Какорин С.В. Клинический случай острого коронарного синдрома у больного сахарным диабетом

- 2-го типа / С.В. Какорин, Е.Н. Кононец // Медицинский совет. – 2015. – № 8. – С. 22-30.

5. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегменту ST / під ред. В.О. Шумакова, О.М. Пархоменко // Укр. кардіол. журнал. – 2013. – Додаток № 2. – С. 50.

6. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Ю.С. Тараховский, Ю.А. Ким, Б.С. Абдрашилов, Е.Н. Музафаров. – Пушино: Synchronbook, 2013. – 311 с.

7. Щегольков А.М. Комплексная медицинская реабилитация больных инфарктом миокарда в функционально-восстановительном периоде с включением

биофлавоноидов / А.М. Щегольков, В.П. Ярошенко, А.В. Шакула // *Лечащий врач*. – 2010. – № 4. – С. 77-81.

8. A gluco-metabolic risk index with cardiovascular risk stratification potential in patients with coronary artery disease / M. Anselmino, K. Malmberg, L. Ryden, J. Ohrvik // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2009. – Vol. 6, N 2. – P. 62-70.

9. Effects of metabolic syndrome on early mortality and morbidity in coronary artery bypass graft patients / A. Ozyazicioglu, S. Yalcinskaya, A. Vural [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2010. – Vol. 38, N 1. – P. 202-207.

10. Grundy S. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition / S. Grundy, H. Brewer, J. Cleeman // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 433-438.

11. *Metabolic Syndrome: New Insights for the Healthcare Professional: 2013 Edition / Gen. Edition Q. Ashton Acton*. – Atlanta: ScholarlyEditions, 2013. – 115 p.

12. Mosawy S. Effect of the flavonol quercetin on human platelet function: a review / S. Mosawy // *Food Public Health*. – 2015. – Vol. 5, N 1. – P. 1-9.

13. Self-reported health status (EQ-5D) in adults with congenital heart disease / M. Berghammer, J. Karlsson, I. Ekman [et al.] // *Int. J. Card.* – 2013. – Vol. 165, Issue 3. – P. 537-543.

14. Soares R. Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis in the Metabolic Syndrome / R. Soares, C. Costa. – Porto: Springer Science & Business Media, 2009. – 210 p.

15. Tsimikas S. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients / S. Tsimikas, J. Willerson, P. Ridker // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 19-31.

## REFERENCES

1. Bratus' VV, Taleva TV, Shumakov VA. [Obesity, insulin resistance, metabolic syndrome: basic and clinical aspects]. 2nd ed. Kiev: Chetverta khvilya; 2009;416. Russian.

2. Dogolich OI, Voloshin OI. [Flavonoid quercetin as a means of preventing cardiovascular risk in patients with gout with high comorbidity]. *Fitoterapiya. Chasopis*. 2014;4:88-90. Ukrainian.

3. Dolzhenko MN. [On the question of the appropriateness of metabolic cardioprotection in an era of evidence-based medicine]. *Zhurnal suchasnogo likarja*. 2012;2(3):3-6. Russian.

4. Kakorin SV, Kononec EN. [Clinical case of acute coronary syndrome in patients with diabetes type 2]. *Medicinskij sovet*. 2015;8:22-30. Russian.

5. Shumakova VO, Parhomenko OM, editors. [The recommendations of the Ukrainian Association of Cardiologists for the treatment of patients with acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation]. Kiev: Chetverta hvilja; 2013;50. Ukrainian.

6. Tarahovskij JuS, Kim JuA, Abdrasilov BS, Muzafarov EN. [Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine]. Pushhino: Sunchrobook. 2013;311. Russian.

7. Shhegol'kov AM, Jaroshenko VP, Shakula AV. [Comprehensive medical rehabilitation of patients with myocardial infarction in the functional and recovery period with the inclusion of bioflavonoids]. *Lechashhij vrach*. 2010;4:77-81. Russian.

8. Anselmino M, Malmberg K, Ryden L, Ohrvik J. A gluco-metabolic risk index with cardiovascular risk

stratification potential in patients with coronary artery disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2009;6(2):62-70.

9. Ozyazicioglu A, Yalcinskaya S, Vural A, Yumun G, Bozkurt O. Effects of metabolic syndrome on early mortality and morbidity in coronary artery bypass graft patients. *J Int Med Res*. 2010;38(1):202-7.

10. Grundy S, Brewer H, Cleeman J, Smith S, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.

11. *Metabolic Syndrome: New Insights for the Healthcare Professional: 2013 Edition*. Q. Ashton Acton, editor. Atlanta: ScholarlyEditions. 2013;115.

12. Mosawy S. Effect of the flavonol quercetin on human platelet function: a review. *Food and Public Health*. 2015;5(1):1-9.

13. Berghammer M, Karlsson J, Ekman I, Eriksson P, Dellborg M. Self-reported health status (EQ-5D) in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;165:537-43.

14. Soares R, Costa C. Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis in the Metabolic Syndrome. Porto: Springer Science & Business Media. 2009;210.

15. Tsimikas S, Willerson J, Ridker P. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:19-31.

Стаття надійшла до редакції  
16.03.2016





**В.О. Кондратьєв,  
А.В. Різник**

## **ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ В ПЕРІОД НАПАДУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра педіатрії 2

(зав. – д. мед. наук, проф. В.О. Кондратьєв)

вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Department of pediatrics 2

Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: dsma@dsma.dp.ua

**Ключові слова:** діти, серцево-судинна система, гемодинаміка, бронхіальна астма  
**Key words:** children, cardiovascular system, hemodynamic, bronchial asthma

**Реферат.** Нарушения сердечной гемодинамики в приступном периоде бронхиальной астмы у детей. Кондратьев В.А., Резник А.В. С помощью метода доплерэхокардиографии было изучено функциональное состояние желудочков сердца и характер нарушений гемодинамики у 48 больных 5-17 лет в приступном периоде среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы. Группу сравнения составили 40 здоровых сверстников. Нарушения центральной и периферической гемодинамики в приступном периоде астмы сопровождалась у детей одновременно систолической и диастолической дисфункцией левого и правого желудочков сердца, при этом правый желудочек функционировал в режиме гипердинамики, а левый желудочек - в режиме гиподинамии. Комбинированный систоло-диастолический вариант дисфункции одновременно правого и левого желудочков развивался у 58,3% больных со среднетяжелой и у 91,6% больных с тяжелой астмой. В приступном периоде бронхиальной астмы у детей развивалась одинаковая направленность систолической и диастолической дисфункции желудочков сердца, что характеризовалось синхронизацией их функции. Оценка функционального взаимодействия желудочков в условиях приступа тяжелой астмы показала прямую и высокую ( $r=0,67$ ) корреляционную взаимосвязь между показателем  $Tei$  index левого и правого желудочков, характеризующим их систолическую функцию, что в условиях повышения гемодинамической преднагрузки свидетельствовало о компенсаторном повышении систолического взаимодействия желудочков. Прямая и высокая ( $r=0,69$ ) корреляционная взаимосвязь между показателем времени изоволюмического расслабления левого и правого желудочков, характеризующим их диастолическую функцию, свидетельствовала о компенсаторном повышении диастолического взаимодействия желудочков в условиях повышения гемодинамической постнагрузки. Дисбаланс центрального и периферического звена гемодинамики в приступном периоде бронхиальной астмы у детей свидетельствовал о развитии сердечной недостаточности, которая компенсировалась преимущественно за счет увеличения частоты сердечных сокращений.

**Abstract.** Disorders of cardiac hemodynamic in attack period of bronchial asthma in children. Kondratiev V.A., Reznik A.V. By dopplerechocardiography method there was studied functional state of cardiac ventricles and character of hemodynamic disorders in 48 patients aged 5-17 years in attack period of moderately-severe and severe bronchial asthma. Group of comparison included 40 healthy peers. Disorders of central and peripheral hemodynamic in attack period of bronchial asthma in children were accompanied both by systolic and diastolic dysfunction of the left and right heart ventricles, herewith right ventricle was functioning in the mode of hyperdynamic, and left one – in the mode of hypodynamic. Combined systolic-diastolic variant of dysfunction both of right and left ventricles was developing in 58,3% of patients with moderately-severe and in 91,6% of patients with severe bronchial asthma. In the attack period of bronchial asthma in children equal directionality of systolic and diastolic dysfunction of heart ventricles was developing; this was characterized by synchronization of their function. Assessment of functional interaction of the ventricles under conditions of severe asthma attack showed direct and high ( $r=0,67$ ) correlative interaction between finding of  $Tei$  index of the left and right ventricles, which characterize their systolic function; this, under conditions of increased hemodynamic pre-loading testified to compensatory increase of systolic interaction of ventricles. Direct and high ( $r=0,69$ ) correlative interaction between time indices of isovolumic relaxation of the left and right ventricles, characterizing their diastolic function, testified to compensatory increase of diastolic interaction of ventricles under conditions of increase of hemodynamic post-loading. Imbalance of central and peripheral link of hemodynamic in attack period of bronchial asthma in children testified to development of cardiac insufficiency, which was compensated predominantly at the expense of increase of heart contractions rate.

Підвищення внутрішньогрудного тиску й гіпоксія міокарда в період нападу бронхіальної астми (БА) можуть призвести до розвитку серцевої недостатності, клінічні прояви якої в дитячому віці маскуються явищами дихальної недостатності. При цьому відомості, що стосуються гемодинамічної перебудови малого й великого кола кровообігу в період нападу БА, мають протирічний характер [4], а в дитячому віці вивчені недостатньо [2]. У дорослих хворих з БА різного ступеня тяжкості достатньо часто виявляється діастолічна дисфункція як правих, так і лівих відділів серця, яка зростає залежно від тяжкості астми. Крім того, при тяжкій БА має місце помірне погіршення систолічної функції лівого шлуночка [1, 4], при цьому важливим є визначення характеру взаємодії шлуночків серця, який може свідчити про компенсацію або прогресування серцевої недостатності. У цьому плані метод доплерехокардіографії (ДопплерЕхоКГ) є чутливим для раннього визначення систолічної та діастолічної дисфункції правих і лівих відділів серця [1, 8].

Метою дослідження було визначення функціонального стану шлуночків серця та характеру порушень центральної і периферичної гемодинаміки в дітей у період нападу БА залежно від тяжкості захворювання за допомогою ДопплерЕхоКГ.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Клінічні дослідження були проведені в 2014-2015 роках на базі пульмонологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Дніпропетровська. Були обстежені 48 хворих віком від 5 до 17 років із персистою БА в період нападу. Розподіл обстежених дітей на групи було здійснено з урахуванням тяжкості хвороби відповідно до чинних рекомендацій [7]. Першу групу становили 24 хворих із середньотяжким ступенем БА (БАСС), другу - 24 хворих з тяжким ступенем БА (БАТС). Контрольну групу склали 40 здорових дітей-однolitків, які не мали соматичної патології.

Для дослідження функціонального стану шлуночків серця, центральної та периферичної гемодинаміки використовували ехокардіографію та доплерехокардіографію в імпульсному режимі (PW), що здійснювалися одночасно на ультразвуковому сканері "Acuson CV70" (Siemens) за стандартною методикою [3]. У стандартних позиціях вимірювались діастолічний діаметр лівого (Дд, см) і правого шлуночка (Дпш, см). У зв'язку з тим, що обстеження здійснювалися в дітей різного віку (від 5 до 17 років), ехометричні показники серця були нормалізовані за площею

тіла (Т). Розраховувались показники центральної і периферичної гемодинаміки: ударний індекс ( $UI, \text{мл/м}^2$ ), серцевий індекс ( $CI, \text{л/хв}\cdot\text{м}^2$ ), дільовий периферичний опір (ДПО, ум.од.).

Для оцінки систолічної функції шлуночків серця розраховували час ізоволюмічного скорочення лівого шлуночка (ЛШ) і правого шлуночка (ПШ), нормалізований за інтервалом RR ( $IVCT/RR, \text{мс}$ ), фракцію викиду ЛШ (ФВ,%) та  $Tei$  index обох шлуночків. Для оцінки діастолічної функції ЛШ і ПШ реєстрували швидкісні показники кровотоку на мітральному і трикуспідальному клапані в режимі імпульснохвильового доплера. Вимірювали показники, найбільш інформативні для виявлення діастолічної дисфункції шлуночків [10]: швидкість раннього діастолічного наповнення шлуночка ( $V_E, \text{м/с}$ ), швидкість пізнього діастолічного наповнення шлуночка ( $V_A, \text{м/с}$ ), їх співвідношення ( $V_E/V_A, \text{ум.од.}$ ); час уповільнення швидкості кровотоку у фазу раннього діастолічного наповнення ( $DT/RR, \text{мс}$ ) та час ізоволюмічного розслаблення шлуночка ( $IVRT/RR, \text{мс}$ ), які були нормалізовані за інтервалом RR [5].

Математичний аналіз та статистичне опрацювання цифрового матеріалу проводилися з використанням альтернативного, варіаційного й кореляційного статистичного аналізу за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Excel 7.0. Вірогідність відмінності оцінювалась за допомогою параметричного критерію Фішера-Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,05$  [6].

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Проведені дослідження стану центральної і периферичної гемодинаміки показали, що середні показники ударного індексу (UI) в дітей 1-ї групи з БАСС і 2-ї групи з БАТС в нападі астми були дещо збільшеними (табл. 1), але не мали достовірних відмінностей з контрольною групою здорових дітей ( $p > 0,1$ ).

У хворих з БАСС переважав гіпокінетичний тип гемодинаміки (66,7%), значно рідше виявлявся гіперкінетичний (25%) і еукінетичний (8,3%) тип гемодинаміки, при тому що середній показник CI був достовірно вище, ніж у здорових, а середній показник ДПО – достовірно нижче, ніж у здорових ( $p < 0,05$ ). У хворих з БАТС, навпаки, переважав гіперкінетичний тип гемодинаміки (45,8%), рідше виявлявся гіпокінетичний (29,2%) і еукінетичний (25%) тип гемодинаміки, при тому що середній показник CI був значно вище, ніж у здорових, а середній показник ДПО – значно нижче, ніж у здорових ( $p < 0,01$ ). Вивчення кореляційного взаємозв'язку

між показниками центральної і периферичної ланки гемодинаміки показало, що на відміну від здорових дітей, у яких існував сильно виражений негативний кореляційний взаємозв'язок між УІ і ДПО ( $r=-0,92$ ) та СІ і ДПО ( $r=-0,94$ ), що не залежав від типу гемодинаміки, у хворих на БА дітей спостерігався дисбаланс гемодинаміки, коли коефіцієнти кореляції між УІ і ДПО були менш значущими: при БАСС  $r=-0,75$ , при БАТС

$r=-0,62$  ( $p>0,05$  і  $p<0,05$  порівняно зі здоровими), а коефіцієнти кореляції між СІ і ДПО при БАСС і БАТС суттєво не відрізнялись від здорових ( $r=-0,87$  і  $r=-0,89$ ). Такі тенденції свідчили про існуючий дисбаланс центральної і периферичної ланки гемодинаміки в нападі БА у дітей, який був загрозою розвитку серцевої недостатності, але компенсувався за рахунок збільшення частоти серцевих скорочень.

Таблиця 1

**Показники центральної гемодинаміки в дітей у період нападу БА (M±m)**

ДопплерЕхоКГ показники	Групи обстежених		
	перша група (n = 24)	друга група (n = 24)	контрольна група (n = 40)
УІ, мл/м <sup>2</sup>	46,28±4,57	48,73±2,49	44,62±5,42
СІ, л/хв×м <sup>2</sup>	4,48±0,46*	5,38±0,40**	3,31±0,42
ДПО, ум.од.	18,3±1,8*	15,2±1,4**	23,4±1,6

Примітки: достовірність різниць з контрольною групою \*-  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$ .

Аналіз функціонального стану шлуночків серця показав, що середні показники діастолічного діаметра ЛШ (Дд/Т) у хворих дітей обох груп не відрізнялись від норми, при цьому се-

редні показники діастолічного діаметра ПШ (Дпш/Т) у дітей 1-ї групи з БАСС і 2-ї групи з БАТС в нападі астми були значно збільшеними ( $p<0,01$ ) порівняно з контрольною групою (табл. 2).

Таблиця 2

**Допплерехокардіографічні показники систолічної функції шлуночків серця в дітей у період нападу БА (M±m)**

ДопплерЕхоКГ показники	Групи обстежених		
	перша група (n = 24)	друга група (n = 24)	контрольна група (n = 40)
Дд/Т, см/м <sup>2</sup>	3,84±0,21	3,66±0,24	3,96±0,09
ФВ, %	71,4±1,54	70,95±2,25	70,6±2,2
IVCT <sub>ЛШ</sub> /RR, мс	123,0±13,2***	116,0±6,1***	74,0±6,0
Tei index <sub>ЛШ</sub> , ум. од.	0,52±0,036**	0,53±0,020**	0,38±0,02
Дпш/Т, см/м <sup>2</sup>	1,18±0,09**	1,16±0,08**	0,91±0,08
IVCT <sub>ПШ</sub> /RR, мс	118,0±13,2***	124,0±7,3***	71,0±6,0
Tei index <sub>ПШ</sub> , ум. од.	0,50±0,042*	0,55±0,029**	0,41±0,03

Примітки: достовірність різниць з контрольною групою \*-  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$ ; \*\*\* -  $p<0,001$ .

Середні величини показників систолічної функції ЛШ (IVCT<sub>ЛШ</sub>/RR) і (Tei index) у хворих 1-ї і 2-ї групи були значно збільшеними порівняно з контрольною групою ( $p<0,001$  для показника IVCT<sub>ЛШ</sub>/RR і  $p<0,01$  для показника Tei

index відповідно). При цьому середні величини показників систолічної функції ПШ (IVCT<sub>ПШ</sub>/RR) і (Tei index) у хворих 1-ї і 2-ї групи також були значно збільшеними порівняно з контрольною групою ( $p<0,001$  для показника IVCT<sub>ПШ</sub>/RR

і  $p < 0,05$  та  $p < 0,01$  в 1-й і 2-й групах для показника Tei index відповідно). В цілому, за двома цими показниками систолічна дисфункція ЛШ у нападі БА виявлялась у 58,3% хворих 1-ї групи і у 83,2% хворих 2-ї групи, а систолічна дисфункція ПШ у нападі БА виявлялась у 66,7% хворих 1-ї групи і в 91,6% хворих 2-ї групи, тобто в обох групах у більшості хворих виявлялась систолічна дисфункція обох шлуночків серця, що було більш характерно для тяжкої астми.

Аналіз діастолічної функції шлуночків серця показав, що найбільш значно порівняно з контрольною групою здорових дітей в нападі БА були збільшені середні показники DT/RR і IVRT/RR як лівого так і правого шлуночків (табл. 3), притому як у 1-й, так і у 2-й групі хворих ( $p < 0,001$ ). Індивідуальний аналіз цих показників показав, що одночасна діастолічна дисфункція (за 1 типом) обох шлуночків серця частіше виявлялась у хворих 2-ї групи: у 91,6% і 66,7% випадків відповідно ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3

**Допплерехокардіографічні показники діастолічної функції шлуночків серця в дітей у період нападу БА ( $M \pm m$ )**

ДопплерЕхоКГ показники	Групи обстежених		
	перша група (n = 24)	друга група (n = 24)	контрольна група (n = 40)
$V_{E\text{ ЛШ}}, \text{ м/с}$	0,95±0,041	0,97±0,034	0,98±0,06
$V_{A\text{ ЛШ}}, \text{ м/с}$	0,52±0,025	0,58±0,032	0,54±0,04
$V_{E\text{ ЛШ}}/V_{A\text{ ЛШ}}, \text{ ум. од.}$	1,86±0,09	1,72±0,11	1,88±0,13
DT <sub>ЛШ</sub> /RR, мс	229,2±23,1**	265,3±20,4**	153,0±14,0
IVRT <sub>ЛШ</sub> /RR, мс	115,3±7,2**	139,1±6,3**	79,0±6,0
$V_{E\text{ ПШ}}, \text{ м/с}$	0,61±0,029	0,69±0,022*	0,60±0,03
$V_{A\text{ ПШ}}, \text{ м/с}$	0,40±0,026	0,47±0,025*	0,38±0,03
$V_{E\text{ ПШ}}/V_{A\text{ ПШ}}, \text{ ум. од.}$	1,54±0,055	1,50±0,08	1,63±0,11
DT <sub>ПШ</sub> /RR, мс	210,1±26,2**	228,3±13,4**	130,0±20,0
IVRT <sub>ПШ</sub> /RR, мс	122,3±10,2**	154,1±10,3**	78,0±5,0

Примітки: достовірність різниць з контрольною групою \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

Для визначення функціональної взаємодії правого й лівого шлуночків серця в період нападу БА було проведено кореляційний аналіз взаємозв'язків ДопплерЕхоКГ-показників систолічної і діастолічної функції ЛШ і ПШ, який при порівнянні з групою здорових дітей показав деякі відмінності. Так, кореляційний взаємозв'язок між Tei index ЛШ і ПШ при БАСС також, як і у здорових дітей, був прямим і помірним ( $r = 0,47$  і  $r = 0,38$  відповідно), але достовірно більш слабким порівняно з групою БАТС, де кореляційний взаємозв'язок між цим показником систолічної функції шлуночків був прямим і високим ( $r = 0,67$  при  $p < 0,05$ ), що в умовах підвищення гемодинамічного переднавантаження могло свідчити про компенсаторне підвищення систолічної взаємодії шлуночків.

Кореляційний взаємозв'язок між показником часу ізволюмічного розслаблення ЛШ і ПШ (IVRT<sub>ЛШ</sub>/RR), який характеризував діастолічну функцію шлуночків, при БАСС також, як і у здорових дітей, був прямим і помірним ( $r = 0,40$  і  $r = 0,45$ , відповідно), але достовірно більш слабким порівняно з групою БАТС, де кореляційний взаємозв'язок між цим показником діастолічної функції шлуночків був прямим і високим ( $r = 0,69$  при  $p < 0,05$ ), що в умовах підвищення гемодинамічного постнавантаження могло свідчити про компенсаторне підвищення діастолічної взаємодії шлуночків.

Кореляційний взаємозв'язок між показником взаємовідношення швидкості пізнього й раннього діастолічного наповнення ЛШ і ПШ ( $V_{E\text{ ЛШ}}/V_{A\text{ ПШ}}$ ), який також характеризував діастолічну функцію

шлуночків, при БАСС був прямим і помірним ( $r=0,48$ ), а при БАТС – прямим і високим ( $r=0,58$ ), при цьому у здорових дітей такий взаємозв'язок був недостовірним ( $r=0,1$ , при  $p<0,001$  порівняно з хворими на БА), що також свідчило про компенсаторне підвищення діастолічної взаємодії шлуночків в період нападу БА.

Літературні дані свідчать, що дисфункція ПШ у комбінації з дисфункцією ЛШ негативно впливає на прогноз розвитку серцевої недостатності [9]. За визначеними нами відхиленнями ДопплерЕхоКГ-показників у нападі БА комбінований систоло-діастолічний варіант дисфункції одночасно правого і лівого шлуночків розвивався в 58,3% хворих з БАСС і в 91,6% хворих з БАТС, що могло свідчити про розвиток у таких випадках серцевої недостатності.

## ВИСНОВКИ

1. Порушення центральної і периферичної гемодинаміки в період нападу БА у дітей супроводжуються одночасно систолічною і діастолічною дисфункцією лівого і правого шлуночків серця ПШ, що є більш характерним для БАТС, при цьому ПШ працює в режимі гіпердинамії, а ЛШ – в режимі гіподинамії.

2. У період нападу БА у дітей розвивається однакова спрямованість систолічної і діастолічної дисфункції лівого і правого шлуночків серця, що характеризується синхронізацією їх функцій.

3. Існуючий дисбаланс центральної і периферичної ланки гемодинаміки в нападі БА у дітей може свідчити про розвиток серцевої недостатності, яка компенсується за рахунок збільшення частоти серцевих скорочень.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баранов В.Л. Сравнительная характеристика доплерографических исследований в оценке диастолической функции у больных бронхиальной астмой / В.Л. Баранов, М.А. Харитонов, М.И. Хрусталева // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 20-24.

2. Белякова А.В. Состояние системной и легочной гемодинамики и микроциркуляции при бронхиальной астме у детей / А.В. Белякова, М.И. Шишкіна // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 4. – С.30-33.

3. Воробьев А.С. Амбулаторная эхокардиография у детей : руководство для врачей / А.С. Воробьев. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 543 с.

4. Гринберг Н.Б. Анализ и прогнозирование микроангиопатий и кардиогемодинамического ремоделирования при бронхиальной астме: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Н.Б. Гринберг. – Астрахань, 2011. – 24 с.

5. Рыбакова М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков.-Москва: Издат. дом «Видар-М», 2008. – 512 с.

6. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.

7. GINA REPORT, Global Strategy for Asthma Management and Prevention/ revised, 2014. – P. 1-132.

8. Improved left and right ventricular functions with trimetazidine in patients with heart failure: a tissue Doppler study / Y.Gunes, U. Guntekin, M.Tuncer [et al.] // Heart Vessels. – 2009. – Vol. 24, N 4. – P. 277-282.

9. Prognostic value of tissue Doppler right ventricular systolic and diastolic function indexes combined with plasma B-type natriuretic Peptide in patients with advanced heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / V. Bistola, J.T. Parissis, I. Paraskevaidis [et al.] // Am. J. Cardiology. – 2010. – Vol. 105, N 2. – P. 249-254.

10. Right ventricular diastolic dysfunction and the acute effects of sildenafil in pulmonary hypertension patients/ C.T.Gan, S.Holverda, J.T. Marcus [et al.] // Chest.-2007. – Vol. 132, N 1. – P. 11-17.

## REFERENCES

1. Baranov VL, Kharitonov MA, Khurstalyova MI. [Comparative characteristic of dopplerographic investigations in the assessment diastolic function in patients with bronchial asthma]. Pulmonology. 2008;2:20-24. Russian.

2. Belyakova AV, Shyshkina MI. [State of systemic and pulmonary hemodynamic and microcirculation in bronchial asthma in children]. Pediatrics. 2008;87(4):30-33. Russian.

3. Vorobyov AS. [Ambulatory echocardiography in children: guide for physicians] SPb.: Spec.Lit, 2010;543. Russian.

4. Hrynberh NB. [Analysis and prognosis of microangiopathies and cardiohemodynamic remodeling in bronchial asthma: avtoref. of dissertation to obtain

candidate's degree in medicine]. Astrakhan. 2011;24. Russian.

5. Rrybakova MK, Alekhin MN, Myt'kov VV. [Practical guide on ultrasonic diagnostics. Echocardiography] M.: Publ. house «Vidar-M», 2008;512. Russian.

6. Yunkerov VI, Hryhor'yev SH. [Mathematic-statistic processing of data of medical researches] SPb.: VMedA, 2002;266. Russian.

7. GINA REPORT, Global Strategy for Asthma Management and Prevention/ revised. 2014;1-132.

8. Gunes Y, Guntekin U, Tuncer M [et al.]. Improved left and right ventricular functions with trimetazidine in patients with heart failure: a tissue Doppler study. Heart and vessels. 2009;24(4):277-82.

9. Bistola V, Parissis JT, Paraskevaidis I, et al. Prognostic value of tissue Doppler right ventricular systolic and diastolic function indexes combined with plasma B-type natriuretic Peptide in patients with advanced heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. American journal of cardiology. 2010;105(2):249-54.

10. Gan CT, Holverda S, Marcus JT, et al. Right ventricular diastolic dysfunction and the acute effects of sildenafil in pulmonary hypertension patients. Chest. 2007;132(1):11-17.

Стаття надійшла до редакції  
09.03.2016



УДК 616.379-008.64:616-001.4:611.018.1:615.811

**О.М. Бєсєдін,  
Л.І. Карпенко \***

### **ЦИТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РАНОВОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ НА ФОНІ ПРОВЕДЕННЯ VAC-ТЕРАПІЇ**

*КЗ «Дніпропетровська міська багатoproфільна клінічна лікарня № 4» ДОР  
відділення гнійно-септичної хірургії  
(зав. – Ю.Ю. Малюк)*

*клініко-діагностична лабораторія \*  
(зав. – Л.І. Карпенко)*

*вул. Блiжнiя, 31, Дніпропетровськ, 49000, Україна*

*ME «Dnipropetrovsk City Multidisciplinary Hospital N 4» DRC*

*Department of septic surgery*

*Clinical and Diagnostic Laboratory \**

*Blygnia str., 31, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine*

*e-mail: bam-86@mail.ru*

**Ключові слова:** вакуум-терапія ран, цукровий діабет, лікування ран, цитологічна діагностика

**Key words:** vacuum therapy, diabetes, treatment of wounds, cytological diagnostic

**Реферат.** Цитологическая характеристика раневого процесса у больных сахарным диабетом на фоне проведения VAC-терапии. Бєсєдін А.М., Карпенко Л.І. Вакуум-терапия ран (Vacuum-assisted closure, VAC) в последнее время является традиционно применяемым методом лечения раневых осложнений у больных сахарным диабетом в большинстве хирургических отделений соответствующего профиля в Украине. Популяризация данного метода лечения, в том числе благодаря публикациям украинских авторов, его лечебные эффекты и существенные преимущества в сравнении с традиционно применяемой методикой лечения ран под повязкой во влажной среде (Moist Wound Healing) привело к возникновению целого ряда нерешенных вопросов, касающихся применения VAC-терапии. Одним из таковых является способ оценки течения раневого процесса на фоне проведения VAC-терапии. Наиболее доступным и простым методом диагностики течения раневого процесса является цитологический метод мазков-отпечатков ран. Несмотря на длительное применение метода цитологической диагностики ран, особенности фазового течения раневого процесса у больных сахарным диабетом на фоне VAC-терапии остаются малоизученными. В результате проведенного нами исследования определено, что статистически значимые отличия между основными цитологическими показателями в группе вакуума и традиционного лечения выявляются на 9-10 сутки лечения. Более благоприятное течение раневого процесса на фоне вакуум-терапии ран выражалось в виде уменьшения количества

нейтрофильных гранулоцитов с  $186,2 \pm 10,13$  на первой цитогамме до  $87,3 \pm 6,12$  на четвертой, наличие фибробластов в среднем до 0,8 в поле зрения на 9-10 сутки лечения, отсутствие микрофлоры в мазке – отпечатке на 7-8 сутки лечения. В группе традиционного лечения в конце лечения регенераторно-дегенеративный индекс составил  $0,65 \pm 0,37$ , в группе вакуума –  $1,31 \pm 0,63$ .

**Abstract. Cytological characterization of wound healing in diabetic patients on the background of the VAC-therapy. Besedin A.M., Karpenko L.I.** Recently the vacuum therapy of wounds (Vacuum-assisted closure, VAC) is traditionally used method of treatment of wound complications in patients with diabetes in the majority of surgical departments of relevant profile in Ukraine. Due to publications of Ukrainian authors including the popularization of this treatment method, its therapeutic effects and significant advantages as compared with the traditionally used method of treating wounds by dressing in a moist environment (Moist Wound Healing) has led to a number of unresolved issues relating to the application VAC-therapy. One of those is the way of assessment of wound process course on a background of the VAC-therapy. One of the most accessible and easy means of diagnostics of wound healing course is the cytological smear of wounds. Despite the long-term use of cytological method of diagnosis of wounds, peculiarities of phase course of wound process in diabetic patients on the background of VAC-therapy remain poorly studied. As a result of our research it was determined that a statistically significant difference between the basic cytological indices in the vacuum group and conventional treatment are revealed by 9-10 days of treatment. A more favorable course of wound healing on the background of vacuum therapy of wounds was reflected in the reduction of neutrophils number from  $186,2 \pm 10,13$  in the first cytogram to  $87,3 \pm 6,12$  in the fourth, presence of fibroblasts on an average of 0.8 in the field of vision on 9-10 days of treatment, absence of a smear microflora print on 7-8 days of treatment. At the end of the treatment in the conventional treatment group degenerative-regenerative index was  $0,65 \pm 0,37$ , in the vacuum group –  $1,31 \pm 0,63$ .

Разом із широким впровадженням у клінічну практику вакуум-терапії (VAC) ран при гнійно-некротичних ускладненнях цукрового діабету (ЦД) та синдрому діабетичної стопи (СДС) в Україні виникла актуальність оцінки цитологічних методик перебігу ранового процесу [1, 2, 3, 8]. Відповідно до цього, а також завдяки розширенню показань до застосування VAC-терапії, почали з'являтися ускладнення цього методу лікування [1, 3, 10]. Серед негативних ефектів неперервної VAC-терапії слід відзначити такі: контамінація госпітальної флори на поролоні, реінфікування рани, «висушення рани», больові відчуття, ішемія рани. Виникнення ускладнень VAC-терапії потребує відмови від цього методу лікування, призначення додаткових лікарських засобів, а іноді й зміни загальної стратегії лікування [1, 2]. Цитологічний метод оцінки ранового ексудату дозволяє отримати та дослідити в динаміці інтенсивність запалення, наявність мікрофлори, репараційні зміни в рані, а також своєчасно виявити та зреагувати на ранове ускладнення. Наукове обґрунтування цитологічної характеристики ранового процесу у хворих ЦД на фоні VAC- терапії відображено в невеликій кількості наукових досліджень [1, 2, 4, 6, 7, 9]. Зміна світогляду багатьох хірургів та відношення до цитологічного методу як до старого та рутинного призвела до майже повної відсутності цитологічної діагностики мазків – відбитків ран у повсякденній практиці. На наш погляд, цьому методу слід приділяти особливу увагу в діагностиці ранових ускладнень при

проведенні VAC-терапії у хворих із рановою хірургічною інфекцією на фоні ЦД.

Метою нашого дослідження є покращення результатів лікування гнійно-некротичних ускладнень ЦД та СДС шляхом застосування цитологічної діагностики перебігу ранового процесу на фоні VAC- терапії.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для досягнення мети нами був проведений аналіз результатів лікування 92 хворих із гнійно-некротичними ускладненнями синдрому діабетичної стопи та ЦД, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні гнійно-септичної хірургії КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня №4» ДОР з 2012 по 2015 р. Серед хворих, які увійшли до дослідження, чоловіків було 31 (33,7%), жінок – 61 (66,3%). Середній вік хворих становив 60,5 року. Цукровий діабет 1 типу був у 12 пацієнтів (13%), цукровий діабет 2 типу – у 80 (87%) хворих. У дослідження не включали хворих з ішемічною формою СДС, хворих з кісточно-плечовим індексом  $\leq 0,5$  при неможливості ревазуляризації, та хворих, які потребували оперативного лікування, виконаного проксимально від суглоба Шопара. Хворих із гнійно-некротичними ускладненнями СДС було 74 (80,4%), глибина ураження стопи – II-III ст. за класифікацією Wagner. У досліджуваних хворих з СДС була така структура оперативних втручань: розкриття тильної або подошвової флегмони – у 15 (20,2%), ампутація одного або декількох пальців стоп – у

17 (22,9%), ампутація стопи за Шарпом – 12 (16,2%), ампутація стопи за Лісфранком – 6 (8,1%), хірургічна обробка рани – у 24 (32,4%). У дослідження увійшло 18 (19,6%) хворих з інфекційними ускладненнями ЦД, серед яких у 3 (3,2%) хворих була некротична форма бешихи гомілки, у 10 (10,8%) хворих – флегмони гомілки та стегна, у 4 (4,3%) – некротичний фасціоцелюліт різних частин тіла і в 1 (1,08%) хворої – гнійно-некротичний нелактаційний мастит.

Всіх обстежених пацієнтів було розподілено на дві групи: основну – 47 (51,%) осіб та порівняння – 45 (49%). Основною метою лікування хворих в обох досліджуваних групах було підготувати рану до закриття або створити умови для загоєння рани вторинним натягом. Критеріями готовності рани до закриття вважали: відсутність гіперемії та індурації навколишніх тканин, відсутність больових відчуттів у рані, відсутність бактеріального обсіменіння рани, виповнення більше ніж 50% поверхні рани грануляціями, наявність крайової епітелізації. Для досягнення поставленої мети у хворих основної групи після етапу хірургічного лікування використовували методику неперервної VAC-терапії ран із середнім негативним тиском 120 мм рт. ст. У хворих групи порівняння поставлену мету досягали шляхом застосування так званої «стандартної терапії», що включала: щоденні зміни пов'язок, обробку рани антисептиками, застосування мазевих основ на водорозчинній основі відповідно до перебігу ранового процесу. Групи хворих не відрізнялись між собою за віком, рівнем глікемії, тривалістю цукрового діабету, тяжкістю та характером гнійно-некротичного ураження стопи.

Вакуумування рани здійснювали за описаною в таких наукових працях методикою [1, 2]. В оцінці ефективності VAC-терапії використовували комплексний підхід, який базувався на основі клінічних проявів перебігу ранового процесу, цитограм ранових відбитків, бактеріологічних досліджень, даних морфологічних досліджень.

Цитологічне дослідження проводили на першу добу після оперативного лікування або ранового дебрідмента, в подальшому кожні 3-4 дні протягом усього періоду лікування.

Оцінювали загальний характер цитограми, наявність у ній мікроорганізмів і кількісний вміст клітинних елементів, що слугувало критерієм оцінки місцевих імунологічних процесів. Нами використовувалася градація цитограм за Б. М. Даценко (1995), який виділяє 6 типів цитограм: некротичний, дегенеративно-запальний,

запальний, запально-регенераторний, регенераторно-запальний (залежно від переважання того чи іншого компонента) і регенераторний.

Клініко-цитологічна оцінка ранового процесу проводилася з використанням регенеративно-дегенеративного індексу (РДІ), який визначався за формулою:

$$РДІ = \frac{ННГ}{ДНГ}, \text{ де}$$

ННГ - кількість незмінених форм нейтрофільних гранулоцитів у полі зору,

ДНГ - кількість дегенеративних форм нейтрофільних гранулоцитів у полі зору.

Показник регенераторно-дегенеративного індексу менше одиниці свідчить про домінування запального процесу в рані, в разі, коли цей показник більше одиниці, в рані домінують репаративні процеси. Крім нейтрофілів, підраховували й інші клітинні елементи:

- 1) гістіоцити нефагоцитуючі;
- 2) макрофаги;
- 3) клітини сполучної тканини (профібробласти, фібробласти);
- 4) еозинофільні гранулоцити, лімфоцити.

Підрахунок кількості клітин проводили в 10-15 полях зору шляхом поділу загальної кількості клітин на кількість полів зору, отримуючи середнє число. Також оцінювали фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів: завершений фагоцитоз, незавершений фагоцитоз, відсутність його; описували наявність дегенерації нейтрофільних гранулоцитів.

Інші елементи, присутні в цитологічних мазках-відбитках (мікрофлора: коки та палички, епітелій молодий або злущений, детрит, фібрин) виявлялись та оцінювались напівкількісним методом від «- +» до «++++». Де:

- "-" – відсутні,
- "+"- поодинокі в полі зору,
- "++"- небагато в майже всіх полях зору,
- "+++"- невеликі скупчення або рівномірний розподіл по всьому препарату,
- "++++"- рясно покривають всі поля зору.

У дослідженні використовувалася модифікована нами загальноприйнята методика забору цитологічного матеріалу. В асептичних умовах після зняття пов'язки з рани легкими точковими дотиками стерильним марлевым тампоном з поверхні рани видаляється ексудат. Після чого стерильне предметне скло прикладають до досліджуваної ділянки рани, отримуючи ряд відбитків досліджуваної ділянки рани. Предметне



скло до поверхні рани прикладаємо з незначним тиском на нього з метою отримати тонкі відбитки ранового, а також не деформувати клітини. Після контакту предметного скла з рановою поверхнею слід його забрати. Не рекомендується проводити предметним склом по поверхні рани, тому що при цьому можлива деформація клітин і спотворення розподілу ексудату й мікроорганізмів по поверхні рани. Після цього рекомендується підняти предметне скло строго вертикально й утримувати 2-3 хв. Препарат висушується і транспортується в спеціальному контейнері в лабораторію, де забарвлюється за Паппенгеймом.

Досліджували і фотографували зразки, використовуючи мікроскоп Zeiss "Primo Star", фотокамеру DCM 500.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою визначення середнього арифметич-

ного значення (M) та його помилки (m). Достовірність різниці середніх величин визначали за допомогою критерію Стюдента [5].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі результатів цитологічного дослідження перебігу ранового процесу в обох досліджуваних групах майже по всім показникам виявлено статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ) лише між першою та четвертою цитограмою, тобто на початку та наприкінці лікування. Тобто перші 3-4 доби лікування цитологічна картина у відбитках ран у хворих обох груп майже не відрізнялась. Основні досліджені нами показники цитограм мазків-відбитків у хворих групи порівняння наведені в таблиці 1, показники цитологічної картини хворих основної групи – в таблиці 2.

Таблиця 1

#### Динамика цитологічної картини мазків-відбитків у хворих групи порівняння (M±m)

Клітинний склад	Строки дослідження			
	1-2 доба	3-4 доба	5-7 доба	9-10 доба
Нейтрофільні лейкоцити:	184,7±9,82	189,1±10,62	164,5±8,67	138,3±7,12*
незмінні	25,3±0,78	37,0±0,95	38,1±1,02	54,9±1,19*
дегенеративні	159,4±8,13	152,1±9,05	126,4±3,16	83,4±2,06*
РДІ	0,15±0,08	0,24±0,13	0,3±0,14	0,65±0,37
Гістиоцити нефагоцитуючі	1,9±0,11	2,5±0,15	2,1±0,13	0,9±0,05*
Макрофаги	0	0,02	0,01	0
Фібробласти	0	0	0	0,3
Детрит	++	+++	+	+
Фібрин	++	++	++	+
Мікрофлора	++++	+++	++	-

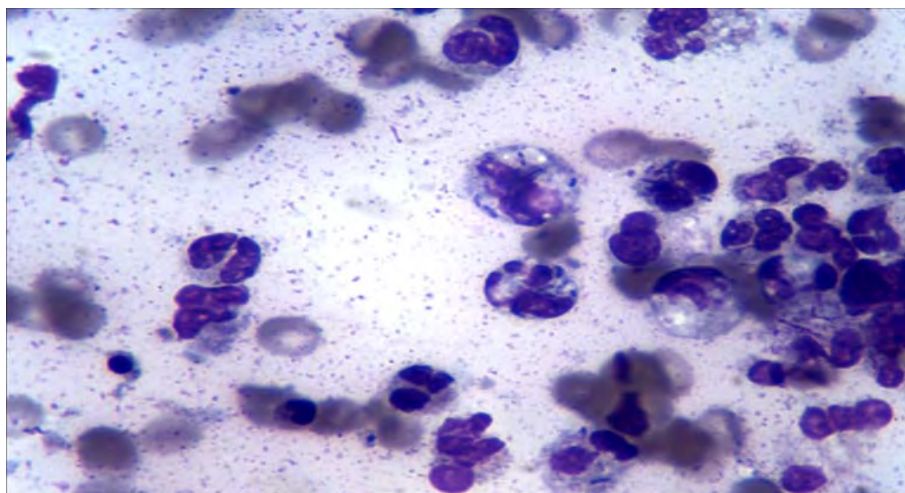
Примітка. \* - показник вірогідності відмінностей порівняно з початком лікування ( $p < 0,05$ ).

При аналізі цитологічної картини майже у всіх хворих на першій цитограмі відмічався клітинний детрит, фібрин, позаклітинна та внутрішньоклітинна мікрофлора, дегенеративні форми нейтрофільних лейкоцитів із явищами каріопікнозу, гіперсегментації ядер, каріорексису, каріолізісу, поліхромазії, вакулізованою та фрагментованою цитоплазмою, тобто мав місце дегенеративно-запальний або некротичний тип цитограми. Так, загальна кількість нейтро-

фільних лейкоцитів у хворих групи порівняння на першій цитограмі становила 184,7±9,82, а у хворих основної групи 186,2±10,13, що може свідчити про ідентичний перебіг фази запалення. Кількість незмінних форм нейтрофільних гранулоцитів на першій цитограмі у хворих групи порівняння становила 25,3±0,78, а у хворих основної групи 49,1±1,14, тобто майже у два рази більше, що безумовно свідчить про більш сприятливий перебіг запальної реакції. У той же

час більша частина нейтрофільних гранулоцитів мала ознаки дистрофічних змін (рис. 1). У хворих групи порівняння на першій цитограмі кількість гістіоцитів нефагоцитуючих була  $1,9 \pm 0,11$  та  $2,4 \pm 0,15$ , а відсутність макрофагів у мазках-відбитках ран у хворих групи порівняння на першій цитограмі та їх поява у хворих основної групи в деяких полях зору у кількості 0,06 може бути

розцінено як тригерна ознака нормалізації перебігу ранового процесу. Поява поодиноких фібробластів у кількості 0,3 у хворих групи порівняння відмічена лише на четвертій цитограмі, водночас у хворих основної групи досліджуваний показник у середньому становив 0,8 у полі зору.



**Рис. 1. Цитограма мазка-відбитка на 3-4 добу лікування.**

**Забарвлення за Паппенгеймом. Збільшення  $1 \times 1000$ . Дегенеративно-запальний тип цитограми.**

**Велика кількість мікроорганізмів із внутрішньо- та позаклітинним розташуванням.**

**Дегенеративні форми нейтрофільних гранулоцитів. Відсутність макрофагів, лімфоцитів, фібробластів**

Таким чином, на перших двох цитограмах у більшості хворих спостерігали дегенеративно-запальний тип цитограми в обох досліджуваних

групах. Запальний тип цитограми на 5-ту добу лікування зустрічався в поодиноких випадках в основній групі.

*Таблиця 2*

**Динамика цитологічної картини мазків-відбитків у хворих основної групи ( $M \pm m$ )**

Клітинний склад	Строки дослідження			
	1-2 доба	3-4 доба	5-7 доба	9-10 доба
Нейтрофільні лейкоцити:	$186,2 \pm 10,13$	$174,4 \pm 9,17$	$115,9 \pm 7,17$	$87,3 \pm 6,12^*$
незмінні	$49,1 \pm 1,14$	$25,2 \pm 0,8$	$56,7 \pm 1,28$	$49,6 \pm 1,16$
дегенеративні	$137,1 \pm 8,13$	$149,2 \pm 9,05$	$59,2 \pm 3,16$	$37,7 \pm 2,06^*$
РДІ	$0,34 \pm 0,15$	$0,17 \pm 0,31$	$0,95 \pm 0,58$	$1,31 \pm 0,63$
Гістіоцити нефагоцитуючі	$2,4 \pm 0,15$	$2,9 \pm 0,17$	$1,7 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,03^*$
Макрофаги	0,06	0,05	0,01	0
Фібробласти	0	0	0,4	0,8
Детрит	++	++	-	-
Фібрин	++	++	-	-
Мікрофлора	+++	+	-	-

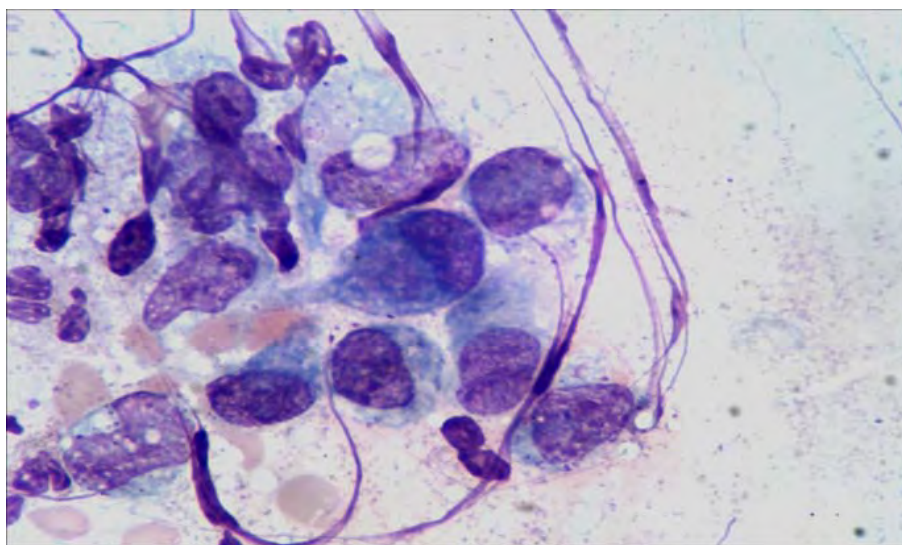
Примітка. \* - показник вірогідності відмінностей порівняно з початком лікування ( $p < 0,05$ ).

У хворих групи порівняння показник кількості мікрофлори у мазках – відбитках становив «++» на 5-7 добу лікування, при майже повній відсутності мікрофлори на мазках-відбитках у хворих основної групи. Також слід відзначити, що більше половини мікроорганізмів на мазках-відбитках ран у хворих при традиційному лікуванні розташовувались позаклітинно. Більш швидка елімінація мікрофлори у хворих основної групи свідчить про антибактеріальний ефект VAC-терапії. Збільшення кількості фібробластів і гістіоцитів на тлі зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів у хворих основної групи визначало початкові етапи розвитку грануляційної тканини, що свідчить про більш швидкий перехід до фази регенерації та більш виражений репараційний потенціал рани на фоні VAC-терапії.

Так, регенераторно-дегенеративний індекс (РДІ) у хворих групи порівняння на першій цитограмі становив  $0,15 \pm 0,08$ , а в основній групі –  $0,34 \pm 0,15$ , тобто майже у два рази більший. Схожа тенденція спостерігається на четвертій цитограмі (9-12 доба лікування). Так, у хворих групи порівняння наприкінці лікування РДІ ста-

новив  $0,65 \pm 0,37$ , в основній групі –  $1,31 \pm 0,63$  відповідно. Позитивні зміни показника, який вивчається, свідчать про перехід ранового процесу у фазу регенерації вже на 10 добу лікування у хворих основної групи (рис. 2).

Аналізуючи картину цитограм в обох досліджуваних групах, слід зазначити, що рановий процес у хворих групи порівняння характеризувався затяжним періодом очищення рани. Показник загальної кількості нейтрофільних гранулоцитів на четвертій цитограмі у хворих групи порівняння становив  $138,3 \pm 7,12$  при наявності достовірних відмінностей із показником на першій цитограмі  $184,7 \pm 9,82$ . Більш сприятлива тенденція зменшення показника, який вивчається, спостерігалась у хворих основної групи –  $186,2 \pm 10,13$  на першій цитограмі та  $87,3 \pm 6,12$  на четвертій. Це свідчить про більш тривалий перебіг першої фази перебігу ранового процесу у хворих групи порівняння, ніж у хворих основної групи. Про позитивний репараційно повноцінний перебіг ранового процесу можна говорити в разі поступового зниження кількості нейтрофілів зі збільшенням кількості фібробластів та відсутністю мікрофлори.



**Рис. 2. Цитограма мазка-відбитка рани на 10 добу лікування. Забарвлення за Паппенгеймом. Збільшення  $1 \times 1000$ . Тип цитограми запально-регенераторний. Відсутність мікрофлори, зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів, поява полібластів (гістіоцитів, низькодиференційованих фібробластів)**

У хворих групи порівняння більшість цитограм на 8-10 добу лікування була дегенеративно-запального (80%) та запального типу (20%), а у хворих основної групи переважав запальний тип цитограми (70%), запально-регенераторний (25%), дегенеративно-запальний (5%). Середня тривалість вакуумування рани, а,

відповідно, готовність рани до закриття або наявність чіткої тенденції до загоєння рани вторинним натягом у хворих основної групи становила 10 діб, а в групі порівняння – 18 діб.

#### **ПІДСУМОК**

Таким чином, при цукровому діабеті відзначається уповільнення протягом всіх фаз

ранового процесу: пролонгація запальних реакцій, збільшення термінів утворення грануляційної тканини і формування рубця. Традиційна методика лікування ранової інфекції у хворих на ЦД та гнійно-некротичних ускладнень СДС призводить до пролонгованого перебігу ранового процесу, появи хронізаційних перетворень у рані та подовжує строки лікування. Цитологічна картина ранового процесу при

застосуванні VAC-терапії скорочує строки переходу ранового процесу із фази запалення у фазу регенерації, знижує кількість хворобливих перев'язок та дозволяє швидше підготувати рану до закриття. VAC-терапія може бути рекомендована до застосування як метод вибору в комплексному лікуванні хворих із гнійно-некротичними ускладненнями ЦД та СДС.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беседін О.М. Репараційні ефекти вакуум-терапії ран у хворих синдромом діабетичної стопи / О.М. Беседін // Медичні перспективи. – 2015.-Т. XX, № 3. – С. 106-111.
2. Вакуум-інстиляційна терапія у хворих синдромом діабетичної стопи / О.М. Беседін, Ю.Ю. Малюк, Л.І. Карпенко [ та ін.] // Клініч. хірургія. – 2014. - Т.11, № 3. – С. 8-10.
3. Влияние терапии отрицательным давлением на репаративные процессы в мягких тканях нижних конечностей у пациентов с нейропатической и нейроишемической формой синдрома диабетической стопы // Е.Л. Зайцева, Л.П. Доронина, Р.В. Молчков [и др.] // Сахарный диабет.-2014.-№3.-С.59-61.
4. Девятков В.А. Оценка динамики раневого процесса // Хирургия. – 1998. – №11. – С. 46 – 48.
5. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г.Лифляндский, В.И. Маринкин. – Санкт-Петербург: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2003. – 432 с.
6. Иоффе И.В. Динамика цитологических изменений раневого процесса у больных острым гнойным

лактационным маститом в зависимости от сроков и методов лечения // И.В. Иоффе, Н.В. Чернова // Укр. журнал клініч. та лаб. медицини. - 2013. - Т. 8, № 1. - С. 151-156.

7. Монаков В.А. Цитологическая диагностика гнойных ран челюстно-лицевой области при вакуумно-промывном дренировании / В.А. Монаков, А.Л. Савельев, И.А. Селезнева // Междунар. журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 11 – С. 41-46.

8. Покровская М.П. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления раны / М.П. Покровская, М.С. Макаров. – Москва: Медгиз, 1942. – 48 с.

9. Histological evolution of chronic wounds under negative pressure therapy / F. Bassetto, L. Lancerotto, R. Salmaso [et al.] // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.- 2012. – Vol. 65, N 1. – P. 91-99.

10. Proshin A.V. Comparative characteristics of wound process in patients with purulo-necrotic forms of diabetic foot syndrome / A.V. Proshin // Inter. J. Applied Fund. Res. – 2011. – N 2. – P. 23-25.

### REFERENCES

1. Besedin OM. [Reparatory effects of vacuum therapy of wounds in patients with diabetic foot syndrome]. *Medicini Perspektivi*. 2015;XX(3):106-11. Ukrainian.
2. Besedin OM, Maluk YY, Karpenko LI, Sotnikov SV, Jwanski LV, Pundik GM. [Vacuum instillation therapy in patients with diabetic foot syndrome]. *Clinical Surgery*. 2014;11(3):8-10. Ukrainian.
3. Zaitseva EL, Doronina LP, Silent RV, Voronkov IA, Mitish VA, Tokmakova AY. [Influence of negative pressure therapy on reparative processes in the soft tissues of the lower extremities in patients with neuropathic and neuroischemic form of diabetic foot syndrome]. *Diabetes*. 2014;3:113-21. Russian.
4. Devyatov VA. [Assessment of the dynamics of wound healing]. *Surgery*. 1998;11:46-48. Russian.
5. Zaitsev VM, Lifylyandsky VG, Marinkin VI. [Applied Medical Statistics] "Publishing House of the FOLIO". 2003;432. Russian.
6. Ioffe IV, Chernov NV. [Dynamics of the cytologic changes of wound healing process in patients with

acute suppurative lactation mastitis depending on the timing and methods of treatment]. *Ukrainian journal of clinical and laboratory medicine*. 2013;12(1):151-6. Ukrainian.

7. Monakov VA, Savelyev AL, Selezneva IA. [Cytological diagnosis of septic wounds of maxillofacial area with vacuum therapy]. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2015;11:41-46. Russian.

8. Pokrovskaya MP, Makarov MS. [Cytology wound exudate as an indicator of the process of wound healing]. Moscow. "Medgiz". 1942;48. Russian.

9. Bassetto F, Lancerotto L, Salmaso R, Pandis L, Pajardi G, Schiavon M, et al. Histological evolution of chronic wounds under negative pressure therapy. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg*. 2012;65(1):91-99

10. Proshin AV. Comparative characteristics of wound process in patients with purulo-necrotic forms of diabetic foot syndrome. *International J. of Applied and Fund Researh*. 2011;2:23-25.

Стаття надійшла до редакції  
22.02.2016

**О.В. Пославська**

## **ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ ОНКОПРОТЕЇНУ P16<sup>INK4A</sup> В ПЛОСКОКЛІТИННИХ РАКАХ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра патологічної анатомії і судової медицини  
(зав. – д. мед. н., проф. І.С. Шпонька)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of pathological anatomy and forensic medicine  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: alexandra.poslavskaya@gmail.com

**Ключові слова:** плоскоклітинний рак орофарингеальної ділянки, ВПЛ, прогностичні та передбачувальні маркери, p16<sup>INK4a</sup>

**Key words:** squamous cell carcinoma of the oropharynx, HPV, prognostic and predictive markers, p16<sup>INK4a</sup>

**Реферат.** Особенности экспрессии онкопротеина p16INK4a в плоскоклеточных раках орофарингеальной области. Пославская А.В. До 40% плоскоклеточных раков орофарингеальной области (ПР ОФО) связаны с вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска, который проявляет наибольшую тропность к эпителию миндалин. Одним из индикаторов последовательных этапов злокачественного преобразования клеток многослойного эпителия с признаками поражения ВПЧ является накопление онкопротеина p16<sup>INK4a</sup>, опухолевого супрессора из семейства Ink4. Нахождение чрезмерного количества p16<sup>INK4a</sup> в свободном состоянии доказывает снижение его супрессорной функции и является показателем активной экспрессии вирусного онкогена E7. Для многофакторного анализа молекулярных механизмов онкогенной трансформации полученные данные вариантов экспрессии p16<sup>INK4a</sup> были распределены в зависимости от клинико-морфологических характеристик плоскоклеточных раков. Смешанная ядерно-цитоплазматическая экспрессия p16<sup>INK4a</sup> более 5% опухолевых клеток наблюдалась в 73,6% случаев, что подтверждает связь пути канцерогенеза раков этой локализации с ВПЧ. Определена статистически достоверная связь между положительным p16<sup>INK4a</sup> статусом и снижением степени дифференцировки ПР ОФО ( $p=0,002$ ,  $r=-0,365$ ). Но в отношении других клинико-морфологических характеристик ПР ОФО и маркера p16<sup>INK4a</sup> статистически достоверной разницы между группами обнаружено не было ( $p>0,05$ ), что отрицает его прогностически-предсказательное значение в диагностике плоскоклеточных раков этой локализации.

**Abstract.** Features of expression of oncoprotein p16INK4a in squamous cell carcinomas of the oropharynx. Poslavskaya O.V. Up to 40% of squamous cell carcinoma of the oropharynx (SCCO) are associated with human papillomavirus of a high oncogenic risk, which shows the greatest affinity to the epithelium of the tonsils. One of the indicators of malignant transformation of the multilayered epithelium cells with evidence of HPV lesions is the accumulation of oncoprotein p16<sup>INK4a</sup>, tumor suppressor from Ink4 family. Presence of excessive amount of p16<sup>INK4a</sup> in a free state shows its reduced suppressor function and is an indication of the active expression of viral oncogene E7. For multivariate analysis of molecular mechanisms of oncogenic transformation, the obtained data of p16<sup>INK4a</sup> expression options were distributed according to the clinical and morphological characteristics of squamous cancers. Mixed nuclear-cytoplasmic expression of p16<sup>INK4a</sup> more than 5% of tumor cells was observed in 73.6% of cases, which confirms the relations of path of carcinogenesis of cancers of this localization with HPV. Statistically significant association between a positive p16<sup>INK4a</sup> status and decrease of the degree of of SCCO differentiation ( $p=0,002$ ,  $r=-0,365$ ) was determined. But with respect to other clinical and morphological characteristics of SCCO and marker p16<sup>INK4a</sup> statistically significant differences between groups were not found ( $p>0.05$ ), this denies its prognostic and predictive value in the diagnosis of SCCO.

Дуже багато досліджень останніх років присвячено пошуку етіологічних чинників та обтяжуючих факторів виникнення плоскоклітинних раків орофарингеальної ділянки (ПР ОФО) з метою вивчення всіх ланок канцерогенезу та можливості впливу на них. Паління/жування тютюну та зловживання алкоголем – домінуючі фактори ризику, які при сумісній дії беруть на

себе до 75% випадків ПР ротової порожнини та глотки в країнах, що розвиваються. Проте до 40% ПР ОФО пов'язані з вірусом папіломи людини (ВПЛ) високого онкогенного ризику [11]. Особливу увагу приділяють різниці між ротовою порожниною та глоткою тому, що ВПЛ проявляє більшу тропність до епітелію мигдаликів [6, 10]. Поширення ВПЛ-позитивних ПР

серед когорт народження останніх десятиріч пов'язують зі зміною сексуальної активності й особливу роль в інфікуванні відводять оральному сексу та вживанню наркотиків серед молоді [10, 11].

Після глобальних клінічних досліджень епітелію шийки матки методом ПЛР в 1996 році ВООЗ прийняла положення, що ВПЛ високого онкогенного ризику (тип 16, 18, 31, 33, 45, 56) є чинником виникнення ПР шийки матки [1]. Морфологічна схожість епітелію ОФО та шийки матки дало підставу дослідникам поєднати і шляхи канцерогенезу. Дослідження по виявленню ролі ДНК ВПЛ в розвитку епітеліальних пухлин довело зв'язок ВПЛ з пухлинами ОФО, гортані, стравоходу, сечового міхура, але для діагностики та прогнозу передракових змін важливо не тільки знайти ДНК ВПЛ певного типу, але й об'єднати локалізацію ДНК з морфологічними змінами в епітелії [2]. ВПЛ-позитивні пухлини формують групу з клінічними особливостями та «базальною морфологією». Тому роль інтеграції ВПЛ, як потенційного фактору прогнозу для ПР ОФО, широко обговорюється в літературі [2, 10, 11].

Одним з індикаторів послідовних етапів злоякісного перетворення клітин багатошарового епітелію (БПЕ) ОФО, з ознаками ураження ВПЛ, є накопичення онкопротеїну p16<sup>INK4a</sup>, що є пухлинним супресором з родини Ink4. Члени цієї родини є інгібіторними субодиницями Cdk (CKIs – Cdk inhibitors), що зупиняють клітинний цикл у відповідь на різні поза- та внутрішньоклітинні сигнали. Знаходження надмірної кількості p16<sup>INK4a</sup> у вільному (незв'язаному з Cdk6) стані доводить зниження його супресорної функції і є показником активної експресії вірусного онкогену E7.

Мета дослідження: з'ясувати прогностично-передбачувальне значення маркеру p16<sup>INK4a</sup> в діагностиці плоскоклітинних раків орофарингеальної ділянки.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні проведено ретроспективний аналіз первинного біопсійного матеріалу 72 пацієнтів (69 чоловіків - 95,8% і 3 жінок - 4,2%) з ПР ОФО III клінічної стадії (T<sub>3</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>), які отримали комбіноване лікування без оперативного втручання в ЛОР-онкологічному відділенні Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова в період з 2000 по 2008 р. Вік у групі коливався в діапазоні 39 – 67 років, середній вік становив 53,92±1,15 року.

За гістологічною будовою всі спостереження були представлені ПР високого (n=26; 36%), помірного (n=38; 57,8%) та низького (n=8; 11,1%)

ступеня диференціювання. З них 42 (58,4%) випадки ПР мигдаликів з ураженням передньої або задньої дужки, 23 (31,9%) випадки ПР стінок глотки і 7 (9,7%) випадків ПР коріння язика. Також весь матеріал був розподілений на дві групи залежно від ураження лімфатичних вузлів ший: пацієнти без метастазів у регіональні лімфатичні вузли (T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) – 34 (47,2%) спостереження і пацієнти з виявленими регіонарними метастазами (T<sub>3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>) – 38 (52,8%) спостережень.

Клінічний ефект лікування оцінювався на 14-й день після закінчення неoad'ювантного лікування (два курси поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою РВМФ: цисплатин 50 мг, метотрексат 50 мг, блеоцин 30 мг, фторурацил 500 мг) та ½ лікувального курсу променевої терапії (СОД=40Гр) за критеріями RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Version 1.0 (2000) при врахуванні візуального (за даними орофарингоскопії, цифрової відеоендоскопії глотки з масштабною фотографією пухлини й регіонарних метастазів у лімфатичні вузли) та топічного (за даними КТ, УЗД) регресу пухлини в комплексі зі шкалою лікувального патоморфозу пухлини й регіонарних метастазів у лімфатичні вузли (визначення ОДЖОП). Позитивний ефект від лікування визначався при клінічних ознаках наявності "часткового", "позитивного" або "повного" візуального та топічного регресу пухлини в поєднанні з наявністю 2-6-го ступеня морфологічного лікувального патоморфозу (ОДЖОП ≤ 75 %). Для отримання достовірних даних дослідження групи пацієнтів ідентичні за основними параметрами. З метою стандартизації результатів лікування як критерій оцінювання був обраний ступінь регресу пухлини у відсотках лише після першого курсу ПХТ. Негативною відповіддю вважався ступінь візуального регресу ПР ОФО 0-50%, позитивною – 51-100%. За цим критерієм пацієнтів також було розподілено на 2 групи: з позитивною відповіддю на ПХТ – 40 (55,6%) випадків і з негативною відповіддю – 32 (44,4%) спостереження.

Для проведення ІГХ дослідження використовували формалін-фіксовані і парафін-залиті примірники біопсійного матеріалу ПР ОФО. В якості первинних використовувалися моноклональні антитіла до p16<sup>INK4a</sup> (клон JC8, LabVision). Титр розведення 1:50 з використанням у якості розчинника спеціального розчину Antibody Diluent (DakoCytomation). Для ідентифікації реакції використовували надчутливу систему візуалізації UltraVision Quanto (LabVision), з нанесенням в якості хромогену 3-діамінобензидин



тетрахлориду (ДАБ) (Quanto, LabVision). Для відокремлення неспецифічних тканинних структур зрізи додатково забарвлювали гематоксилином Майєра протягом 1-3 хвилин. p16<sup>INK4a</sup>-позитивним статусом ПР вважався, якщо коричневих ядер/клітин налічувалося >5%, згідно з рекомендаціями інших авторів [5]. Отримані дані розраховувалися за допомогою IBM PC сумісного комп'ютера "Pentium 4" в програмі SPSS Statistica 17.0., за методологією, рекомендованою багатьма дослідниками [2, 3, 7-9].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всі ПР ОФО за експресією маркеру p16<sup>INK4a</sup> були поділені на дві групи:

- ПР ОФО з p16<sup>INK4a</sup>-позитивним статусом, p16<sup>INK4a</sup> (+), куди ввійшла найбільша частка спостережень – 53 випадки (73,6%) із середнім значенням експресії більше 5%.
- ПР ОФО з p16<sup>INK4a</sup>-негативним статусом, p16<sup>INK4a</sup> (-), що об'єднали 19 спостережень (26,4%) із середнім значенням експресії на рівні 5% і менше.

Діапазон значень експресії маркеру p16<sup>INK4a</sup> в ПР ОФО відзначався в межах від 2% до 67% і в середньому становив 46,7±1,52%. Забарвлення

виявлялося у вигляді дифузного розміщення імуногістохімічної мітки або «гніздами» та «язиками». Особливо до себе привертала увагу осередки ПР ОФО з ознаками койлоцитарної атипії. При забарвленні гематоксилином-еозином такі осередки відрізнялися наявністю клітин, що значно варіювали за розміром та формою, мали перинуклеарну світлу цитоплазматичну зону і ядерну атипію: центрально або ексцентрично розміщені зменшені й пікнотичні ядра койлоцитів, що мали нерівні контури і гіперхромазію. Такі клітини мали змішане ядерно-цитоплазматичне розміщення імуногістохімічної мітки, що є наслідком глибоких дегенеративних змін і накопичення пероксидази, яка дає неспецифічне цитоплазматичне забарвлення з хромогеном ДАБ. Саме з цим пов'язана і ядерно-цитоплазматична реакція з p16<sup>INK4a</sup> високої інтенсивності в клітинах ПР ОФО з вираженими дистрофічними змінами та ознаками апоптозу. Для багатофакторного аналізу молекулярних механізмів онкогенної трансформації в ПР ОФО отримані дані варіантів експресії p16<sup>INK4a</sup> були розподілені залежно від клініко-морфологічних характеристик (табл.).

Розподіл клініко-морфологічних характеристик ПР ОФО за експресією p16<sup>INK4a</sup>

Клініко-морфологічні характеристики ПР ОФО	Всього n = 72	p16 <sup>INK4a</sup> ≤ 5%	p16 <sup>INK4a</sup> > 5%	p
Стать				0,782
Чоловіки	69	18 (26,1%)	51 (73,9%)	
Жінки	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
Первинна локалізація				0,177
Мигдалики	42	19 (21,5%)	33 (78,5%)	
Глотка	23	6 (26,1%)	17 (73,9%)	
Коріння язика	7	4 (57,1%)	3 (42,9%)	
Ступінь диференціювання				0,002
Високий	26	11 (42,3%)	15 (57,7%)	
Помірний	38	8 (21,1%)	30 (78,9%)	
Низький	8		8 (100%)	
Метастази в л/в шні				0,585
T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	34	10 (29,4%)	24 (70,6%)	
T <sub>3</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub>	38	9 (23,7%)	29 (76,3%)	
Відповідь на ХТ				0,440
Позитивна	40	12 (30%)	28 (70%)	
Негативна	32	7 (21,9%)	25 (78,1%)	

Примітка. Статистично достовірним зв'язок вважався при p<0,05.

Дані таблиці свідчать про відсутність статистично достовірної різниці в групах з позитивним і негативним p16<sup>INK4a</sup>-статусом у пацієнтів різної статі (p=0,782). Також відносна кількість випадків ПР ОФО з p16<sup>INK4a</sup> > 5% у підгрупах різних первинних локалізацій була досить однорідною (ПР мигдаликів 78,5%, ПР

глотки 73,9%) окрім ПР коріння язика (42,9%), але, за результатами точного тесту Фішера, залежності експресії від первинної локалізації знайдено не було (p=0,177).

Підгрупи ПР ОФО різного ступеня диференціювання суттєво відрізнялися кількістю позитивних за p16<sup>INK4a</sup>-статусом спостережень з

чіткою тенденцією до збільшення експресії з одночасним зниженням ступеня диференціювання – 57,7%, 78,9% і 100% відповідно. Тобто кількість низькодиференційованих ПР ОФО з високою експресією p16<sup>INK4a</sup> збільшилася в 1,3 разу відносно помірнодиференційованих ПР ОФО і в 1,7 порівняно з ПР ОФО високого ступеня диференціювання. Визначений помірний негативний кореляційний зв'язок між p16<sup>INK4a</sup>(+) статусом і зниженням ступеня диференціювання ПР ОФО ( $p=0,002$ ,  $r=-0,365$ ). Ці дані узгоджуються з результатами й інших дослідників [3, 4, 8]. Hafkamp H.C. et al. (2008) знайшли інтеграцію ВПЛ 16 типу в 41% ПР мигдаликів і її значну кореляцією з надекспресією p16<sup>INK4a</sup>, що підтверджує надійність цього маркера для виявлення ВПЛ. Присутність ВПЛ інфекції значно корелювала з низьким вживанням тютюнових ( $p=0,002$ ) і алкогольних ( $p=0,011$ ) виробів, низьким ступенем диференціації ( $p=0,019$ ) (як і в нашому дослідженні), невеликим об'ємом пухлини ( $p=0,024$ ) і меншим відсотком локально-регіональних рецидивів ( $p=0,039$ ) [6]. Але треба відзначити, що в підгрупах з метастазами і без та різною відповіддю на ХТ статистично достовірної різниці між експресією маркера p16<sup>INK4a</sup> нами визначено не було ( $p=0,585$  і  $p=0,440$  відповідно), що суперечить даним деяких авторів. Lewis J.S. et al. (2010) із 239 випадків ПР ОФО в 187 (78%) знайшли суттєву експресію маркера p16<sup>INK4a</sup>, з яких 139 (74%) були позитивними і на ВПЛ високого онкогенного ризику. У зразках позитивних за p16<sup>INK4a</sup>-статусом дослідники не знайшли статистично достовірної різниці у виживаності між ВПЛ (+) і ВПЛ (-)

групами. Але p16<sup>INK4a</sup>(+) ПР ОФО мали набагато кращий прогноз, ніж p16<sup>INK4a</sup>(-) [7]. Кuo K.T. et al. (2008) відзначають кращий прогноз для пацієнтів з ПР мигдаликів і з надекспресією p16<sup>INK4a</sup>, і з інфекцією ВПЛ, порівняно з ПР, що мають негативний статус за обома категоріями [9]. Це підтверджує і робота Kumar V. et al. (2008), які досліджували ПР ОФО і також відмічають сильний кореляційний зв'язок між інфікуванням ВПЛ і надекспресією p16<sup>INK4a</sup> ( $p=0,0001$ ), а з боку p16<sup>INK4a</sup> – значну асоціацію з відповіддю на передопераційну хіміотерапію ( $p=0,008$ ), комбіновану хіміопроменеву терапію ( $p=0,009$ ) і загальну виживаність ( $p=0,001$ ) [5].

### ВИСНОВКИ

1. При виявленні плоскоклітинного раку орофарингеальної ділянки необхідно проводити додаткове імуногістохімічне дослідження з прогностичною та передбачувальною метою для вибору доцільної схеми лікування.

2. Змішана ядерно-цитоплазматична експресія онкопротеїну p16INK4a більше 5% пухлинних клітин спостерігалася в 73,6% ПР ОФО, що підтверджує зв'язок шляху канцерогенезу раків цієї локалізації з ВПЛ.

3. Визначений статистично достовірний зв'язок між позитивним p16INK4a(+) статусом і зниженням ступеня диференціювання ПР ОФО ( $p=0,002$ ,  $r=-0,365$ ). Але відносно інших клініко-морфологічних характеристик ПР ОФО і маркера p16INK4a статистично достовірної різниці між групами знайдено не було ( $p>0,05$ ), що заперечує його прогностично-передбачувальне значення в діагностиці ПР ОФО.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Запорожан В.М. Гінекологічна патологія: атлас: навч. посібник / В.М. Запорожан, М.Р. Цегельський. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. – 308 с.
2. Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – 3-е изд., доп. и перераб / С.В. Петров, Н.Т. Райхлин. – Казань: Титул, 2004. – 456 с.
3. Bradley K.T. Immunohistochemical detection of p16INK4a in dysplastic lesions of the oral cavity / K.T. Bradley, S.D. Budnick, S. Logani // *Modern Pathology*. – 2006. – Vol. 19, N 2. – P. 1310-1316.
4. Combined analysis of HPV DNA, p16, p21 and p53 to predict prognosis in patients with stage IV hypopharyngeal carcinoma / P. Ernoux-Neufcoeur, M. Arafa, Ch. Decaestecker [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 137. – P. 173-181.
5. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer / B. Kumar, K. G. Cordell, J. S. Lee [et al.] // *Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, N 19. – P. 3128-3137.
6. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas / H.C. Hafkamp, J.J. Manni, A. Haesevoets [et al.] // *Cancer*. – 2008. – Vol. 122, N 12. – P. 2656-2664.
7. p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status / J.S. Jr. Lewis, W.L. Thorstad, R.D. Chernock [et al.] // *Amer. J. Surgical Pathology*. – 2010. – Vol. 34, N 8. – P. 1088-1096.
8. Prognostic significance of p16 protein levels in oropharyngeal squamous cell cancer / P.M. Weinberger,



Z. Yu, B.G. Haffty [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10. – P. 5684-5691.

9. The biomarkers of human papillomavirus infection in tonsillar squamous cell carcinoma-molecular basis and predicting favorable outcome / K.T. Kuo, C.H. Hsiao, C.H. Lin [et al.] // Mod. Pathol. - 2008. - Vol. 21, N 4. - P. 376-386.

10. The role of human papillomavirus 16 E6 in anchorage-independent and invasive growth of mouse

tonsil epithelium / A.C. Hoover, W.C. Spanos, G.F. Harris [et al.] // Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.-2007.- Vol. 133, N5.-P. 495-502.

11. World Health Organization of tumours pathology and genetics of head and neck tumours / L. Barnes, J. Eveson, P. Richard [et al.]. - Lyon, France: IARC Press, 2005. – 430 p.

## REFERENCES

1. Zaporozhan VM, Tsehelsky MR. [Gynecological pathology: Atlas]. Odessa: Odessa medical university. 2002;308. Ukrainian.

2. Petrov SV, Reichlin NT. [Guide on immunohistochemical diagnosis of human tumors: 3-rd ed.]. Kazan: Titul. 2004;456. Russian.

3. Bradley KT, Budnick SD, Logani S. Immunohistochemical detection of p16INK4a in dysplastic lesions of the oral cavity. Modern pathology. 2006;19(2):1310-16.

4. Ernoux-Neufcoeur P, Arafa M, Decaestecker C, et al. Combined analysis of HPV DNA, p16, p21 and p53 to predict prognosis in patients with stage IV hypopharyngeal carcinoma. J. cancer res. clin. oncol. 2011;137:173-81.

5. Kumar B, Cordell K G, Lee JS, et al. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. Clin. oncol. 2008;26(19):3128-37.

6. Hafkamp HC, Manni JJ, Haesevoets A, et al. Marked differences in survival rate between smokers and

nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. Cancer. 2008;122(12):2656-64.

7. Lewis JSJr, Thorstad WL, Chernock RD, et al. p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. American journal of surgical pathology. 2010;34(8):1088-96.

8. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, et al. Prognostic significance of p16 protein levels in oropharyngeal squamous cell cancer. Clin. cancer res. 2004;10:5684-91.

9. Kuo KT, Hsiao CH, Lin CH, et al. The biomarkers of human papillomavirus infection in tonsillar squamous cell carcinoma-molecular basis and predicting favorable outcome. Mod. pathol. 2008;21(4):376-86.

10. Hoover AC, Spanos WC, Harris GF, et al. The role of human papillomavirus 16 E6 in anchorage-independent and invasive growth of mouse tonsil epithelium. Arch. otolaryngol head neck surg. 2007;133(5):495-502.

11. Barnes L, Eveson J, Richard P, et al. World Health Organization of tumours pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon, France: IARC Press, 2005;430.

Стаття надійшла до редакції  
29.02.2016



УДК 618.19-006:616.15-06]-085-036.8

**А.В. Прохач**

**ВЛИЯНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
кафедра онкологии и медицинской радиологии  
(зав. – д. мед. н., проф. И.Н. Бондаренко)  
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of oncology and medical radiology  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: anna\_medicine@mail.ru

**Ключевые слова:** рак молочной железы, ответ опухоли, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, выживаемость

**Key words:** breast cancer, tumor response, neutropenia, anemia, thrombocytopenia

**Реферат.** Вплив гематологічних ускладнень на ефективність системної терапії раку молочної залози.

**Прохач А.В.** В останні роки підвищується інтерес до вивчення впливу гематологічних ускладнень на виживаність у пацієнтів з солідними пухлинами в процесі хіміотерапії. Дані різних світових досліджень мають неоднозначний і часто протилежний характер. Цілями нашого дослідження було вивчити динаміку гематологічних показників у процесі хіміотерапії, їх вплив на результати лікування і показники виживаності. Ретроспективно було проаналізовано історії хвороби 110 пацієнток з неоперабельним раком молочної залози, які отримували курси паліативної хіміотерапії за схемою таксани + антрацикліни. Вивчалася динаміка показників нейтрофілів, гемоглобіну, тромбоцитів, відповіді пухлини за критеріями Recist 1.1, а також віддалені результати лікування. Було виявлено, що найбільш інтенсивно рівень гемоглобіну знижується на першому циклі лікування (81,1% пацієнток), у подальшому його показники стабілізуються (17,7-37,3%) ( $p < 0,05$ ). Нейтропенія протягом перших циклів терапії зустрічається у 71,1-78,2% пацієнтів, тромбоцитопенії – 3,6-5,55%. У подальшому частота тромбоцитопенії знижується до 1,2-1,9%, нейтропенія – до 58,3-63,5% ( $p < 0,05$ ). Наявність нейтропенії чинить достовірно позитивний вплив на результати лікування пацієнток з метастатичним раком молочної залози. При наявності нейтропенії в процесі хіміотерапії показники загальної і безрецидивної виживаності вірогідно вищі.

**Abstract.** The influence of the hematological complications on the efficiency of the systemic therapy of breast cancer.

**Prokhach A.V.** The interest in studying the effect of haematological complications on survival of patients with solid tumors during chemotherapy has increased in recent years. The results of various global studies are ambiguous and often opposite. The objectives of our study was to investigate the dynamics of hematological parameters during the course of chemotherapy, their impact on health outcomes and indicators of survival of patients. Retrospectively, medical records of 110 patients with inoperable breast cancer, who received palliative chemotherapy courses by the scheme taxanes + anthracyclines, were analyzed. Dynamics of neutrophils indicators, hemoglobin, platelets, tumor response according to RECIST criteria of 1.1., as well as the long-term outcomes were studied. It was found that the most intensively level of hemoglobin reduced at the first cycle of treatment (81.1% of patients), later it stabilized (17.7-37.3%) ( $p < 0.05$ ). During the first treatment cycle neutropenia occurs in 71.1-78.2% of patients, thrombocytopenia – in 3.6-5.55%. Later, thrombocytopenia rate reduced to 1.2-1.9%, neutropenia – to 58.3-63.5% ( $p < 0.05$ ). The presence of neutropenia causes significantly positive impact on the results of treatment of patients with metastatic breast cancer. In the presence of neutropenia during chemotherapy, indicators of general and disease-free survival are reliably higher.

В последние годы повышается интерес к изучению влияния гематологических осложнений на выживаемость у пациентов с солидными опухолями в процессе химиотерапии.

Некоторые публикации демонстрируют положительное влияние нейтропении, ассоциированной с введением цитостатиков, на результаты лечения [1, 5, 6, 8, 9]. Другие же исследования

заявляют об отсутствии подобного влияния либо же о негативных эффектах [3, 7]. В 2003 году группа ученых из Института клинической онкологии и радиологии в Гданьске изучала взаимосвязь клинического ответа опухоли и возникновения лейкопении у 160 пациентов с местнораспространенным раком молочной железы. Полученные результаты предполагают наличие

прямой связи между эффективностью лечения рака молочной железы и развитием гематологических осложнений. При этом прогностическое значение нейтропении признано незначительным [2]. В 2003 году Камерон с коллегами установил, что у женщин с инвазивными формами рака грудной железы, получающих адьювантную терапию по схеме CMF, нейтропения 2-3 степени коррелирует с лучшей общей выживаемостью (общая выживаемость была на 10% выше, чем у пациентов, которые получали курсы лечения без проявления миелотоксичности). Однако развитие лейкопении 4 степени тяжести приводило к отсрочке лечения либо редукции дозы [3, 6]. В 2010 году в рандомизированных исследованиях было доказано, что пятилетняя безрецидивная выживаемость у женщин с раком молочной железы 2-3 стадий, получающих неадьювантное лечение в режиме эпирубин + циклофосфан ± 5-фторурацил ± доцетаксел, составила 97% в случае фиксации случаев нейтропении, против 64% в случае отсутствия нейтропений [3, 8].

При этом, в 2009 году в рандомизированном исследовании были опубликованы результаты, согласно которым у пациентов с операбельными стадиями рака молочной железы при развитии нейтропении в процессе химиотерапии общая выживаемость была ниже, чем в случае отсутствия гематологических осложнений (51% против 66%) [3, 4].

Таким образом, проблема влияния гематологических осложнений на эффективность системного лечения рака молочной железы изучена недостаточно и требует дальнейших исследований.

Целями нашего исследования было: 1) изучить особенности изменения основных гематологических показателей в процессе системного лечения рака молочной железы; 2) изучить влияние гематологической токсичности на результаты системной терапии рака молочной железы; 3) оценить показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от наличия нейтропении в процессе лечения.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Ретроспективно проанализированы истории болезни 110 пациенток с неоперабельным раком молочной железы (PMЖ), которые получали системную терапию по схеме доксорубин+доцетаксел±герцептин. Все пациентки проходили специальное лечение на базе КУ «ДМБКЛ № 4» ДОО» г. Днепропетровска в период с 2009 по 2015 г. согласно международным стандартам ESMO и ASCO. В процессе

проведения лечения изучались такие показатели, как: уровень гемоглобина, нейтрофилов, тромбоцитов. Каждые 6-8 недель результаты лечения оценивались с помощью спиральной компьютерной томографии согласно критериям RECIST 1.1 [10]. Возраст пациенток составил от 29 до 81 года, средний возраст –  $51,9 \pm 12,4$ . Количество полученных курсов лечения от 2 до 29, среднее количество –  $11,53 \pm 5,84$ . На момент начала лечения 33,6% пациенток имели 4 стадию заболевания, 66,4% - возвратно метастатический рак молочной железы.

Лабораторные (гематологические) показатели изучались на анализаторе BC-1800 Auto Hematology Analyzer. Исследования общего анализа крови проводились в 1 (перед введением химиопрепаратов), 8 и 15 дни лечения. Компьютерная томография выполнялась на 16-ти срезовом аппарате с применением методики контрастирования [10]. Обработка результатов исследований проводилась с использованием общепринятых методов математической статистики: для количественных признаков – параметрическими методами, а для качественных – непараметрическими.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Было изучено наличие гематологических отклонений на курсах химиотерапии, а также их взаимосвязь с ответом опухоли. На 1 курсе терапии количество нейтропений составило 78,2%, на 2 курсе - 78,2%, на 3 – 76,4%, на 4 – 80,6%, на 5 – 78,7%, на 6 – 71,1%. При изучении распространения нейтропении на последующих курсах отмечена достоверная тенденция к снижению количества осложнений. Так, на 10 курсе количество нейтропений составило 68,9%, на 13 курсе – 63,5 ( $p < 0,05$ ). При изучении распространения анемии наблюдалась сходная тенденция. На 1 курсе у 81,8% пациенток была выявлена анемия, на 2 курсе – у 37,3%, на 3 курсе – у 30,9%, на 4 курсе – 33,0%. Выявленные отличия являются достоверными ( $p < 0,005$ ). Также наблюдалась аналогичная тенденция и в показателях тромбоцитопении. На 1 курсе специального лечения падение числа тромбоцитов зафиксировано у 5,5% пациентов, на 2 курсе – у 3,6%, на 4 курсе – у 2,9%, на 7 курсе – у 1,2%. Данная тенденция носит характер достоверной по критерию Spearman Rank R ( $p < 0,005$ ).

При изучении влияния гематологических показателей на ответ опухоли выявлено достоверное положительное влияние ( $p < 0,05$ ) наличия анемии на момент начала лечения у пациенток с раком молочной железы. При этом после начала лечения снижение уровня гемоглобина к

моменту начала очередного курса оказывало негативное влияние на результаты терапии опухоли. Значение коэффициента ранговой корреляции Spearman для уровня гемоглобина составило  $-0,227$  ( $p < 0,05$ ).

У женщин с отсутствием нейтропении на 1 неделе после введения химиопрепаратов на первых трех курсах лечения был выявлен достоверно худший ответ опухоли на лечение при расчете показателей компьютерной томографии по критериям Recist 1.1. Так, для этого значения коэффициент ранговой корреляции Spearman составил  $0,204$  ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция выявлена и для пациентов в процессе 7-9 курсов химиотерапии – коэффициент составил  $0,221$  ( $p < 0,05$ ). Также было выявлено достоверное положительное влияние наличия нейтропении на результаты лечения рака молочной железы на 10-11 курсах химиотерапии выбранной группы пациентов.

При оценке показателей общей выживаемости пациентов после 6 курсов терапии по выбранной схеме было определено, что у женщин с нейтропенией в процессе лечения медиана выживаемости составила 27,98 мес. против 17,36 мес. у пациенток без гематологической токсичности ( $p < 0,05$ ). Также у пациенток с нейтропенией показатели безрецидивной выживаемости от

начала лечения составили 13,47 мес. против 11,27 мес. у женщин без снижения показателей нейтрофилов в процессе химиотерапии ( $p < 0,05$ ).

### ВЫВОДЫ

1. У больных РМЖ, получивших химиотерапию в паллиативном режиме стандартными антрациклин/таксан-содержащими схемами, снижение уровня гемоглобина наиболее интенсивно происходит в течение первого цикла (81,1%). При последующих курсах уровень гемоглобина снижается у достоверно меньшего количества пациентов (17,7-37,3%) ( $p < 0,05$ ). Нейтропении и тромбоцитопении также наиболее выражены на первых курсах лечения. Так, нейтропении в течение первых циклов терапии встречаются у 71,1-78,2% пациентов, тромбоцитопении – 3,6-5,55%. В последующем частота тромбоцитопений снижается до 1,2-1,9%, нейтропений – до 58,3-63,5% ( $p < 0,05$ ).

2. Наличие нейтропении оказывает достоверно положительное влияние на результаты лечения пациенток с метастатическим раком молочной железы.

3. При наличии нейтропении в процессе химиотерапии показатели общей и безрецидивной выживаемости достоверно выше.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chemotherapy-induced neutropenia: a useful predictor of treatment efficacy? / M. Di Maio, C. Gridelli, C. Gallo [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2006. – Vol. 3, N 3. – P. 114-115.
2. Does the correlation between chemotherapy-induced leukopenia with response in locally advanced breast cancer exist? / W. Rogowski, B. Jereczek-Fossa, J. Tomczak-Hałaburda [et al.] // *Reports Practical oncology and chemotherapy.* – 2003. – Vol. 8, N 2. – P. S264-S265.
3. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on survival in patients with breast, ovarian and cervical cancer: a systematic review / R.N. Eskander, K.S. Tewari // *J. Hematol. Malignancies.* – 2012. – Vol. 2, N 3. – P. 63-73.
4. Kumpulainen E.J. Neutropenia during adjuvant chemotherapy of breast cancer is not a predictor of outcome / E.J. Kumpulainen, P.P. Hirvikoski, R.T. Johansson // *Acta Oncol.* – 2009. – Vol. 48, N 8. – P. 1204-1206.
5. Meta-analysis of neutropenia or leukopenia as a prognostic factor in patients with malignant disease undergoing chemotherapy / K. Shitara, K. Matsuo, I. Oze [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2011. – Vol. 68, N 2. – P. 301-307.
6. Moderate neutropenia with adjuvant CMF confers improved survival in early breast cancer / D.A. Cameron, C. Massie, G. Kerr [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 89, N 10. – P. 1837-42.
7. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study / R. Ozols, B. Bundy, B. Greer [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21, N 17. – P. 3194-3200.
8. Prognostic significance of neutropenia on day one of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer / M. Ishitobi, Y. Komoike, K. Motomura, H. Koyama [et al.] // *Oncology.* – 2010. – Vol. 78, N 3-4. – P. 213-219.
9. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer / Y. Han, Z. Yu, S. Wen [et al.] // *Breast Cancer Res. Treatwnt.* – 2012. – Vol. 131, N 2. – P. 483-490.
10. Role of multidetector computed tomography in evaluating incidentally detected breast lesions / M. Moschetta, A. Scardapane, V. Lorusso [et al.] // *Tumori.* – 2015. – Vo. 101, N 4. – P. 455-60.

## REFERENCES

1. Maio MDi, Gridelli C, Gallo C. Chemotherapy-induced neutropenia: a useful predictor of treatment efficacy? *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3(3):114-5.
2. Rogowski W, Jereczek-Fossa B, Tomczak-Halaburda J. Does the correlation between chemotherapy-induced leukopenia with response in locally advanced breast cancer exist? Reports of practical oncology and chemotherapy. 2003;8(2):264-5.
3. Eskander RN, Tewari KS. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on survival in patients with breast, ovarian and cervical cancer: a systematic review. *Journal of Hematological Malignancies.* 2012;2(3):63-73.
4. Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Johansson RT. Neutropenia during adjuvant chemotherapy of breast cancer is not a predictor of outcome. *Acta Oncol.* 2009;48(8):1204-6.
5. Shitara K, Matsuo K, Oze I, Mizota A, Kondo C, Nomura M, et al. Meta-analysis of neutropenia or leukopenia as a prognostic factor in patients with malignant disease undergoing chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(2):301-7.
6. Cameron DA, Massie C, Kerr G. Moderate neutropenia with adjuvant CMF confers improved survival in early breast. *Br J Cancer.* 2003;89(10):1837-42.
7. Ozols R, Bundy B, Greer B, Fowler J, Clarke-Pearson D, Burger R, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2003;21(17):3194-200.
8. Ishitobi M, Komoike Y, Motomura K, Koyama H. Prognostic significance of neutropenia on day one of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. *Oncology.* 2010;78(3-4):213-9.
9. Han Y, Yu Z, Wen S. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(2):483-90.
10. Moschetta M, Scardapane A, Lorusso V. Role of multidetector computed tomography in evaluating incidentally detected breast lesions. *Tumori.* 2015;101(4):455-60.

Стаття надійшла до редакції  
21.03.2016



УДК 616.33-006-089:615.277:615.849-036.8

**М.І. Хворостенко,  
І.М. Бондаренко,  
К.В. Баранніков \*,  
Ю.М. Хворостенко,  
А.В. Прохач**

## ДОЦІЛЬНІСТЬ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ТА АД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ШЛУНКА

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра онкології та медрадіології  
(зав. – д. мед. н., проф. І.М. Бондаренко)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровск, 49044, Україна  
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика \*,  
вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of oncology and medical radiology  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education \*  
Dorogozhitskay st, 9, Kyiv, 04112, Ukraine  
e-mail: oncology@dsma.dp.ua

**Ключові слова:** рак шлунка, хірургічне лікування, комбінований метод, ад'юванта хіміотерапія, віддалена виживаність

**Key words:** gastric cancer, surgical treatment, combined method, adjuvant chemotherapy, remote survival

**Реферат. Целесообразность лучевой терапии и адъювантной полихимиотерапии при хирургическом лечении рака.** Хворостенко М.И., Бондаренко И.Н., Баранников К.В., Хворостенко Ю.М., Прохач А.В. Проведен анализ эффективности различных методов лечения больных раком желудка. Дополнительные к оперативному вмешательству методы противоопухолевого воздействия - предоперационная лучевая терапия (комбинированное лечение), адъювантная полихимиотерапия - позволили улучшить выживаемость у больных местно-распространенным раком желудка по сравнению с только хирургическим методом. На ранних стадиях рака желудка оперативное вмешательство может быть единственным и окончательным методом лечения. Показатели отдаленной выживаемости при применении рутинных схем лечения (операция и облучение) или адъювантной полихимиотерапии улучшились в 1,5 - 2 раза, были самыми высокими в группе с комбинированной лучевой терапией (5-летняя выживаемость - 25%). Улучшение резекционных методик при раке желудка в сочетании с появлением таргетных, иммуномодулирующих препаратов, возрастающие возможности высокоточного лучевого оборудования также улучшают отдаленные результаты лечения. Таким образом, усовершенствование методов лечения рака желудка требует поиска и применения новых современных режимов системного и комбинированного лечения.

**Abstract. Expediency of radiation therapy and adjuvant polychemotherapy in surgical treatment of cancer.** Khvorostenko M.I., Bondarenko I.N., Barannikov K.V., Khvorostenko Y.M., Phokhach A.V. The analysis of the effectiveness of different methods of treatment of patients with gastric cancer have been conducted. In addition to surgery methods of antitumor action – preoperative radiation therapy (combination therapy), adjuvant chemotherapy allowed to improve survival in patients with locally advanced gastric cancer as compared with surgical method only. On the early stages of gastric cancer surgery may be the only and final treatment. Indicators of long-term survival in usage of routine treatment options (surgery and irradiation) or adjuvant chemotherapy improved by 1.5-2 times, and were the highest in the group with combined radiotherapy (5-year survival rate - 25%). Improvement of resection procedures in gastric cancer in combination with appearing of targeted, immunomodulatory drugs, increasing possibility of high-precision equipment improve long-term results as well. Thus, improvement of treatment methods of gastric cancer requires search for and application of new advanced modes of systemic and combined treatment.

Рак шлунка є важливою медико-соціальною проблемою. За даними Національного канцер-реєстру України № 16 за 2015 р., захворюваність на рак шлунка становила 24% від загальної, смертність – 18,2%, і посідає III місце в структурі онкозахворюваності. Абсолютна більшість хворих, близько 70%, починають лікування з III-IV стадією, що визначає високі показники летальності на першому році з моменту встановлення діагнозу – 59,8% [7].

Основним методом лікування вважається хірургічний. Незважаючи на розширення об'єму оперативного втручання, він має умовно радикальний характер. У 60-70% випадків, після так званих радикальних операцій, протягом року настає генералізація процесу [10]. Невтішні результати зумовлені мікрометастазами, які є на момент операції і не виявляються клінічно, видаленими пухлинними комплексами і дисемінацією ракових пухлин під час операції, в тому числі і при лімфодисекції [3]. При ранніх стадіях раку серед радикально прооперованих хворих – це 20-35%, частота метастазування в лімфатичні вузли знаходиться в межах 10-20% [4]. Методом молекулярного аналізу показано, що після операції в крові у 33,3% виявляються пухлинні клітини порівняно з 8,8% до операції [8]. Після оперативного втручання при раку шлунка, який не проростає серозну оболонку, і лімфодисекції Д2

в змивах очеревини до початку операції в жодного хворого не виявили злоякісних клітин, після операції вони були при T<sub>2a</sub> в 27%, T<sub>2b</sub> – 46% [5].

Незадовільні результати хірургічного лікування визначають актуальність не тільки вдосконалення хірургічної техніки втручання, а й підвищення його ефективності за рахунок ад'ювантної і неоад'ювантної променевої та медикаментозної терапії.

Передопераційна променева терапія покращує показники 5-річної виживаності при місцево-поширеному раку шлунка на 10-12%, сумісна з різними за об'ємом оперативними втручаннями, включаючи розширену лімфодисекцію, і не впливає на частоту ускладнень після операції [1,9]. Метою ад'ювантної хіміотерапії є вплив на мікрометастази раку шлунка, які залишилися після хірургічного видалення первинної пухлини і макрометастазів, головним чином, у лімфатичних вузлах. Дослідження при застосуванні хіміотерапії в ад'ювантному режимі свідчать про необхідність подальшого пошуку оптимальних схем, засобів та режимів лікування [2]. Більш вражаючі результати представили дослідження двох рандомізованих груп з хірургічним і хіміо-променевим лікуванням в ад'ювантному режимі, яке покращило результати 3-х і 5-річної виживаності – 52% і 35% [2].

Рандомізовані дослідження показали вірогідне покращення результатів лікування хворих на рак шлунка при застосуванні передопераційної хіміотерапії, з доброю переносимістю [6].

Мета роботи – визначити доцільність доповнення хірургічних втручань при раку шлунка променевою терапією та ад'ювантною хіміотерапією.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Проведено аналіз загальної виживаності в трьох групах хворих на рак шлунка: до першої увійшло 478 хворих, пролікованих лише хірургічним методом, до другої групи - 116 хворих, яким після оперативного втручання проведена хіміотерапія. Метод лікування визначали залежно від результатів обстеження до та після операції (ендоскопічних, рентгенологічних, УЗ і КТ-досліджень, а також даних морфологічного висновку). Третю групу склали 178 хворих, яким до операції застосована передопераційна променева терапія (комбінований метод). Вона виконувалась усім хворим, які не мали протипоказань (кровотеча з пухлини в анамнезі, анемія, виражений астеничний синдром, кахексія).

Вік хворих у порівняльних групах становив від 30 до 76 років, чоловіків було більше, ніж жінок. За гістологічною формою превалювала аденокарцинома.

Згідно з класифікацією TNM, хворих, які проліковані хірургічним методом, з I стадією було – 156 (32,6%), II – 157 (32,9%), III – 145 (30,3%), IV – 20 (4,2%); комбінованим методом I ст. – 55(30,9%), II ст. – 86 (48,3%), III – 71 (39,9%), IV – 21(11,8%); хірургічним з хіміотерапією – I ст. – 18 (15,5%), II – 27 (23,3%), III – 67 (57,8%), IV – 4 (3,4%).

За глибиною інвазії хворі, проліковані хірургічним методом, суттєво відрізнялися. Інфільтрація слизового та підслизового шару більше ніж у 2 рази рідше зустрічалась при комбінованому методі, порівняно з хірургічним (14% і 37%) ( $p<0,05$ ), і в 1,5 рази при доповненні хірургічного методу ад'ювантною хіміотерапією (14% і 20,7%) ( $p<0,05$ ). Проростання пухлиною усіх шарів шлунка в групі комбінованого лікування і хірургічного, з хіміотерапією, в 20% випадків спостерігали частіше ( $p<0,05$ ), ніж при хірургічному. Аналогічно по відношенню до метастатичного ураження лімфатичних вузлів. При хірургічному методі в 68,8% хворих метастази в лімфатичних вузлах були відсутні, на відміну від комбінованого, де відсутність метастазів спостерігали в 53,9%, а в групі ад'ювантною хіміотерапії в 45,7% ( $p<0,05$ ).

Локалізація пухлини у верхньому відділі шлунка частіше зустрічалась при комбінованому лікуванні (23,6%), в дистальному в 1,5 рази рідше, ніж у двох других групах, а ураження більше ніж двох відділів шлунка в 4 рази частіше, ніж при лікуванні іншими методами ( $p<0,05$ ).

В ад'ювантному режимі хіміотерапія проводилась за схемою: 5 фторурацил 425 мг/м<sup>2</sup> і лейковорін 30 мг/м<sup>2</sup> 1-5 днів або цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день і фторурацил 425 мг/м<sup>2</sup> 1-5 з інтервалом між курсами 28 днів, всього 4-6 курсів.

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Наше дослідження не мало рандомізованого характеру, у зв'язку з чим у групах порівняння були суттєві відмінності за такими прогностичними факторами, як глибина проростання пухлиною стінок шлунка, стадія, локалізація, величина пухлини. З аналізу віддалених результатів були видалені хворі з паліативними операційними втручаннями, померлі в ранньому післяопераційному періоді, хворі, вибулі з-під нагляду, померлі від інших хвороб.

При хірургічному методі 3-х і 5-тирічна виживаність становила 48,3±2,3% і 39,9±2,2%; при комбінованому – 43,8±3,7% і 38,2±3,6%; при хірургічному з хіміотерапією – 38,8±4,5% і 32±4,3% ( $p>0,05$ ). Медіана виживаності становила при хірургічному методі – 1,9 року, комбінованому – 2,3 року, з ад'ювантною хіміотерапією – 2,2 року. Як видно з наведених даних, застосування додаткових протипухлинних методів суттєво не вплинуло на виживаність.

Аналізуючи ефективність методу лікування залежно від стадії, слід зазначити, що додаткові протипухлинні дії дозволили покращити результати лікування при місцево-поширеному раку шлунка, порівняно з хірургічним методом. Після комбінованого лікування 5-річна виживаність майже в 2 рази була вищою, ніж при хірургічному (26,8% і 14,5%). Застосування хіміотерапії покращило результати хірургічного методу в 1,5 рази, однак ці відмінності не достовірні.

У хворих з ранніми формами раку незалежно від методу виживаність майже не відрізнялась. Після комбінованого методу з 22,2% хворих, які померли в перші 3 роки, по 8,3% припадає на I і II роки і 5,6% на третій. Після хірургічного методу з 25% померли в перший рік - 20,8%. Після комбінованого лікування у хворих з II і III стадіями пухлинного процесу 3-річна виживаність на 21% і 5-річна на 24% була вищою, ніж при застосуванні ад'ювантною хіміотерапії.

Залежно від глибини інвазії пухлини, без урахування інших прогностичних чинників (метастази в лімфатичні вузли, розмір пухлини,

локалізація), 5-річна виживаність при інвазії слизового і підслизового шару стінки шлунка після комбінованого методу на 8% була вищою, і на 20% при застосуванні хіміотерапії, порівняно з хірургічним методом (69,5%, 57,7% і 45,8%). Жоден метод не вплинув на 3-х і 5-річну виживаність при інвазії серозного шару. При рТ<sub>3</sub> при хірургічному методі вона становила – 38 і 29,8%, при комбінованому – 30,2 і 21,7%, при поєднанні хірургічного і хіміотерапії – 32,3 і 26%.

Залежно від ураження лімфатичних вузлів найвищі результати виявились у групі з передопераційною променевою терапією (5-річна виживаність становила 25%), операція з ад'ювантною хіміотерапією – 16,8%, лише операція – 15,9% (p<0,05).

Додатковий вплив до хірургічного методу дозволив покращити результати лікування при поєднанні таких несприятливих чинників, як проростання серозного шару і метастазами в лімфатичні вузли. 5-річна виживаність достовірно вища після комбінованого методу, ніж після хірургічного (25±5,1%, і 10,7±3,0%) (t=2,38; p<0,02) Після ад'ювантною хіміотерапії – 18,2%, порівняно з хірургічним – 10,7%, хоча відмінності й недостовірні.

### ВИСНОВКИ

1. Хірургічний метод залишається основним засобом лікування раку шлунка. На ранніх стадіях захворювання він може застосовуватись самотійно, бо не доведено переваг від додаткової хіміо-променевої терапії.

2. Застосування комбінованого лікування (операція та опромінення) або ад'ювантною хіміотерапії дозволило покращити віддалені результати хірургічного лікування (3-х і 5-тирічна виживаність) у 1,5-2 рази (p<0,05).

3. Комбіноване лікування було найбільш ефективним у хворих з місцево-поширеними формами раку шлунка (5-річна виживаність – 25±5,1%), після ад'ювантною хіміотерапії – 18,2%, тоді як при лише хірургічному лікуванні – 10,7% (p<0,05).

4. Доповнення резекційних методів лікування раку шлунка розширеною лімфодисекцією, зростаючі технічні можливості сучасного високоточного обладнання для променевої терапії, ад'ювантна хіміотерапія в поєднанні з таргетними та імунomodуючими засобами повинні обов'язково доповнюватись організаційними заходами щодо раннього виявлення раку шлунка і його своєчасного лікування.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Отдаленные результаты клинического исследования эффективности пред-и интраоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака желудка / Б.А. Бердов, Ю.С. Мардынский, В.Ю. Скоропад [и др.] // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 515-520.

2. Теракин А.А. Лечение местно-распространенного рака желудка: роль химиотерапии / А.А. Теракин // Практик. онкология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 36-40.

3. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized dutch Gastric Cancer Group trial / H.H. Hartring, van de C.J. Velde, H. Putter [et al.] // Clin.Oncol. – 2004. - Vol. 22. – P.2069-2077.

4. Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis / V. Pasechnikov, S. Chukov, E. Fedorov [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, N 38. – P. 13842-13862.

5. Marutsuca T. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-Serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrapid Direction sistem for intraperitoneal free cancer

cells and a prophlactic strategy for peritoneal metastasis / T. Marutsuca, S. Shimada, K. Shimori // Clin. Cancer. – 2003. – Vol. 9. – P. 678-685.

6. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer / D. Gannigbam, W.H. Allum, S.P. Stenning [et al.] // N. Engl. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 11-20.

7. Sugano K. Gastric cancer: pathogenesis, screening, and treatment / K. Sugano // Gastrointest Endosc. Clin. N. Am. – 2008. – Vol. 18, N 3. – P. 513-22.

8. Surgical manueures enhance molecular detection of circulating tumorcells duringgastric cancer surgery / F. Miyazono, S. Natsugoe, S. Nakao [et al.] // Ann. Surg. – 2001. – Vol. 233. – P. 189-194.

9. The impact of radiotherapy on survival inresectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature date / F. Fiorika, F. Cartei, M. Enta [et al.] // Cancer Treat. Rev. – 2007. – Vol. 33. – P.729-740.

10. Yixing J. Multidisciplinary Management of Gastric Cancer / J. Yixing, A.A. Jaffer // Curr Opin Gastroenterol. – 2010. – Vol. 26, N 6. – P. 640-646.

### REFERENCES

1. Berdov BA, Mardynskiy YuS, Skoropad VYu. [Long-term results of clinical studies of the effectiveness of pre-and intraoperative radiation therapy in the combined treatment of gastric cancer]. Voprosi oncologii. 2006;52(5):515-20. Russian.

2. Teryakin AA. [Treatment of locally advanced gastric cancer: the role of chemotherapy]. Prakticheskaya oncologiya. 2009;10(1):36-40. Russian.

3. Hartring HH, van de Velde CJ, Putter H. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may



benefit? Final results of the randomized dutch Gastric Cancer Group trial. Clin.Oncol. 2004;22:2069-77.

4. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E. Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis . World J Gastroenterol. 2014;20(38):13842-62.

5. Marutsuca T, Shimada S, Shimori K. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-Serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrapid Direction sistem for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis. Clin. Cancer. 2003;9:678-85.

6. Gannigbam D, Allum WH, Stenning SP. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer .N. Engl. Med. 2006;355:11-20.

7. Sugano K. Gastric cancer: pathogenesis, screening, and treatment. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2008;18(3):513-22.

8. Miyazono F, Natsugoe S, Nakao S. Surgical maneuvers enhance molecular detection of circulating tumor cells during gastric cancer surgery. Ann. Surg. 2001;233:189-94.

9. Fiorika F, Cartei F, Enta M. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. Cancer Treat Rev. 2007;33:729-40.

10. Yixing J, Jaffer A. Multidisciplinary Management of Gastric Cancer. Curr Opin Gastroenterol. 2010;26(6):640-6.

Стаття надійшла до редакції  
30.03.2016



УДК 618.19-006:576.3:57.015.3:159.923:616-074-08

**И.Н. Бондаренко,  
М.Х. Эльхажж,  
К.О. Чебанов \* ,  
А.В. Прохач,  
Ю.Н. Бондаренко**

## **РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПОВ ОПУХОЛИ В ФОРМИРОВАНИИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

кафедра онкологии и медрадиологии

(зав. – д. мед. н., проф. И.Н. Бондаренко)

ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина

КУ «Днепропетровская городская многопрофильная клиническая больница № 4» ДОС \*

ул. Ближня, 31, Днепропетровск, 49000, Украина

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Department of oncology and medical radiology

Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

ME «Dnipropetrovsk City Multidisciplinary Hospital N 4» DRC \*

Blygnia str., 31, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine

e-mail: oncology@dsma.dp.ua

**Ключевые слова:** рак молочной железы, молекулярный подтип, гетерогенность, индивидуализация, иммуногистохимическое исследование

**Key words:** breast cancer, molecular subtype, heterogeneity, individualization, immunohistochemical testing

**Реферат.** Роль молекулярных подтипов опухоли у формировании персонализированных подходов до лечения рака молочной железы. Бондаренко И.М., Эльхажж М.Х., Чебанов К.О., Прохач А.В., Бондаренко Ю.М. Однією з причин, що негативно впливають на успіх лікування, вважається надзвичайна гетерогенність раку молочної залози (РМЗ). Згідно із сучасними класифікаціями, виділяють 4 молекулярні підтипи (МП). В основі поділу на підтипи лежить імуногістохімічне дослідження рецепторів пухлинних клітин - естрогену (ER), прогестерону (PR), HER2-neu і Ki-67. Вчення про МП пухлини стало основою для індивідуалізації терапевтичної тактики у хворих з РМЗ. Вивчено, що люмінальний А тип є найпоширенішим і найбільш сприятливим, для його лікування є високоефективною гормонотерапія. Люмінальний В тип, HER2 - позитивний і потрійний

негативний МП характеризуються більш високою агресивністю, гіршими показниками виживаності пацієнток і кращим прогностичним ефектом хіміотерапії. Виявлено значущість визначення рівня Ki-67 для оцінки агресивності пухлини. Доведені значні відмінності в рецепторному статусі первинної пухлини і метастазів. Дані про вплив змін рецепторного статусу пухлини на прогноз неоднозначні й потребують подальшого вивчення. Застосування таргетних препаратів у лікуванні HER2+ хворих дозволяє значно поліпшити результати лікування, перетворюючи цей МП з історично агресивної підгрупи в досить сприятливу.

**Abstract. The role of tumor molecular subtypes in formation of personalized approach to the treatment of breast cancer. Bondarenko I.N., Elhajj Mohammad H., Chebanov K.O., Phokhach A.V., Bondarenko Y.N.** *Extreme heterogeneity of breast cancer (BC) is considered to be one of the reasons that affects the success of treatment. According to current classifications, there are 4 molecular subtypes (MS). The basis for subtypes division is immunohistochemical testing of tumor cell receptors - estrogen (ER), progesterone (PR), HER2-neu and Ki-67. The doctrine of the tumor MS was the basis for the individualization of therapeutic tactics in patients with breast cancer. It was studied that luminal A subtype is the most common and the most favorable, with hormone therapy being a highly effective treatment method. Luminal B subtype, HER2 - positive and triple negative MS is characterized by a high aggressiveness, worse survival rate of patients and better prognostic effect of chemotherapy. The importance of determining the level of Ki-67 for assessment of tumor aggressiveness was revealed. Significant differences in receptor status of the primary tumor and metastases were proven. Data on the impact of changes in receptor status of the tumor prognosis are ambiguous and need further study. The use of targeted agents in the treatment of HER2 + patients can significantly improve treatment outcomes, turning this MS from historically aggressive subgroup to quite favorable.*

По данным Американского национального онкологического реестра, каждая 28-я женщина в США умирает от рака молочной железы (РМЖ), а каждая 8-я рискует заболеть. Смертность от этой патологии за последние 10 лет неуклонно возрастает и заняла первое место по частоте у женщин. Эти цифры свидетельствуют об отсутствии заметного прогресса в лечении больных с РМЖ и необходимости поиска новых эффективных путей достижения этой цели [18].

Одной из причин, отрицательно влияющих на успех лечения, считается чрезвычайная гетерогенность РМЖ. Выделяют 20 гистологических подтипов, 8 молекулярно-генетических, 6 геномных подтипов, которые характеризуются специфическими молекулярными и/или биохимическими свойствами, различным клиническим течением и различным исходом [21].

Согласно консенсусу Международной конференции в St.Gallen (2011) был принят новый подход к планированию лечения РМЖ, основанный на распознавании 4 молекулярных подтипов (МП), которые отличаются между собой по прогнозу течения и ответу на медикаментозную терапию [21]. В основе разделения на типы лежит иммуногистохимическое исследование рецепторов опухолевых клеток – эстрогена (ER), прогестерона (PR), HER2-neu и Ki-67.

Наиболее распространенным и благоприятным считают люминальный А МП, характеризующийся выраженной экспрессией рецепторов ER+/PR+, низкой экспрессией генов пролиферации Ki-67 и отрицательным статусом HER2-neu. Люминальный В подтип разделяют на 2 подгруппы – он может иметь менее выраженную

экспрессию ER/PR и позитивный статус HER2, либо отрицательный HER2, но более высокий индекс Ki-67. Более агрессивными считают HER2-позитивный подтип (ER-/PR-) и тройной негативный (ER-/PR-, HER2-отрицательный) [21].

Определение МП позволяет повысить эффективность лекарственной терапии РМЖ путем дифференцированного и персонифицированного подхода, основанного на новой молекулярно-генетической классификации РМЖ (профилирование генов) или на ее аналоге – экспрессионной классификации, в основу которой положен принцип иммуногистохимического разнообразия опухолевой ткани. При этом изучается рецепторный статус не только опухоли, но и ее метастазов [12].

**Выбор метода системного лечения рака молочной железы в зависимости от молекулярного подтипа опухоли.**

Учение о МП опухоли стало основой для индивидуализации терапевтической тактики у больных с РМЖ [8, 9].

Достижения фармацевтической индустрии и многочисленные исследования за последние 15 лет способствовали формированию единого мнения, что при люминальном А подтипе показана гормонотерапия, результаты которой у большинства таких больных лучше в сравнении с химиотерапией [11]. При люминальном В подтипе, HER2/neu-отрицательном, с высоким индексом пролиферации Ki-67, показана химиотерапия, однако могут быть и ограниченные показания для гормонотерапии, преимущественно ингибиторами ароматазы, при высоком уровне ER+, PR+ [5]. Люминальный В, HER2-

положительный подтип является основанием для добавления к химио- или гормонотерапии анти-HER2-терапии [6]. Она показана и в группе пациенток с HER2-положительным, рецептор-негативным подтипом РМЖ, однако уже только в сочетании с химиотерапией [3]. Гормонотерапия этим больным не показана.

Цитотоксическая химиотерапия обоснована и при тройном негативном РМЖ. Следует отметить, что этот подтип является самым гетерогенным и, вероятно, требующим всё более персонализированных подходов [19].

#### **Спорные и нерешенные вопросы учения о молекулярных подтипах РМЖ.**

Перечень перечисленных и дискуссионных вопросов представляется достаточно обширным. Прежде всего, требуют уточнения онкоэпидемиологические данные о частоте определения отдельных рецепторов и, особенно, МП, ибо, по имеющимся данным, она варьирует в широких пределах [4].

По усредненным данным Н.И. Переводчиковой [2], люминальный А подтип составляет около 40% всех случаев РМЖ, люминальный В – 20%, HER2-позитивный – 15-20% и тройной негативный тип также у 15-20% пациенток. В норвежском исследовании [15] на выборке из 909 пациенток приводится меньший процент HER2-позитивного подтипа – 6,6% и 7,7% - люминального В (HER2+). При этом автор отмечает большее количество метастазов, висцеральных поражений и более поздние стадии заболевания в момент первичного диагноза у этих пациенток. На основе анамнеза 5-летней выживаемости - 75% - при люминальном А подтипе, его считают самым благоприятным, тогда как лишь около 50% пациенток доживают до 5 лет при HER2+ и тройном негативном подтипах.

В 2012-м году Reina Nague [10] и соавт. опубликовали результаты о влиянии МП рака молочной железы на выживаемость 934 пациенток, наблюдавшихся в течение более 20 лет в Калифорнии, США. За это время умерло от онкопроцесса лишь 23,9% наблюдаемых. Самыми агрессивными оказались HER2-позитивный и люминальный В подтипы, при которых риск смерти пациенток был в два раза выше, чем при люминальном А подтипе. Тройной негативной подтип чаще развивался в пременопаузе, у более молодых пациенток с избыточной массой тела. В данном исследовании с люминальным А подтипом было 66% больных, тройным негативным – 22%, HER2-позитивным – 7%, люминальным В – 5%. Характерно, что три последних подтипа отличались большей вероят-

ностью негативных исходов в первые годы после установления диагноза.

В бразильском исследовании [7] у 5687 пациенток показаны различия в распределении по МП во взаимосвязи с возрастом, регионом и расой.

Большой интерес вызвали исследования из Ирана [20] у 566 пациенток по архивным данным 2008-2012-го годов. В нём изучалась корреляционная взаимосвязь между Ki-67, P53 и ER, PR, HER2-neu. У 35,4 % больных имел место HER2-неу позитивный подтип, тройной негативный – у 17,4%, люминальный А с Ki – 67 менее 14% – у 10,1%, более 14% – у 86 (15,2%). Таким образом, определение уровня Ki - 67 уменьшило группу с люминальным А подтипом с 25% до 10%, т.е. – на 15%. Показано, что для HER2 положительных и тройных негативных подтипов Ki – 67 более 14% был в 80,3 – 83,8%.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости продолжения онкоэпидемиологических исследований МП РМЖ, в связи с доказанными географическими и этническими различиями. Большинство данных подтверждают мнение о наибольшей агрессивности HER2-неу положительных и тройных негативных подтипов.

С учетом различий встречаемости МП в разных стадиях вызывает интерес и украинская статистика. Мы нашли исследование, выполненное в Национальном Институте рака (г. Киев, Украина) у 350 пациенток [1]. Люминальный А тип был у 57,5%, тройной негативный у 26,5%, люминальный В – 9%, HER2-позитивный – 7%. Более 5 лет прожили 74% пациенток с люминальным А МП, для остальных подтипов этот показатель был сходным и составлял – 57-60%.

Возрастающий интерес вызывают исследования о стабильности и изменчивости МП, их совпадении и различиях между первичной опухолью и метастазами [17]. Исследования показали различную частоту изменчивости МП, однако остался практически неизученным вопрос о наличии или отсутствии закономерностей перехода из одного МП в другой, что обязательно нужно учитывать в процессе системного лекарственного лечения РМЖ [17]. Показаны значительные различия между рецепторным статусом первичной опухоли и метастазов, достигающие до 40% для ER, 36% для PR и 20% для HER2 [17].

Geicam 2009-03 Convert HER Study [17] на материале 184 больных, подвергшихся этапным биопсиям в процессе лечения, показало, что частота конверсии была выше по данным

локальных лабораторий в сравнении с центральными (HER2 - 16% против 3%, ER – 21% против 13%, PR – 35% против 28%). План лечения был изменен у 31%. Не отмечено закономерностей о влиянии вида проводимого лечения на изменения рецепторного статуса.

Группа корейских исследователей изучила частоту изменений МП после неоадьювантной химиотерапии у 322 пациентов. PR+/HER2– превратился в тройной негативный подтип в 10,3% случаев, тогда как 35,6% тройных негативных приобрели PR+. Первый сценарий, как и сохраняющийся тройной негативный подтип, были факторами плохого прогноза [13].

К сожалению, в сегодняшних реалиях не всегда выполняется мировой стандарт применения герцептина у HER2+ больных. Остается неясным вопрос - может ли сочетание химиотерапии и таргетных препаратов нивелировать агрессивную молекулярную природу HER2+ подтипа в сравнении с HER2- опухолями.

В 2008 в США было выполнено исследование [16], где выделяли 3 группы пациенток: 118 HER2 +, не получавших герцептин, против 191, у которых он был в лечебной программе. Обширная группа сравнения HER2- состояла из 1782 больных (герцептин не показан). Показатели 1-летней выживаемости составили: - у HER2+ больных 70,2% без герцептина и 86,6% - с герцептином, что превысило результат в прогностически благоприятной группе HER2-отрицательных больных - 75,1%. Риск смерти с применением герцептина снизился на 44%. Различия были значимыми в течение 24 месяцев. Авторы исследования сделали вывод о том, что герцептин значительно изменяет естественную историю HER2 + РМЖ, превращая его из исторически агрессивной подгруппы в достаточно благоприятную.

Новейшие исследования, опубликованные в *Genome Biology* (2015) [14], показали возможность внутриопухолевой генетической гетерогенности HER2+ опухолей в связи с присутствием в таких новообразованиях HER2-компонентов. Ранее также было показано многообразие молекулярно-генетических вариаций семейства *erb*. Это наталкивает на мысль о вариабельности исходов химио-таргетной терапии HER2/neu+ РМЖ.

Таким образом, на основании проведенного литературного обзора, можно делать вывод о значительных усилиях, прилагаемых учеными всего мира по разработке персонализированных подходов к лечению РМЖ. Изучение вопросов,

связанных с МП этого заболевания, показали свою целесообразность. В то же время, нами выявлен целый ряд недостаточно изученных вопросов, фундаментальных и клинических, требующих дальнейшего изучения с целью улучшения понимания роли МП РМЖ при формировании персонализированных подходов к лечению этого заболевания. Обоснование целесообразности таких подходов имеет конечную цель – повысить эффективность лечения больных с РМЖ.

Основываясь на проведенном анализе современной литературы, считаем целесообразным:

1. Проведение онкоэпидемиологических исследований в украинской популяции для выяснения распространенности МП РМЖ, их взаимосвязи со стадией процесса, возрастом больных, различиях на этапе первичной диагностики и манифестации метастазов.

2. Определение частоты и закономерностей изменчивости МП в процессе лечения. Выяснение особенностей ответа опухоли на лечение по данным компьютерной томографии в зависимости от МП опухоли.

3. Оценить агрессивность МП РМЖ на основании результатов общей и безрецидивной выживаемости в различные временные сроки после установления первичного диагноза. Выявить целесообразность в дополнении к классической панели иммуногистохимических маркеров ER, PR, HER-2-neu, исследований Ki-67 и P-53. Важно также понять, насколько определение Ki-67 влияет на изменение выработки показаний для химио- или гормонотерапии люминального подтипа рака молочной железы.

4. В условиях разработки и внедрения персонализированных принципов лечения РМЖ, с учётом описанной молекулярной гетерогенности наиболее агрессивного HER-2-neu-положительного подтипа, сложностей обеспечения таких пациенток патогенетической терапией трастузумабом, целесообразно создание прогностических алгоритмов, позволяющих выявить больных с наибольшим риском неблагоприятных исходов. Решение вопроса о возможности преодоления плохого прогноза при HER-2-neu - положительном раке молочной железы следует подкреплять данными новых исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Молекулярные типы рака грудной железы, определенные на основе иммуногистохимических маркеров: клинико-биологические особенности и прогноз течения / И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, Р.В. Любота [и др.] // Опухоли грудной железы. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 388.
2. Переводчикова Н.И. Лекарственная терапия рака молочной железы / Н.И. Переводчикова, М.Б. Стенина. – Москва: Практика, 2014. – 284 с.
3. Brest Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER-2 positive breast cancer / D. Slamon, W. Eierman, N. Robert [et al.] / N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 1273-1283.
4. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer / P. Aleix, P. Estela [et al.] // Breast. – 2015. – Vol. 24, N 2. – P. S26–S35.
5. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor –positive breast cancer: the Pre- Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen (PROACT) trial / L. Cataliotti, A. Buzdar [et al.] // Cancer. – 2006. – Vol. 106. – P. 2095-2103.
6. Four – year follow- up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2- positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31 / E. Perez, E. Romond, V. Suman [et al.] / J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 3366-73.
7. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil / F. Carvalho, L. Bacchi, K. Pincerato [et al.] // BMC Womens Health. – 2014. – Vol. 14. – P. 102.
8. Chin K. Genomic and transcriptional aberrations linked to breast cancer pathophysiologies / K. Chin // Cancer Cell. – 2006. – Vol. 10. – P. 529–541.
9. Goldhirsch F. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 / F. Goldhirsch, E. Winer, A. Coates // Ann. Oncol. – 2013. – Vol. 24. – P. 2206-2223.
10. Haque R. Impact of Breast Cancer Subtypes and Treatment on Survival: An Analysis Spanning Two Decades / R. Haque, A. Syed, G. Inzhakova // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2012. – Vol. 21. – P. 379.
11. Hazard of breast cancer-specific mortality among women with estrogen receptor-positive breast cancer after five years from diagnosis: implication for extended endocrine therapy / K. Yu, J. Wu, Z. Shen, Z. Shao // J. Clin. Endocrinol Metab. – 2012. – Vol. 97, N 12. – P. E2201-9.
12. Hierarchical clustering analysis of tissue microarray immunostaining data identifies prognostically significant groups of breast carcinoma / N. Makretsov, D. Huntsman, T. Nielsen [et al.] / Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10. – P. 6143-6151.
13. Impact of Molecular Subtype Conversion of Breast Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy on Clinical Outcome / K. Siew, H. Moo, P. In Hae [et al.] // Cancer Res. Treatment. – 2015. – Vol. 362. – P. 2.
14. Intra-tumor genetic heterogeneity and alternative driver genetic alterations in breast cancers with heterogeneous HER2 gene amplification / C. Ky, L. Martelotto [et al.] // Genome Biology. – 2015. – Vol. 16. – P. 107.
15. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients / M. Engström, S. Opdahl, A. Hagen [et al.] // Preclinical Study Breast Cancer Res. Treatment. – 2013. – Vol. 140, N 3. – P. 463-473.
16. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review / S. Dawood, K. Broglio, A. Buzdar [et al.] // 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL., May 30-June 3. – Chicago, 2008. – Vol. 366. – P. 8.
17. Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study / E. Martínez, A. Hernández, Á. Zotano [et al.] // Springer International Publishing AG Breast Cancer Res. Treatment. – 2014. – Vol. 143, N 3. – P. 507-515.
18. Siegel R. Cancer statistics / R. Siegel, D. Nishadham, A. Jemal // CA: Cancer J. Clinicians. – 2013. – Vol. 63. – P. 11.
19. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes / A. Carey, E. Dees, L. Sawyer [et al.] // Clin. Oncol. Res. – 2007. – Vol. 3. – P. 2329-2334.
20. Zahir S. Interrelationships Between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR Status and Their Associations With Tumor Grade and Lymph Node Involvement in Breast Carcinoma Subtypes / S. Zahir, A. Ezatollah, P. Barand // Medicine. Baltimore. – 2015. – Vol. 94, N 32. – P. 1359.
21. Zhou W. Molecular subtypes in ductal carcinoma in situ of the breast and their relation to prognosis: a population-based cohort study / W. Zhou, K. Jirstrom, R. Amini // BMC Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 512.

## REFERENCES

1. Shchepotin IB, Zotov AS, Lyubota RV. [Molecular subtypes of breast cancer determined by immunohistochemistry markers: clinical, biology aspects and prognosis]. *Opukholi grudnoy zhelezy*. 2012;8(4):388. Russian.
2. Perevodchikova N.I., Stenina M.B. [Guidelines for chemotherapy of neoplastic diseases]. *Praktika*. 2014;238. Russian.
3. Slamon D, Eierman W, Robert N. Brest Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in

HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:1273-83.

4. Aleix P, Estela P. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast.* 2015;24(2):26–35.

5. Cataliotti L, Buzdar A. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor –positive breast cancer: the Pre- Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen (PROACT) trial . *Cancer.* 2006;106:2095-103.

6. Perez E, Romond E, Suman V. Four –year follow- up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B -31. *J Clin Jncol.* 2011;29:3366-73.

7. Carvalho F, Bacchi L, Pincerato K. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Womens Health.* 2014;14:102.

8. Chin K. Genomic and transcriptional aberrations linked to breast cancer pathophysiology. *Cancer Cell.* 2006; 10:529–541.

9. Goldhirsch F, Winer E, Coates A. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24:2206-23.

10. Haque R, Syed A, Inzhakova G. Impact of Breast Cancer Subtypes and Treatment on Survival: An Analysis Spanning Two Decades. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:379.

11. Yu K, Wu J, Shen Z, Shao Z. Hazard of breast cancer-specific mortality among women with estrogen receptor-positive breast cancer after five years from diagnosis: implication for extended endocrine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E2201-9.

12. Makretsov N, Huntsman D, Nielsen T. Hierarchical clustering analysis of tissue microarray immunostaining data identifies prognostically significant groups of breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6143-51.

13. Siew K, Moo H, In Hae P. Impact of Molecular Subtype Conversion of Breast Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy on Clinical Outcome. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association.* 2015;362:2.

14. Ky C, Martelotto L. Intra-tumor genetic heterogeneity and alternative driver genetic alterations in breast cancers with heterogeneous HER2 gene amplification. *Genome Biology.* 2015;16:107.

15. Engstrøm M, Opdahl S, Hagen A. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Preclinical Study Breast Cancer Research and Treatment.* 2013;140(3):463-73.

16. Dawood S, Broglio K, Buzdar A. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL., May 30-June 3. 2008;366: 8.

17. Martínez E, Hernández A, Zotano Á. Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study. *Springer International Publishing AG Breast Cancer Research and Treatment.* 2014;143(3):507-15.

18. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2013;63:11.

19. Carey A, Dees E, Sawyer I. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Oncol Res.* 2007;3:2329-34.

20. Zahir S, Ezatollah A, Barand P. Interrelationships Between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR Status and Their Associations With Tumor Grade and Lymph Node Involvement in Breast Carcinoma Subtypes. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(32):1359.

21. Zhou W, Jirström K, Amini R. Molecular subtypes in ductal carcinoma in situ of the breast and their relation to prognosis: a population-based cohort study. *BMC Cancer.* 2013;13:512.

Стаття надійшла до редакції  
30.03.2016



**Д.О. Степанський,  
Г.М. Кременчуцький,  
І.П. Кошова**

## **ДОКЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ АУТОСИМБІОНТІВ ЛЮДИНИ *A. VIRIDANS***

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології  
(зав. – к. мед. н. Д.О. Степанський)  
пл. Соборна, 4, Дніпропетровськ, 49000, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Microbiology, virology, immunology and epidemiology  
Soborna Sq., 4, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine  
e-mail: sd801@yandex.ru

**Ключові слова:** пробіотики, доклінічне вивчення, аерококи  
**Key words:** probiotics, preclinical study, aerococcus

**Реферат.** Доклиническое изучение свойств аутосимбионтов человека. *A. Viridans*. Степанский Д.А., Кременчуцкий Г.Н., Кошова И.П. В работе представлены данные доклинического изучения свойств аутосимбионтов *A. viridans*. Штаммы бактерий рода *Aerococcus* проверены по морфологическим, культуральным, тинкториальным и биохимическим свойствам на отсутствие контаминации, была изучена чувствительность к антибиотикам, активность глутатионпероксидазы, супероксидного радикала, супероксидазы, СОД. Проведено определение острой токсичности и безвредности испытуемых штаммов. Аэрококки хорошо накапливают массу на стандартных питательных средах, морфология, тинкториальные и биохимические свойства соответствуют стандартам. Все показатели активности глутатионпероксидазы, супероксидного радикала, супероксидазы, СОД, количество белка также соответствуют стандартам. Антагонистическая активность исследуемых штаммов аэрококков была изучена методом отсроченного антагонизма к тест-культурам. Данные свидетельствуют о высокой антагонистической активности штаммов аэрококков к условно-патогенным микроорганизмам. В ходе определения острой токсичности аэрококков в период наблюдения не было выявлено отеков и некроза тканей в местах инъекций аэрококков, гибели мышей не отмечено. Показана полная безвредность при введении белым мышам *per os* микробной взвеси аэрококков.

**Abstract.** Preclinical study of the properties of human autotocamiones *A. viridans*. Stepanskyi D.O., Kremenchutskyi G.M., Koshova I.P. The paper presents data of preclinical study of autotocamiones *A. viridans* properties. Acute toxicity and harmlessness of strains was tested. Strains of bacteria of *Aerococcus* genus were checked for absence of contamination by morphological, cultural, biochemical and tinctorial properties. *Aerococci* accumulate weight well on standard nutrient media, morphology, tinctorial and biochemical properties meet the standards. All indicators of activity of glutathione peroxidase, superoxide radical, superoxide, SOD, protein content comply with the standards. Antagonistic activity of the studied strains of aurococcus was investigated by the method of deferred antagonism to test cultures. Data show a high antagonistic activity of aurococcus strains to conditionally pathogenic microorganisms. During determination of acute toxicity of aurococcus in the observation period, edema and tissue necrosis at the injection site of aurococcus, death of mice was not marked were not revealed. A complete harmlessness of microbial suspension of aurococcus when administered to white mice *per os* was revealed.

Нормальна мікрофлора організму людини являє собою сукупність різних біоценозів, що займають численні екологічні ніші на шкірі і слизових оболонках всіх порожнин, сполучених із зовнішнім середовищем [6, 8]. Зменшення кількості нормальної кишкової мікрофлори призводить до ослаблення конкуренції з патогенами за рецептори слизової оболонки кишечника, знижується місцевий імунітет - продукція лізоциму, імуноглобуліну А [2].

Сформована ситуація вимагає пошуку нових антибактеріальних засобів і підходів до лікування. Одним з найбільш обговорюваних в останні роки підходів до профілактики та

лікування кишкових інфекцій є застосування пробіотиків [2, 5, 6].

Багатьма дослідниками встановлено важливу роль нормальної мікрофлори організму людини у підтримці його фізіологічного стану, забезпеченні гомеостазу і життєдіяльності [7].

Однак є невелика кількість фундаментальних досліджень, присвячених *Aerococcus*, *Acetovibrio*, *Butyrivibrio*, *Centipeda*, *Eutactarium*, *Leptotrichia*, *Ruminobacteria*, *Solenomonas*, *Succinivibrio*. *Aerococcus viridans* мають цілий ряд корисних властивостей, вироблених у процесі динамічної взаємодії як з макроорганізмом, так і з мікробіоасоціантами [2]. Наприклад, виявлена

здатність аерококів окисляти молочну кислоту призводить до зниження рівня гіпоксії в кишечнику; виділення пероксиду водню, який розщеплюється каталазою епітелію кишечнику і також призводить до оксигенації тканин [1,5].

Глутатіонредуктазна активність, утворення кон'югатів глутатіону з ксенобіотиками та інші корисні властивості становлять інтерес для подальшого вивчення їх впливу на гомеостаз макроорганізму [4].

У 9-му виданні Bergey's Manual of Determinative Bacteriology [7] аерококи представлені в групі № 17 (грампозитивні коки) у вигляді окремого роду *Aerococcus*, відзначеного тільки одним типовим видом *Aerococcus viridans*. Цим бактеріям у визначнику мікроорганізмів дана така морфологічна характеристика: клітини сферичні, 1,0-2,0 мкм у діаметрі, що розташовуються тетрадами при рості на підходящих рідких середовищах. Грампозитивні, нерухливі, факультативні анаероби, однак значно краще ростуть при нормальному парціальному тиску кисню в живильних середовищах. Є мікроаерофілами, не розмножуються в анаеробних умовах. У процесі аеробного росту продукують  $H_2O_2$ , і маркером є позеленіння кров'яного агару, хемоорганотрофи з окисним метаболізмом. Каталазонегативні, желатину не розщеплюють, нітрати не редукують. Оптимум росту  $36^\circ C$ , припиняють ріст при  $45^\circ C$ . Ростуть при pH 9,6 в 10% NaCl і 40% жовчі.

Згідно з даними, отриманими С.А. Риженко і Г.М.Кременчуцьким, аерококи продукують у зовнішнє середовище пептид широкого спектру дії – аероцин, що проявляє високі антагоністичні дії відносно різних видів кандидат [4]. Сучасне використання аерококів у вигляді препарату «А-бактерин» з йодидом калія і етонієм є ефективним при уrogenітальних кандидозах, оскільки забезпечує направлене пошкодження мембран кандидат [8].

Той же ефект досягається в результаті вживання аерококів як засобу профілактики кандидатозів, що виникають унаслідок пригнічення імунітету при ВІЛ [9].

Проведена серія експериментів *in vitro* з вивчення спектру антагоністичної дії *A. viridans* 167 переконливо й наочно продемонстрували високу інгібуючу активність бактерій цього роду відносно збудників госпітальних інфекцій і мікроорганізмів, що беруть участь у формуванні патологічного мікробіоценозу кишечнику людини [9].

Метою дослідження було доклінічне вивчення властивостей аутосимбіонтів *A. viridans*, які

представляють собою суспензію живих бактерій роду *Aerococcus* у стерильному фосфатному буфері pH 7,2-7,4 з концентрацією 200 млн/мл (1 ОД). Діюча речовина аутосимбіонтного препарату (АСП) – живі штами аерококів (*Aerococcus viridans*, виділені з організму людини).

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для вивчення специфічної активності аерококів були використані такі штами *Aerococcus viridans*: № 23, № 131, № 165. № 23 – який виділений з мигдалин здорової людини. № 131 – калу здорової людини. № 165 – шкіри здорової людини.

Вивчення морфології та тинкторіальних властивостей проводили за допомогою мікроскопії (препарати живих та забарвлених мікроорганізмів).

Вивчення культуральних властивостей визначали за характерним ростом на щільних, рідких та напіврідких селективних середовищах.

Вивчення фізіолого-біохімічних властивостей проводили за допомогою зареєстрованих діагностичних тест-систем для ідентифікації бактерій компанії "ERBA-Lachema Diagnostika". Також визначали такі показники: цукролітичні ферменти, протеолітичні властивості (каталазу, лецитіназу, плазмокоагулазу, фібринолітичну активність), лізоцимну, гіалуронідазу та гемолітичну активність.

Чутливість до антибіотиків визначалася методом дифузії в агар з використанням дисків [3]. Антагоністична дія аерококів по відношенню до тест – культур мікроорганізмів вивчалася з використанням методики відстроченого антагонізму.

Активність глутатіонпероксидази визначалася за методом [13]. Білок визначався за методом [11]. Супероксидний радикал визначався за методом [12]. Активність супероксидази визначалася за методом [3]. Активність СОД виражали в мкмоль/мін. мг білка.

Досліди адгезивної активності проводили за методом Бриліс В.І. [1].

Визначення стійкості штаму до дії шлункового соку. З метою вивчення стійкості досліджуваних штамів до дії шлункового соку 1,5 мл добової культури центрифугували при 3 тис. об/хв протягом 5 хв, відмивали у фізіологічному розчині і знову центрифугували. Осад ресуспендували в 1,5 мл шлункового соку (pH 2.0) (ЗАТ "Біофарма", Україна) та інкубували 2 год. при температурі  $37^\circ C$ . Ступінь виживання бактерій визначали на MRS-агарі врахуванням кількості КУО через 48 год. інкубації при  $37^\circ C$  [7, 14]. У



контролі замість шлункового соку використовували фізіологічний розчин того самого об'єму.

Визначення гострої токсичності проводили на мишах лінії СВА масою тіла від 10 до 14 г. Культуру 2-го пасажу, вирощену на щільному живильному середовищі, змивали 0,9% розчином натрію хлориду. В отриманій суспензії визначали концентрацію мікробних клітин по оптичному стандарту мутності. З отриманої суспензії робили ряд п'ятикратних розведень. Отриману суспензію різної концентрації ( $10^5$ ,  $10^6$ ,  $10^7$ ,  $10^8$ ,  $10^9$  дози) мікробів вводили різними способами: внутрішньочеревно, внутрішньом'язово, підшкірно. Доза вводилась в обсязі 0,5 мл. Термін спостереження за тваринами – 7-14 діб. Після закінчення терміну спостереження розраховували LD50.

Визначення нешкідливості випробовуваних штамів проводили на 5 безпородних білих мишах масою ( $15 \pm 1$ ) г. Суспензію штамів 2-го або 3-го пасажу в концентрації  $10^8$  мікробних клітин вводили в обсязі 0,5 мл перорально. Спостереження за мишами здійснювали протягом 5 діб.

Для статистичного аналізу використовували пакет прикладних програм Statistica v6.1®. Кількісні ознаки представлені у вигляді середнього значення та його стандартної похибки

( $M \pm m$ ). Для порівняння середніх величин застосовували критерій Стьюдента (t), відносних величин – критерій Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ). Статистично значущими вважали відмінності при  $p \leq 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджувані штами бактерій роду *Aerococcus* перевірені за морфологічними, культуральними, тинкторіальними й біохімічними властивостями на відсутність контамінації (табл. 1-3). Визначення проводили відповідно до ФС «Виробничі штами і штами для контролю» і «Безпека пробіотиків для медичного застосування в тестах *in vivo*». З даних, наведених у таблицях 1 та 2, видно, що аерококи добре нарощують масу на стандартних поживних середовищах, морфологія, тинкторіальні та біохімічні властивості відповідають стандартам.

Методом серійних розведень була вивчена чутливість до антибіотиків, дані представлені в таблиці 2.

Активність глутатіонпероксидази, супероксидного радикалу, супероксидази, СОД, кількість білка представлені в таблиці 3. Всі показники активності відповідають стандартам.

Таблиця 1

### Морфологія клітин та характер росту культур аерококів

Морфологія	Після зберігання аерококів		
	<i>Aerococcus viridans</i> №23	<i>Aerococcus viridans</i> №131	<i>Aerococcus viridans</i> № 165
При рості на м'ясо-пептоному агарі (МПА)	розташовуються тетрадами і скупченнями неправильної форми, коки грампозитивні	розташовуються тетрадами і скупченнями неправильної форми, коки грампозитивні	розташовуються тетрадами і скупченнями неправильної форми, коки грампозитивні
МПА з 10% кінської сироватки	морфологія та ж	морфологія та ж	морфологія та ж
Характер росту на: МПА	ріст гарний, колонії (1-2 мм у діаметрі) з рівними краями, опуклі, що не зливаються	ріст гарний, колонії (1-2 мм у діаметрі) з рівними краями, опуклі, що не зливаються	ріст гарний, колонії (1-2 мм у діаметрі) з рівними краями, опуклі, що не зливаються
МПА +10% кінської сироватки	ріст бідний. Дрібні точечні колонії	ріст бідний. Дрібні точечні колонії	ріст бідний. Дрібні точечні колонії
МПБ	ріст гарний у вигляді пристінного і придонного осаду	ріст гарний у вигляді пристінного і придонного осаду	ріст гарний у вигляді пристінного і придонного осаду
МПА з 0,05% селеністокислого натрію	ріст гарний, великі (2-3 мм у діаметрі) колонії червоного кольору	ріст гарний, великі (2-3 мм у діаметрі) колонії червоного кольору	ріст гарний, великі (2-3 мм у діаметрі) колонії червоного кольору

**Властивості культур аерококів**

Властивості культур	Після зберігання аерококів		
	A. viridans № 23	A. viridans № 131	A. viridans № 165
при рН 9,6	Ріст	Ріст	Ріст
при 45°C	Ріст відсутній	Ріст відсутній	Ріст відсутній
Антибіотики МІК (мкг/мл)			
Пеніцилін	0,12	0,12	0,12
Оксацилін	0,12	0,12	0,12
Метицилін	0,12	0,12	0,12
Стрептоміцин	3,84	3,84	3,84
Лізозим	1,92	1,92	1,92
Бікліноциклін	0,12	0,12	0,12
Карбеніцилін	3,84	3,84	3,84
Грамури	1000	1000	1000
Дюксидин	30,72	30,72	30,72
Невіграмон	750	750	750
Димексид	500,0	500,0	500,0
Хіноксидин	1000	1000	1000
Аскорбінова кислота	4000	4000	4000
Борна кислота	500,0	500,0	500,0
Хлорамін	500,0	500,0	500,0
Желатину	не розріджує	не розріджує	не розріджує
Гідроліз:			
Крохмалю	Не гідролізує	Не гідролізує	Не гідролізує
Утилізація вуглеводів			
Арабіноза	+	+	+
Рамноза	-	-	-
Інозит	+	+	+
Ксилоза	+	+	+
Сорбіт	-	-	-
Дульцит	+	+	+
Глюкоза	+	+	+
Лактоза	-	-	-
Мальтоза	+	+	+
Манніт	+	+	+
Сахароза	+	+	+
Лецитиназна активність	-	-	-
Плазмокоагулазна активність	-	-	-
Гемолітична активність	+	+	+
Фібринолітична активність	-	-	-

Біологічна активність штамів аерококів ( $M \pm m$ )

Штами	Біологічна активність штамів аерококів			
	питома активність супероксиддисмутази ОД на 1 мг білка за 1 хв	питома активність GSH-пероксидази ОД на 1 мг білка за 1 хв	активність ЛДГ ОД на 1 мг білка	накопичення перексиду водню в бульйоні (мМ)
№ 23	12,1 ± 0,9	5,6 ± 0,26	1112 ± 87	20,2 ± 0,08
№ 131	13,3 ± 0,7	5,1 ± 0,11	1071 ± 74	18,0 ± 0,04
№ 165	11,9 ± 0,4	4,9 ± 0,14	1094 ± 71	23,3 ± 0,06

Методом відстроченого антагонізму була вивчена чутливість тест-штамів: *Proteus vulgaris*, 401 *Pseudomonas aeruginosa* 1, *Candida albicans* 690, *Escherichia coli* 374, *Staphylococcus aureus* 209-p, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Klebsiella ozaenae* 390 та *Citrobacter freundii* Be

113/66. Дані, наведені в таблиці 4, свідчать про високу антагоністичну активність штамів аерококів до умовно-патогенних тест-штамів мікроорганізмів, зокрема до *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* *Escherichia coli*.

Таблиця 4

## Антагоністична активність штамів аерококів до різних штамів тестових культур

Штами тест-культур	Зона затримки росту (мм) $M \pm m$ , n=10		
	№ 23	№ 131	№ 165
<i>Proteus vulgaris</i> 401	11 ± 2	12 ± 4	12 ± 1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1	10 ± 1	9 ± 2	11 ± 3
<i>Candida albicans</i> 690	11 ± 2	12 ± 2	12 ± 1
<i>Escherichia coli</i> 374	15 ± 4	14 ± 2	16 ± 1
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-p	16 ± 2	15 ± 2	13 ± 1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14990	17 ± 3	18 ± 2	16 ± 3
<i>Klebsiella ozaenae</i> 390	13 ± 1	11 ± 1	11 ± 2
<i>Citrobacter freundii</i> Be 113/66	12 ± 2	13 ± 3	14 ± 3

У ході встановлення гострої токсичності аерококів за клінічним станом білих мишей усіх груп проводили постійний нагляд протягом перших шести годин, потім через кожні три години, протягом першої доби досліду. При цьому фіксували: початок і динаміку розвитку клінічних проявів отруєння, час загибелі дослідних тварин або відновлення прикмет поліпшення їх фізіологічного стану.

У наступні 14 діб досліду, щодоби три рази проводили визначення клінічного стану лабораторних тварин всіх груп. За весь час спосте-

реження не було жодного випадку загибелі тварин, крім короткочасного зниження рухової активності в перші 3-4 години спостережень. У період спостереження не було виявлено набряків і некрозу тканин у місцях ін'єкцій аерококів. Надалі клінічний стан тварин дослідних і контрольної груп не відрізнявся (табл. 5).

Під час експерименту вивчення нешкідливості штамів аерококів показана повна нешкідливість: при введенні білим мишам  $10^8$  КУО на тварину загибелі мишей не відзначено.

**Вивчення гострої токсичності аерококів**

Метод введення	Дози				
	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>9</sup>
	Кількість мишей, які вижили				
Внутрішньочеревно	10	10	10	10	10
Внутрішньом'язово	10	10	10	10	10
Підшкірно	10	10	10	10	10
Контроль	10	10	10	10	10

Примітка: n=10.

**ВИСНОВКИ**

1. Штами бактерій роду *Aerococcus* перевірені за морфологічними, культуральними, тинкторіальними і біохімічними властивостями на відсутність контамінації. З наведених даних видно, що аерококи добре нарощують масу на стандартних поживних середовищах, морфологія, тинкторіальні та біохімічні властивості відповідають стандартам.

2. Всі показники активності глутатіонпероксидази, супероксидного радикалу, супероксидази, СОД, кількість білка відповідають стандартам.

3. Антагоністична активність досліджуваних штамів аерококів була вивчена методом відстроченого антагонізму до тест-штамів. Дані

свідчать про високу антагоністичну активність штамів аерококів до умовно-патогенних тест-штамів мікроорганізмів, зокрема до *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*.

4. У ході встановлення гострої токсичності аерококів у період спостереження не було виявлено набряків і некрозу тканин у місцях ін'єкцій аерококів, загибелі мишей не відзначено.

5. Показана повна нешкідливість: при введенні білим мишам *per os* мікробної суспензії аерококів у кількості 0,5×10<sup>8</sup> КУО на тварину загибелі мишей не виявлено.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов / В.И. Брилис, Т.А. Брилене, Х.Б. Ленцнер, А.А. Ленцнер // Лаб. дело. – 1986. – № 4. – С. 210-212.

2. Коррекция дисбиотических нарушений при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени биологически активными добавками с пробиотическим действием / Н.В. Соловьева, С.Н. Лейхтер, Т.А. Бажукова [и др.] // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – № 8. – С. 48-57.

3. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопросы мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.

4. Кременчуцкий Г.Н. Роль микроэкологии организма человека и принципы ее коррекции / Г.Н. Кременчуцкий, С.А. Рыженко, С.И. Вальчук. – Днепропетровск: Пороги, 2003. – С. 58-59.

5. Мойн В.И. Простой и чувствительный метод определения глутатионпероксидазы в эритроцитах / В.И. Мойн // Лаб. дело. – 1986. – № 12. – С. 724-727.

6. Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Приказ № 535 МЗ СССР от 22.04.1985. – Москва, 1985. – 56 с.

7. Определитель бактерий Берджи. В 2 т. / под ред. Хулта Дж., Крига Н., Снита П. [и др.] [пер. с англ. под ред. Заварзина Г.А.]. – Москва: Мир, 2001.

8. Рыженко С.А. Вплив живої культури *Aerococcus viridans* на фактори імунологічної реактивності організму людини *invitro* / С.А. Рыженко, С.І. Вальчук // Одес. мед. журнал. – 2003. – № 5 (79). – С.108-111.

9. Рыженко С.А. Влияние А-бактерина на гомеостаз организма человека при различных патологических состояниях // Сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. памяти Г.И. Гончаровой «Пробиотические микроорганизмы – современное состояние вопроса и перспективы использования» / под ред. В.А. Алешкина. – Москва, 2002. – С. 41-42.

10. Clinical efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children / S. Michail, F. Sylvester, G. Fuchs [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2006. – Vol. 43, N4. – P. 550 –557.

11. Lowry O.H. Protein measurement with the folin phenol reagent / O.H. Lowry // *Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, N 1. – P. 265–275.

12. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase inactivation by peroxides and oxygen derived free radicals / E.Pigeolet, P.Corbisier, A.Houbion [et al. ] // *Mech Ageing Dev.* – 1990.- Vol.51, N 3. - P. 283-297.

13. Steinhoff U. Who controls the crowd? New findings and old questions about the intestinal microflora / U. Steinhoff // *Immunol. Letters.* – 2005. – Vol. 99, Issue 1. – P. 12-16.

14. Yazid W.A. Survival of bifidobacteria in simulated gastric pH and growth in the presence of bile / W.A.Yazid, M. Shuhaimi, M. Ghazali // *Asia J. Mol. Biol. Biotechnol.* – 1999. – Vol. 7, N 2. – P. 185-188.

## REFERENCES

1. Brilis VI, Brilene TA, Lentsner KhB, Lentsner AA. [Methods of studying the adhesive process of microorganisms]. *Lab. Delo.* 1986;4:210-2. Russian.

2. Solov'eva NV, Leykhter SN, Bazhukova TA. [Correction of dysbiotic disorders in diseases of the gastrointestinal tract and liver with dietary supplements with a probiotic effect]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* 2013;8:48-57. Russian.

3. Kostyuk VA, Potapovich AI, Kovaleva ZhV. [A simple and sensitive method for determining the activity of superoxide dismutase, based on the reaction of oxidation of quercetin]. *Vopr. med. khimii.* 1990;2:88-91. Russian.

4. Kremenchutskiy GN, Ryzhenko SA, Val'chuk SI. [Role of Microbiology of the human body and the principles of correction]. 2003;58-59. Russian.

5. Moin VI. [A simple and sensitive method for the determination of glutathione peroxidase in erythrocytes]. *Lab. Delo.* 1986;12:724-7. Russian.

6. On the unification of microbiological research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical institutions. *Prikaz№ 535 MZ SSSR ot 22.04.1985. M., 1985;56.* Russian.

7. The determinant of bacteria Burgi: In 2 volumes (pod red. Khulta Dzh., Kriga N., Snita P. i dr.; per. s angl. pod red. Zavarzina G.A.). *Izdatel'stvo: Mir;* 2001. Russian.

8. Ryzhenko SA, Val'chuk SI. [The impact of living culture *Aerococcus Viridans* the factors immunological reactivity of human invitro]. *Odes. med. zhurnal.* 2003;5(79):108-11. Ukrainian.

9. Ryzhenko SA, Aleshkin VA. [Effect of A-bacterium homeostasis in human organism at different pathological states]. *Sb. materialov mezhdunar. nauch.-prakt. konf. pamyati G.I. Goncharovoy «Probioticheskie mikroorganizmy – sovremennoe sostoyanie voprosa i perspektivy ispol'zovaniya».* 2002;41-42. Russian.

10. Michail S, Sylvester F, Fuchs G, Issenman R. Clinical efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006;43(4):550-7.

11. Lowry OH. Lowry O.H. Protein measurement with the folin phenol reagent. *Biol. Chem.* 1951;193(1):265-75.

12. Pigeolet E, Corbisier P, Houbion A, Lambert D. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase inactivation by peroxides and oxygen derived free radicals. *Mech Ageing Dev.* 1990;51(3):283-97.

13. Steinhoff U. Who controls the crowd? New findings and old questions about the intestinal microflora. *Immunology Letters.* 2005;99(1):12-16.

14. Yazid WA, Shuhaimi M, Ghazali M. Survival of bifidobacteria in simulated gastric pH and growth in the presence of bile. *Asia J. Mol. Biol. Biotechnol.* 1999;7(2):185-8.

Стаття надійшла до редакції  
05.04.2016



УДК 616.314-089.23-76-085:612.017

**В.А. Самойленко**

## РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОЇ АПРОБАЦІЇ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГІНГІВІТУ, ЯКИЙ УСКЛАДНЮЄ ОРТОДОНТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ БРЕКЕТ-СИСТЕМ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра ортопедичної стоматології  
(зав. – д. мед. н., доц. О.О. Фастовець)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 40044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Prosthetic Dentistry  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: orthstom@i.ua

**Ключові слова:** ортодонтичне лікування, брекет-системи, гінгівіт, фотодинамічна терапія  
**Key words:** orthodontic treatment, bracket, gingivitis, photodynamic therapy

**Реферат.** Результати клінічної апробації фотодинамічної терапії в комплексному лікуванні гінгівіта, ускладнюючого ортодонтичного лікування з використанням брекет-систем. Самойленко В.А. Незважаючи на високу ефективність, застосування брекет-систем у ортодонтичних пацієнтів може спричинити розвиток запальних процесів у тканинах маргінального пародонта. Метою цього дослідження стало вивчення клінічної ефективності фотодинамічної терапії в комплексному лікуванні гінгівіта як ускладнення ортодонтичного лікування з використанням брекет-систем. Клінічне дослідження проведено серед 60 пацієнтів з гінгівітом, в віці від 18 до 35 років, порівну чоловіків і жінок, які перебувають на лікуванні з приводу аномалій зубних рядів і положення окремих зубів з використанням брекет-систем. Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічної картини, включаючи індексну оцінку гігієни порожнини рота та стану пародонта, а також результатам ультразвукової доплерографічної флоуметрії, до і після лікування. За даними проведених спостережень показано високу успішність запропонованої методики, яка полягає в повній ліквідації запалення в деснах з відсутністю ремісії патологічного процесу протягом півроку. Зроблено припущення, що стійкість отриманих результатів пояснюється нормалізацією мікроциркуляції тканин маргінального пародонта, встановленою за даними ультразвукової доплерографічної флоуметрії. Для пояснення інших механізмів дії фотодинамічної терапії вказується на необхідність проведення мікробіологічних та імунологічних досліджень.

**Abstract.** The results of clinical testing of photodynamic therapy in the complex treatment of gingivitis, complicating orthodontic treatment with bracket systems. Samoylenko V.A. In spite of a high efficiency, the use of brackets in orthodontic patients can provoke the development of inflammatory processes in marginal periodontal tissues. The aim of this study was to prove the clinical efficacy of photodynamic therapy in the complex treatment of gingivitis, complicating orthodontic treatment with brackets. Clinical tests were conducted among 60 patients with gingivitis, aged 18 to 35 years, men and women, equally receiving treatment for abnormalities of dentitions and position of teeth with brackets. Efficacy of treatment has been assessed by dynamics of clinical picture including evaluation of indices of oral hygiene and periodontal status, the results of ultrasound Doppler flowmetry before and after the treatment. It has been demonstrated a high success of the proposed method, which consists of complete elimination of inflammation in the gums with the absence of remission of pathological process within six months. It has been assumed that stability of the results is due to normalization of microcirculation in marginal periodontal tissues by the data of ultrasonic Doppler flowmetry. To explain other mechanisms of action of photodynamic therapy, microbiological and immunological studies are necessary.

За даними останніх епідеміологічних досліджень, поширеність зубоцелюпних аномалій серед населення України становить 75-80%, з яких 50% припадає на аномалії зубних рядів та положення окремих зубів. При цьому у 84% випадків переважним методом лікування

зазначених ортодонтичних хворих є брекет-техніка [2]. Попри значну успішність, застосування останньої здатне спровокувати розвиток запальних процесів у тканинах маргінального пародонта [10]. Так, згідно з дослідженнями, проведеними в нашому регіоні, поширеність

хронічного катарального гінгівіту серед дітей при фіксації брекет-систем становить 84,1%, хронічного гіпертрофічного – 35,6% [3].

За результатами проведених нами досліджень, до виникнення запального процесу в маргінальному пародонті при застосуванні брекет-техніки призводить активація мікробного фактора, зумовлена утворенням зубної бляшки та накопиченням зубного нальоту внаслідок фіксації незнімної ортодонтичної апаратури, на тлі порушень мікроциркуляторного руслу та недостатності компенсаторно-приспосувальних механізмів судинного апарату [6].

Враховуючи встановлені патогенетичні механізми, ми визнали за доцільне випробовування методу фотодинамічної терапії в комплексному лікуванні гінгівіту, який ускладнює ортодонтичне лікування із застосуванням брекет-систем. Передумовами до його застосування стала висока антимікробна та протизапальна ефективність, яка ґрунтується на маркуванні стінки мікроорганізму світлочувливими молекулами фарбника, що дифундують з фотосенсибілізатора в біоплівку, яка утворюється на поверхні зубів. Під дією випромінювання молекули фарбника активуються та відбувається фотохімічна реакція, внаслідок якої молекулярний кисень перетворюється на синглетну форму, утворюються вільні радикали. Синглетний кисень та вільні радикали – нестабільні та активні частинки, які забезпечують цитотоксичний ефект. Одночасно застосування фотодинамічної терапії характеризує відсутність будь-якої побічної дії на тканини пародонта, тому що фотосенсибілізатор вибірково накопичується в енергодефіцитних клітинах, якими є лише мікробні. Бактерицидний ефект фотодинамічної терапії має суворо місцевий характер та обмежується зоною лазерного випромінювання, при цьому розвиток дисбіозу ротової порожнини, суперінфекцій та алергійних реакцій не спостерігається [1, 8, 9]. Слід зауважити, що лікувальна ефективність фотодинамічної терапії зумовлена не тільки антимікробною дією фотосенсибілізатора, а й випромінюванням, що здатне нормалізувати мікроциркуляторні процеси в тканинах пародонта [4].

Таким чином, мета представленої роботи – дослідити клінічну ефективність фотодинамічної терапії в комплексному лікуванні гінгівіту як ускладнення ортодонтичного лікування із застосуванням брекет-систем.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

У рамках цієї роботи проведено комплексне лікування хронічних форм гінгівіту серед 60 хво-

рих віком від 18 до 35 років, нарівно чоловіків та жінок, які знаходились на ортодонтичному лікуванні з приводу аномалій зубних рядів та положення окремих зубів із використанням незнімної техніки (металевих брекет-систем). Термін ортодонтичного лікування на момент обстеження коливався у хворих, взятих до спостереження, від 1 до 6 місяців. Жодний пацієнт не мав загальної патології, здатної вплинути на стан пародонта.

З дослідних хворих були сформовані дві рівноцінні за кількісним та статевіковим складом групи (основну та зіставлення) по 30 осіб. У комплексі лікувальних заходів усіх пацієнтів навчали правилам гігієни порожнини рота, давали рекомендації з догляду індивідуалізованого характеру, зокрема щодо дворазового (вранці та ввечері) чищення зубів зубною щіткою з м'якою щетиною та зубною пастою з низькою абразивністю з використанням додаткових гігієнічних засобів (інтрадентальних йоржиків, монопучкової зубної щітки, зубних флосів) та чищення зубів, або, за неможливості, ополіскування порожнини рота після кожного вживання їжі. Проводили професійну гігієну порожнини рота.

У хворих групи зіставлення гінгівіт лікували традиційними медикаментозними препаратами (уражені ділянки ясен обробляли загальноприйнятими антисептиками), тоді як в основній групі в якості антимікробного та протизапального лікування ясен застосовували фотодинамічну терапію системи HELBO (HELBO Photodynamic Systems). Використовували стерильні одноразові світловоди з 3D-експозицією (HELBO 3D Pocket Probe). Тупою канюлею вводили рідину, що зафарбовує – фотосенсиразу HELBO® Blue – в найглибші місця хибних ясенних кишень, після чого здійснювали опромінення лазером. Час дії фотосенсибілізатора та експозиції опромінення визначали за допомогою хронометра системи HELBO. Вплив фарбника тривав три хвилини. Після цього залишок фотосенсибілізатора ретельно видаляли водою. Світловод діодного лазера (довжина хвилі 660 нм, потужність випромінювання 100 мВт/см<sup>2</sup>) вводили в найглибші місця хибних ясенних кишень. Опромінювання проводили протягом двох хвилин. Курс лікування склав 3 процедури з інтервалом між ними 1 тиждень (пріоритетна довідка № u 2015 11683 від 22.12.2015).

Оцінку результатів лікування хворих обох дослідних груп проводили за даними клінічного огляду та шляхом обрахування гігієнічних і пародонтальних індексів, які обчислювали до

початку лікування, відразу після його закінчення та через 6 місяців. Так, гігієнічний стан ротової порожнини визначали за індексом Гріна-Вермільона. Для оцінки стану та ступеня активності запалення ясен використовували пробу Шиллера-Писарева із визначенням йодного числа Свракова, обраховували індекс РМА та індекс кровоточивості за Мюлеманом-Коуелом [7].

Додатково для визначення характеру капілярного кровообігу нами вивчалися показники стану мікроциркуляції тканин пародонта методом ультразвукової доплерівської флоуметрії до та після лікування. Спеціальний датчик з сигналом частотою 25 МГц розташовували на перехідній складці в проекції зубів, що підлягають зміщенню. За даними ультразвукової доплерографії визначали лінійну та об'ємну швидкості кровообігу та обраховували середнє арифметичне для показників, отриманих для всіх зубів, стан пародонта яких вивчали [5].

Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики із застосуванням програмного засобу MS Excel 2003.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Проведене лікування за клінічними ознаками сприяло ліквідації запального процесу в яснах в обох дослідних групах. Так, на момент початку лікування наявність запалення в маргінальному пародонті призводила до формування хибних ясенних кишень між гіпертрофованими або збільшеними за рахунок ексудації яснами і поверхнею зуба. При цьому показник глибини зондування серед хворих, взятих до спостереження, дорівнював у середньому  $2,30 \pm 0,15$  мм, тоді як після лікування цей показник становив  $1,60 \pm 0,10$  мм для основної групи та  $1,62 \pm 0,10$  мм – для групи зіставлення ( $p < 0,001$ ), що відповідало нормі.

У той же час нами встановлені відмінності отриманих клінічних результатів відповідно до характеру лікувальних заходів. Індексна оцінка стану гігієни порожнини рота та пародонта в дослідних групах, здійснена в різний термін спостереження, наведена в таблиці 1.

*Таблиця 1*

**Динаміка індексів гігієни порожнини рота та стану пародонта у хворих дослідних груп ( $M \pm m$ ;  $P \pm m_p$ )**

Група	Термін спостереження	Індекси			
		ГІ (Гріна-Вермільона), бали	Йодне число Свракова, бали	РМА, %	Індекс кровоточивості, бали
Основна	До лікування	$1,60 \pm 0,16$	$4,30 \pm 0,21$	$40,8 \pm 6,0$	$2,06 \pm 0,08$
	Після лікування	$0,83 \pm 0,08^\circ$	0	0	0
	Через 6 місяців	$1,35 \pm 0,10$	$0,24 \pm 0,03^{*\circ}$	$5,4 \pm 1,8^{*\circ}$	$0,12 \pm 0,02^{*\circ}$
Зіставлення	До лікування	$1,67 \pm 0,15$	$3,15 \pm 0,18$	$37,0 \pm 5,8$	$2,06 \pm 0,08$
	Після лікування	$0,90 \pm 0,08^\circ$	$0,20 \pm 0,02^{*\circ}$	$5,0 \pm 1,8^{*\circ}$	$0,10 \pm 0,02^{*\circ}$
	Через 6 місяців	$1,52 \pm 0,12$	$1,82 \pm 0,12^{*\circ}$	$17,6 \pm 1,8^{*\circ}$	$0,80 \pm 0,03^{*\circ}$

Примітки:  $^\circ$  –  $p < 0,001$  між вихідними значеннями та отриманими в різний термін спостереження після лікування;  $*$  –  $p < 0,05$  між значеннями індексів дослідних груп в однаковий термін спостереження.

Як видно з таблиці, внаслідок професійної гігієни порожнини рота та оптимізації організації індивідуального догляду за гігієною ротової порожнини в обох дослідних групах відразу після закінчення лікування встановлене підвищення значень індексу ГІ ( $p < 0,001$ ). Проте через 6 місяців рівень гігієни ротової порожнини повернувся практично до вихідних значень ( $p > 0,05$ ). При цьому достовірних відмінностей між показниками індексу ГІ в дослідних групах в

однаковий термін спостереження не спостерігалось ( $p > 0,05$ ).

Одночасно протягом усього періоду спостереження динаміка індексів, що характеризують стан пародонта, різнилась для дослідних груп (табл. 1). Аналіз значень пародонтальних індексів, що вивчалися, показав, що після проведеного лікування в обох групах мало місце їх вірогідне покращення порівняно з початковими значеннями ( $p < 0,001$ ). Так, нами відзначено



зниження середніх значень індексу РМА від значень, що відповідають гінгівіту середнього ступеня тяжкості, до показників здорових ясен ( $p < 0,001$ ). Проте лише в основній групі визначений нульовий рівень значень показників стану пародонта, який свідчив про повне усунення запалення в яснах.

У свою чергу, через півроку після проведеного лікування у всіх хворих основної групи зберігався отриманий результат, тоді як у групі зіставлення у  $30,0 \pm 8,4\%$  хворих зареєстровані рецидиви запального процесу в яснах, що потребували повторного лікування. Отриману різницю в клінічній картині ілюстрували

значення індексної оцінки стану навколозубних тканин (табл. 1).

Кращу лікувальну ефективність довів і аналіз результатів дослідження стану мікроциркуляторного русла пародонта, який вказував на більш виразну картину покращення параметрів кровообігу після проведеного лікування в основній групі ( $p < 0,05$ ). Отримані дані, наведені в таблиці 2, вказують на те, що апробована нами методика фотодинамічної терапії сприяє більш вираженому відновленню інтенсивності капілярного кровообігу, вазомоторної активності судин, що в подальшому сприяє тривалій ремісії патологічного процесу.

Таблиця 2

### Динаміка показників швидкості кровообігу в тканинах пародонта за даними ультразвукової доплерівської флоуметрії в дослідних групах ( $M \pm m$ , $p < 0,05$ )

Група	Термін спостереження	Показники	
		Лінійна швидкість, см/с	Об'ємна швидкість, мл/с
Основна	до лікування	$0,52 \pm 0,020$	$0,0038 \pm 0,00006$
	після лікування	$0,70 \pm 0,032$	$0,0053 \pm 0,0005$
Зіставлення	до лікування	$0,50 \pm 0,022$	$0,0035 \pm 0,00005$
	після лікування	$0,62 \pm 0,025$	$0,0040 \pm 0,0004$

#### ПІДСУМОК

За результатами проведеної нами клінічної апробації методу фотодинамічної терапії в комплексному лікуванні гінгівіту, як ускладнення ортодонтичного лікування із застосуванням брекет-систем, нами доведена її висока успішність як у найближчий, так і у віддалений термін спостереження. Зазначимо, що в нашому дослідженні показаний патогенетичний аспект терапії, зокрема протизапальна дія лазерного випромінювання, яка реалізується через меха-

нізми нормалізації тканинного кровообігу та сприяє тривалому збереженню отриманих результатів лікування. На наш погляд, подальші дослідження в цьому напрямку повинні передбачати вивчення змін мікробіоценозу зубоясенних борозен та стану місцевого імунітету ротової порожнини в зазначеного контингенту хворих під впливом фотодинамічної терапії для доведення етіологічної складової її терапевтичної дії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дезинфекция оральных инфекций при использовании метода Helbo / Й. Нойгебауэр, Й.М. Херрера, М. Шникманн [и др.] // Новини стоматології. – 2012. – № 1. – С. 2-10.
2. Дрогомирецька М.С. Стан ортодонтичної допомоги в Україні та перспективи її розвитку / М.С. Дрогомирецька / Стоматолог. – 2007. – № 8. – С. 6-11.
3. Ковач І.В. Загальна характеристика стоматологічної захворюваності у дітей на тлі ортодонтичного лікування / І.В. Ковач, Я.В. Лавренюк // Медичні перспективи. – 2016. – Т.21, № 1. – С. 104-108.
4. Кречина Е.К. Фотодинамическая терапия воспалительных заболеваний пародонта / Е.К. Кречина, Н.В. Ефремова // Рос. биотерапевтический журнал. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 37.
5. Лебеденко И.Ю. Функциональные и аппаратные методы исследования в ортопедической стоматологии / И.Ю. Лебеденко, Т.И. Ибрагимов, А.Н. Ряховский. – Москва: МИА, 2003. – С. 51-58.
6. Фастовець О.О. Динаміка показників ультразвукової доплерографії в процесі ортодонтичного лікування із застосуванням брекет-систем /

О.О. Фастовець, В.А. Самойленко // Інновації в стоматології. – 2015. – № 4. – С. 58-62.

7. Мащенко І.С. Запальні та дистрофічні захворювання пародонта / І.С. Мащенко. – Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕСС, 2003. – 244 с.

8. Попова А.Е. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении хронического пародонтита / А.Е. Попова, Н.И. Крихели // Рос. стоматология. – 2012. – № 2. – С. 31-36.

9. Dai T. Photodynamic therapy for localized infections – state of the art / T. Dai, Y.Y. Huang, M. Hamblin // Photodiagnosis Photodynamic Therapy. – 2009. – Vol. 6, N 3-4. – P. 170-188.

10. Orthodontic bracket designs and their impact on microbial profile and periodontal disease: A clinical trial / N.N. Moolya, A. Shetty, N. Gupta [et al.] // J. Orthodontic Sciences. – 2014. – Vol. 3, N 4. – P. 125-131.

## REFERENCES

1. Noigebauer Y, Hererra YM, Shnickmann M, et al. [Disinfection oral infections using the method Helbo]. *Novyny stomatologii*. 2012;1:2-10. Russian.

2. Drogomirets'ka MS. [State of orthodontic care in Ukraine and prospects of its development]. *Stomatolog*. 2007;8:6-11. Ukrainian.

3. Kovach IV, Lavrenyuk YV. [General characteristics of dental morbidity in children against orthodontic treatment]. *Medicni perspektivi*. 2016;21(1):104-8. Ukrainian.

4. Krechina YeK, Yefremova NV. [Photodynamic therapy of inflammatory periodontal diseases]. *Rossiyskiy bioterapevtichesky zhurnal*. 2005;4(1);37. Russian.

5. Lebedenko IYu, Ibragimov TI, Ryahovsky AN. [Functional and instrumental methods of research in prosthetic dentistry]. Moscow, MIA, 2003;51-58. Russian.

6. Fastovets' OO, Samoilyenko VA. [The evolution of the Doppler ultrasound during orthodontic treatment with bracket system]. *Innovatsii v stomatologii*. 2015;4:58-62. Ukrainian.

7. Maschenko IS. [Inflammatory and dystrophic periodontal diseases]. Dnepropetrovsk, ArtPress, 2003;244. Russian.

8. Popova AYe, Kriheli NI. [The use of photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis]. *Rossiyskaya stomatologiya*. 2012;2;31-36. Russian.

9. Dai T, Huang YY, Hamblin M. Photodynamic therapy for localized infections – state of the art. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2009;6(3-4):170-88.

10. Moolya NN, Shetty A, Gupta N, et al. Orthodontic bracket designs and their impact on microbial profile and periodontal disease: A clinical trial. *Journal of Orthodontic Sciences*. 2014;3(4):125–31.

Стаття надійшла до редакції  
22.03.2016



УДК 613.1:669.018.674:616-053.2

**E. Belitskaya,  
O. Antonova**

**HYGIENIC ASSESSMENT OF BIOTIC  
AND ABIOTIC METALS INTAKE  
IN THE CHILDREN'S ORGANISM  
IN THE CONDITIONS OF TECHNOGENICALLY  
CONTAMINATED TERRITORIES**

*SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»*

*Department of General Hygiene*

*Sobornaya sq, 4, Dnipropetrovsk, 49027, Ukraine*

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»*

*кафедра общей гигиены*

*(зав. – д. мед. н., проф. Э.Н. Белецкая)*

*e-mail: enbelitska@ukr.net*

**Key words:** *lead, trace elements, influence on children's health*

**Ключевые слова:** *свинец, микроэлементы, влияние на здоровье детей*

**Abstract.** *Hygienic assessment of biotic and abiotic metals intake in children organism in the conditions of technogenically contaminated territories. Belitskaya E.N., Antonova O.V. Total daily load and the contribution of the different ways of the lead entry in children's organism in industrial and control area were calculated. The study of a complex metal intake in the children's organism with air, water and food has shown that in industrial areas its intake is increased and intake of micronutrients - copper and zinc is reduced as compared to the control area. This work made it possible to draw a conclusion on justified evidence that chemical loading of the environment makes a significant contribution into worsening of children's population. Lead occupies a leading place in this process. This necessitates the development of measures on prevention of ecologically-dependent pathology.*

**Реферат.** *Гигиеническая оценка комплексного поступления биотических и абиотических металлов в организм детей в условиях техногенно загрязненных территорий. Белецкая Э.Н., Антонова Е.В. Рассчитана суммарная суточная нагрузка и вклад разных путей поступления свинца в организм детей в условиях промышленных и контрольного района. Изучение комплексного поступления металла в детский организм с воздухом, водой и пищевыми продуктами показало, что в условиях промышленных районов его поступление повышено, а микроэлементов – меди и цинка в сравнении с контрольным районом – уменьшено. Проведенная работа позволила сделать вывод о том, что обоснованное доказательство значительного вклада в ухудшение уровня здоровья детского населения имеет химическая нагрузка окружающей среды. Доминирующее место в этом процессе занимает свинец. Это обуславливает необходимость разработки мер по предупреждению экологозависимой патологии.*

The problem of worsening of the environment is not only relevant, but exacerbated at a qualitatively new level due to a significant deterioration of almost all indicators of population's health, especially of children's contingent, living in the industrialized areas. [3]. Among the large variety of environmental factors that affect human body, the leading place is taken by chemical, in the spectrum of which special place is occupied by heavy metals (HM) and above all by such a global and potentially dangerous toxicant as lead [2]. Increased attention to the problem of lead is determined by the fact that from the professional area it moved to ecopathological one, due to the global spread of lead, which even in its small concentrations can cause a number of health hazards in urban areas.

Despite the numerous developments of domestic scientists [7], not all aspects of the problem are

investigated in sufficient volume. The majority of them is associated with lack of the data on toxicokinetics of lead in the child's body because of its technogenic accumulation. Regional characteristics of a complex influence of lead as abiotic element, quantitative correlation of lead concentration in the environment with possible pre-natological changes in the health of children are insufficiently studied [8].

Due to the intensive development of industry, transport, use of chemicals in the agricultural production, the increasing human impact of the environment with heavy metals (HM) leads to increase of their concentrations in the environment - air, water, soil, food and, in turn, to accumulation in the human organism, creating a real danger to population health. It is known that HM and their compounds belong to highly toxic elements for the

human body. From all the spectrum of HM lead (Pb) is the most toxic. Therefore, lead pollution is one of the most relevant problems of hygiene in the world, including Ukraine [4].

Technogenic pollution with lead increases the likelihood of human exposure to not biological but to toxic concentrations through environmental features.

It is known that an excess of lead in the body leads to a decrease in the content of vital abiotic elements - calcium, iron, zinc, copper, selenium [7]. Microelements belong to essential food components, their adequate supply to the body is a prerequisite for health and ability to work, especially in childhood. Such elements, as zinc and copper play an important role in ensuring adequate growth, hematopoiesis, immune response, forming antioxidant status of a child. These vital metals are physiological antagonists of lead [5].

The intake of abiotic metals with air, water, food makes up a total daily dose and forms the basis for further improvement of single hygienic regulation. Therefore, the problem of its determination in relation to the impact on the child's health is relevant for the modern hygiene.

Summing up our previous studies on the content of lead in the environment has allowed to calculate

the total daily load (TDL) and the contribution of different ways of its entry to the body of a child in industrial and control surveillance areas. The calculation was performed on the absolute daily amount (mg/day) for a child aged 5-6 years. The data were compared with the acceptable daily intake (ADI), which is set for xenobiotic metals in accordance with requirements of the Joint Committee of experts FAO/WHO for nutritional additives, as well as with the data from scientific literature on the subject. For metals - trace elements obtained daily values were compared with their physiological needs.

Analysis of calculations shows that TDI of lead for children is 0.08 mg with maximum value of 0.153 mg in the first industrial area and 0.09 mg in a maximal value of 0.150 mg in the second one. The results on TDI of metals in industrial and control areas are presented in Table 1. If, according to the average value, the entry of lead in the first region does not exceed ADI, and in the second it exceeds by 0.01 mg, then by the maximum it is almost twice as large for this contingent of the population. A specific gravity of intake ways is different (Fig.). The contribution of food intake into the TDI is the largest – 98.8% and 93.8%, with drinking water and air lead enters in the smallest amounts.

**The total daily intake of metals from food, water and air into the bodies of children of Leninskiy (1), Samarskiy (2) and control (3) districts**

Daily intake of heavy metals, mg per day	Route of entry									TDI			ADI	DM
	alimentary			water			aerogenic			1	2	3		
Districts	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
Lead	0.08	0.08	0.02	0.001	0.005	0.019	0.002	0.002	0.0030	0.083	0.087	0.042	0.08	-
Copper	1.43	1.43	1.55	0.007	0.021	0.038	0.009	0.176	0.0030	1.446	1.627	1.5883	-	0.95-1.5
Zinc	1.45	1.45	5.77	0.030	0.020	0.192	0.023	0.016	0.0003	1.503	1.486	5.9623	-	7.6

**Notes:** 1. TDI – total daily intake, mg/day; 2. ADI – acceptable daily intake, mg/day; 3. DM – daily maintenance, mg/day.

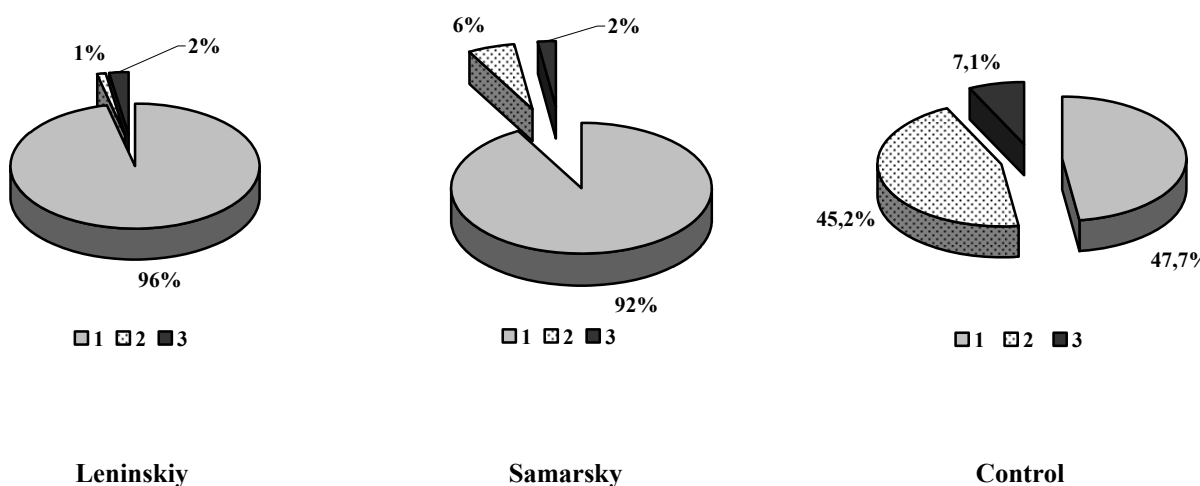
The obtained data do not exceed the literature ones and testify that the incoming value of lead in children's organism in Lviv region is 0.143 mg/day; Western Ukraine – 0.15-0.28 mg/day; central Ukraine – 0.128-0.64 mg/day; Russia – 0.14-0.64 mg/day; Poland – 0.11 mg/day [2, 6].

Thus, such a toxic and dangerous xenobiotic as lead, is always defined in the vital objects of the environment, creating conditions for its complex impact on the children's organism.

Children's population of industrial Leninsky district receives on average 1.45 mg of copper and

1.5 mg of zinc per day, which mainly come with food (98.9% and 96.5% respectively).

Proportion of these metals entry with drinking water and with air is insignificant and for copper it makes up 0.5 and 0.6% and for zinc – 2.2 and 1.3% respectively. Average TDI of copper practically meets physiological needs for this age group (0.95-1.52 mg). However, daily intake of zinc into the body is 1.5 mg on average, which is 5 times lower than physiologically required needs for a healthy child (7.6 mg) [6, 7].



**Proportion of income ways of lead into the children's organisms in areas of surveillance, %  
(1- alimentary, 2 – water, 3 - aerogenical)**

The children of the industrial Samarskiy district receive 1.63 mg of copper and 1.49 mg of zinc on average per day, mainly with food (87.9-98.9% and 97.5% respectively). Proportion of income of these metals with drinking water and with air is insignificant being, 1.3% for copper, and 1.4% for zinc. In this area the TDI of copper a little bit exceeds physiological need for this age group (0.95-1.52 mg).

Average entry of zinc into the children's organism of this area is 1.5 mg per day, which is 5.1 times lower than the required physiological needs for healthy children (7.6 mg). Insufficient entry of zinc in a child's organism may stipulate zinc-deficient states, disorder of development of child's body, reducing of immunity and weakening of protection under the influence of environmental contaminants.

The data on TDI of metals in the children's organism of the control (non-industrial) area show that the total daily intake of lead is 0.042 mg/day and on average does not exceed the acceptable, but by maximum value it is by 1.12 times higher. The dominant path of income of this xenobiotic is alimentary, as its proportion is 50.2% of the TDI. 48.8% of lead is supplied with drinking water, and with air it is only 1.02%. The surveyed contingent of children's population of this area receives 1.59 mg of copper and 5.96 mg of zinc per day on average, mainly at the expense of alimentary path of intake, the proportion of which is 98.5%-96.8% respectively, and income with drinking water and inhaled air is insignificant and corresponds on average 1.5% and

0.02% for copper and 3.18% and 0.02% for zinc. The TDI of copper for this age group meets daily needs and for zinc it is slightly lower than it should be.

Thus, the analysis of conducted studies allows to make certain generalizations, such as: from 50.2% to 98.9% of all the daily intake of lead gets into the children's bodies with food products. Furthermore, the study of a complex income of metals into the children's organisms with air, water, food showed that despite the allowable averages of TDI of metals, complex income of lead as priority pollutant in the industrial areas for this age group is exceeded, and the income of trace elements - copper and zinc on the contrary is reduced as compared with the control areas.

Summarizing the above, it should be emphasized that the significantly worsened level of health of children has a justified evidence of sufficient contribution of chemical load of the environment into this process, among which HM and especially lead occupies the priority place as potentially dangerous, this causes the need to develop measures on preventing ecological-dependent pathology and strengthening state of children's health in general.

Thus, the problem of studying the adverse impact of lead as a prior technological pollutant of the environment on children's health refers to the actual scientific directions of preventive medicine, since there is justification of hygienic implementation of active preventive measures to prevent eco-dependent pathology, decrease morbidity and strengthen health of children.

**REFERENCES**

1. Aghajanian NA, Skalniy A. [Chemical elements in the habitat and environmental portrait of a man]. M.: СМC Publishing. 2001;11-59. Russian.
2. Biletska EM, Ryzhenko SA, Golovkova TA. [Experience of ecological and hygienic assessment of heavy metals in the environment linked with anthropogenic pollution of industrial cities]. Hygiene of settlements. 2003;42:373-6. Ukrainian.
3. Boyev VM. [Habitat and ecological imbalance caused by trace elements on the population in urban and rural areas]. Hygiene and sanitation. 2002;5:3-8. Russian.
4. Kundiev YI, Trachtenberg IM. [Chemical hazard in Ukraine and measures for its prevention]. Journal of Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2004;10(2):259-67. Russian.
5. Gerasimenko TI, Domnin SG, Rosliy OF, Fedoruk AA. [Evaluation of the combined effect of binary mixtures of lead - copper and lead - zinc (experimental study)]. Occupational Medicine and Industrial Ecology. 2000;8:36-39. Russian.
6. Trachtenberg IM, Biletska EM, Demchenko VF. [Lead in the industrial mist: outdoor exposure, biomonitoring, markers of the actions and effects, prevention]. Environment and Health. 2002;3:10-12. Ukrainian.
7. Sheibak MP, Sheibak LN. [Zinc deficiency in children]. Russian Gazette on Perinatology and pediatrics. 2000;1:48-51. Russian.
8. Nielsen U, Kamp JJ, Grandjean P, White RF. Environmental lead exposure and neurodevelopmental outcome in Danish preschool children. Neurotoxicology. 2000;21(5):896-7.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Агаджанян Н.А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека / Н.А. Агаджанян, А.В. Скальный. - М.: Издательство КМК, 2001. – С. 11-59.
2. Білецька Е.М. Досвід еколого-гігієнічної оцінки важких металів у навколишньому середовищі у зв'язку з антропогенним забрудненням промислових міст / Е.М. Білецька, С.А. Риженко, Т.А. Головова // Гігієна населених пунктів. – 2003. – Вип. 42. – С. 373-376.
3. Боев В.М. Среда обитания и экологически обусловленный дисбаланс микроэлементов у населения урбанизированных и сельских территорий / В.М. Боев // Гигиена и санитария. – 2002. – № 5. – С. 3-8.
4. Кундиев Ю.И. Химическая опасность в Украине и меры по её предупреждению / Ю.И. Кундиев, И.М. Трахтенберг // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 259-267.
5. Оценка комбинированного действия бинарных смесей свинец – медь и свинец – цинк (экспериментальное исследование) / Т.И. Герасименко, С.Г. Домнин, О.Ф. Рослий [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 8. – С. 36-39.
6. Свинець в умовах промислових міст: зовнішня експозиція біомоніторинг, маркери дії та ефекту, профілактика / І.М. Трахтенберг, Е.М. Білецька, В.Ф. Демченко [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2002. – № 3. – С. 10-12.
7. Шейбак М.П. Недостаточность цинка у детей / М.П. Шейбак, Л.Н. Шейбак // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №1. – С. 48-51.
8. Environmental lead exposure and neurodevelopmental outcome in Danish preschool children / U. Nielsen, J.J. Kamp, P. Grandjean [et al.] // Neurotoxicology. – 2000. – Т. 21, N 5. – P. 896-897.

Стаття надійшла до редакції  
20.01.2016



**О.Д. Крушельницький,  
І.В. Огороднійчук,  
О.М. Іванько**

## **ЛАНДШАФТНІ ЗМІНИ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА ВНАСЛІДОК ВОЄННИХ ДІЙ ТА ЇХ ЕПІДЕМІЧНІ РИЗИКИ**

*Українська військово-медична академія  
Кафедра військово-профілактичної медицини  
(нач. каф. – д.мед.н., проф. А.А. Кожокару)  
вул. Мельнікова, буд. 24, Київ, 04655, Україна  
Ukrainian Military Medical Academy  
Department of military preventive medicine  
Melnikova st., 24, Kiev, 04655, Ukraine  
e-mail: ol\_ivanko@ukr.net  
e-mail: iro4ka.ogo@yandex.ua*

**Ключові слова:** ландшафтна епідеміологія, екосистема, епідемічні ризики, воєнні дії, відходи, навколишнє середовище

**Key words:** landscape epidemiology, ecosystem, epidemical risks, military actions, waste, environment

**Реферат.** Ландшафтні зміни оточуючої середовища внаслідок воєнних дій та їх епідемічні ризики. Крушельницький О.Д., Огороднійчук І.В., Іванько О.М. В статті розглянуто вплив воєнно-екологічного та техногенно-антропогенного факторів на стан оточуючої середовища та природні процеси. Описано епідемічні ризики та наслідки внаслідок ландшафтних змін оточуючої середовища, які виникають внаслідок воєн та руйнування екосистем.

**Abstract.** Landscape changes in the environment due to military actions and their epidemic risks Krushelnitsky A.D., Ogorodniychuk I.V., Ivanko O.M. The article considers the influence of the military-ecological and man-caused-anthropogenic factors on the environment state and natural processes. Epidemic risks and consequences resulted from landscapic changes of the environment which arise as a result of war and destruction of ecosystems are described.

У ХХІ столітті відзначається небезпечна тенденція зростання числа і тривалості локальних воєн і військових конфліктів. Численні збройні сутички, які мали місце в різних регіонах світу, тільки в 80-90-х рр., супроводжувалися не тільки великими людськими жертвами, руйнуванням міст, населених пунктів, а й значними негативними екологічними наслідками [5]. У зв'язку із загрозами, які все частіше виникають перед сучасним суспільством, виникла необхідність передбачати хоча б приблизно сценарії майбутніх подій. Особливості впливу воєнних дій, розміри завданих ними екологічного та економічного збитку в межах пострадянського простору як у регіональних, так і в державних масштабах досі залишаються слабо вивченими.

Метою дослідження є вивчення закономірностей змін навколишнього середовища залежно від впливу військового чинника.

Методи дослідження: епідеміологічний, статистичний, моделювання, картографічний, порівняльно-географічного аналізу, бібліографічний.

Соціальні, природні воєнні події у світі спонукають нас звернутися до розгляду явищ, яким

раніше дали назву інтервенції степу в лісові ландшафти України. Тобто мова йде про біотопну тотожність ландшафтів і пов'язані з нею можливі епідемічні ризики [1].

Якщо розглядати біологічну небезпеку залежно від воєн та виробничої діяльності людства, їх впливу на екосистеми, а виходячи з цього – на необхідність біологічного захисту для попередження епідемічних ускладнень, у тому числі і в питаннях *ландшафтної епідеміології*, буде доцільно й цікаво ознайомитися з окремими фактами з монографії Р.Г. Мамина «Екологія війни» [2].

Річ у тому, що у війнах нового часу воюючі сторони стали нести значні людські втрати через вдосконалення бойової техніки й озброєння, через зміни ведення бойових дій у бік їх інтенсифікації.

Військова справа, завдяки підвищеній організації та удосконаленню бойової техніки, ставала все більш екологічно небезпечною для навколишнього середовища і все більш ресурсо- і природоємкою.

Не тільки бойові дії військових підрозділів, а й військові маневри, навчання і передислокація особового складу та бойової техніки завжди завдають відчутної шкоди навколишньому середовищу і природним ресурсам конкретної території регіону, де відбуваються ці дії.

Слід відзначити такий факт. Конструктори озброєння ніколи навіть не замислювалися про мінімізацію шкоди навколишньому середовищу, оскільки такі завдання до теперішнього часу не ставилися перед творцями нової зброї у галузі ракетобудування, літакобудування, танкобудування, кораблебудування. Не говорячи вже про артилерію, яка своїми снарядами переорює значні земельні площі, насичує їх металом та продуктами вибухів і горіння.

Творці й виробники бойової техніки й озброєння, так само як і особовий склад, який воює за допомогою цієї техніки, чітко виконують поставлене командуванням завдання по знищенню супротивника й об'єктів його життєдіяльності, що ніяк не вписується в концепцію охорони навколишнього середовища. На жаль, це взаємовиключні завдання, які тим чи іншим чином необхідно вирішувати людству.

Не можна оминати увагою і такий факт наслідків бойових дій, як утворення різних видів воєнних відходів, зокрема медичних, які потрапляють у навколишнє середовище (ліки, засоби дезінфекції, перев'язувальні матеріали, ампутовані частини тіл). У кінцевому рахунку, такі відходи, у вигляді часток забруднення, починають мігрувати за схемою «поверхня суходолу - гідросфера», відбувається змив шкідливих інгредієнтів з ґрунту дощовими потоками і снігом під час танення, відбувається зараження ґрунту.

Далі не складно уявити собі шляхи міграції зазначених вище забруднень за схемою «гідросфера - біота», коли з поверхневих вод інгредієнти військового походження потрапляють в організм людини і тварини з питною водою. Міграція забруднень прослідковується за харчовими ланцюгами «біота-біота» або «біота-атмосфера».

З історичного досвіду відомо, що ведення воєнних дій у масштабах Першої світової війни, крім іншого, відбулося і на мікробіологічному забрудненні води та ґрунтів, що стало причиною виникнення кишкових інфекцій серед військ і цивільного населення (черевний тиф, паратифи, дизентерія, холера). Також у ґрунті добре зберігаються збудники небезпечних інфекційних захворювань, на які хворіють як тварини, так і людина (бруцельоз, туляремія, чума).

Досить серйозні екологічні наслідки мають *лісові пожежі* у воєнний період, коли немає спроб їх гасіння воюючими сторонами. Відбувається порушення лісових екосистем, на виникаючих згарищах створюються сприятливі природні умови для розмноження комах-шкідників і для розвитку грибкових захворювань. Лісові ресурси після проходження пожеж практично втрачають свої водорегулюючі, ґрунтозахисні, санітарно-гігієнічні та екологічні функції.

*Степові пожежі* у воєнний час також завдають помітного екологічного збитку навколишньому середовищу. При температурі 6000°C, яка зазвичай фіксується при горінні сухої трави, відбувається тимчасова стерилізація ґрунту в межах сантиметрового шару, в результаті чого відбувається загибель мікроорганізмів, комах і черв'яків.

При *лугових пожежах* у першу чергу згорають насіння й однорічні трави, що позначається на кормовій базі тваринництва, тому що багаторічні трави дають жорстке і малопоживне сіно.

*Міські пожежі* - супутники усіляких бойових дій, викидають у навколишнє середовище (в атмосферу, ґрунт і водні об'єкти) аерозолі важких металів, завислі речовини, канцерогени та інші шкідливі інгредієнти.

До польових, лугових, степових, лісових та інших пожеж додалися загоряння торфовищ. Фахівці вважають, що їх тління до повного вигорання призведе до спотворення місцевості. На їх місці виникнуть провалля, які будуть заростати чагарниками, багаторічними бур'янами, з'являться хащі. Це призведе до відмови або обмеження відвідування людьми цих місць. Складові біоценозу, які, налагоджуючи біоценотичні зв'язки, будуть утворювати нові невідомі біотопи, у тому числі можливо епідемічно небезпечні. У майбутньому шкоди навколишньому середовищу в ході воєнних дій може бути завдано в найнесподіваніших напрямках.

Військова діяльність, як техногенно – антропогенний фактор, відіграє важливу роль у деградації ландшафтних комплексів і погіршенні екологічної обстановки території, що призводить до формування так званих беллігеративних ландшафтів і розширенню площ непридатних для використання земель. Виділення класу беллігеративних ландшафтів (ландшафти без майбутнього) належить Ф.Н. Милькову [3]. Беллігеративні комплекси утворюють особливу групу техногенних ландшафтів [4]. Розрізняють



власне беллігеративні та опосередковані беллігеративні комплекси.

Власне беллігеративні комплекси - всі комплекси, що утворюються в результаті безпосереднього впливу військового чинника. До них належать беллігеративні воронки, дорожньо-беллігеративні комплекси, військово-технічні споруди, оборонні вали, беллігеративні бедленди, зруйновані меліоративні системи, зруйновані селітебні комплекси.

Опосередковані беллігеративні комплекси - всі комплекси, які знаходяться в межах зони впливів власне беллігеративних комплексів і утворюються в результаті опосередкованого впливу військового чинника.

Функціонування і динаміка ушкоджених військовою територією залежить, зокрема, від активності природно-антропогенних процесів. Слід підкреслити, що природні осередки трансмісивних хвороб не є стабільними, вони проходять періоди розвитку і згасання, а інколи й ліквідуються під впливом господарської діяльності людини, яка змінює ландшафтні умови, склад фауни, населення територій, де розташований осередок.

Військові об'єкти за результатами наслідків на навколишнє середовище можна класифікувати за кількома напрямками, у тому числі:

- військові об'єкти, бойова техніка та інші джерела механічного впливу, які характеризуються порушенням верхнього родючого шару ґрунту внаслідок поверхневої та глибинної деструкції під дією руху при пересуванні військової техніки, проведенні робіт з фортифікаційного обладнання місцевості, пошкодженням або загибеллю дерев, чагарників, іншої рослинності при контакті з колесами, гусеницями, елементами автомобілів, танків, САУ, тягачів та ін.;

- військові об'єкти, бойова техніка та інші джерела радіоактивного характеру. Випромінювання в навколишнє середовище характеризується потужністю дози, що виникає при

радіоактивному зараженні місцевості в ході бойових дій (аварій) або навчань, а також при техногенних аварійних ситуаціях (зауважимо, що під час бойових дій радіоактивне зараження місцевості має особливі риси і розглядати його доцільно окремо, якщо воно виникло після застосування ядерної зброї);

- військові об'єкти, бойова техніка та інші джерела електромагнітного характеру, що впливають на навколишнє середовище при роботі систем радіоелектронної розвідки, засобів зв'язку. При подібному впливі виникають порушення в біосфері і в живих організмах, які можуть мати невідворотний характер.

Так звані "матеріальні залишки" воєнних дій також чинять негативний вплив на навколишнє середовище. Мінування значних територій викликає виключення з обігу сільськогосподарських угідь і лісових площ, зниження рекреаційної значущості ландшафту, порушення ґрунтового покриву, загибель рослин і тварин та ін. Екологічний збиток має довгострокові зміни в навколишньому середовищі. Найбільш значущими є: порушення трофічних ланцюгів у біотичних спільнотах, виснаження запасу поживних речовин, ерозія ґрунтів.

Надані відомості змушують згадати термін, який зустрічався в 70-ті роки минулого століття – «демографічне відлуння», і за аналогією запропонувати «екологічне відлуння війн». Крім того, ці дані вказують на те, що звитяжні змагання народів окремих держав за розширення національної еволюційної перспективи можуть звести її нанівець.

Таким чином, військова діяльність та воєнні дії завдають великої шкоди навколишньому середовищу. Все це також стосується і України. Навіть емпіричні спостереження дозволяють стверджувати, що обстановка з цих питань змінюється в гірший бік.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Еволюційні аспекти епідемічного процесу в Збройних Силах України / Ю.В. Рум'янцев, В.Л. Савицький, О.Д. Крушельницький [та ін.]; за ред. проф. Рум'янцева Ю.В. – Київ: УВМА, 2012. – 312 с.
2. Мамин Р.Г. Екологія війни / Р.Г. Мамин. – Москва: Экономика, 2011. – 493 с.
3. Мильков Ф.Н. Человек и ландшафты / Ф.Н. Мильков. – Москва: Мысль, 1973.–224 с.

4. Мильков Ф.Н. Терминологический словарь по физической географии / Ф.Н. Мильков, А.В. Бережной, В.Б. Михно. – Москва, 1993. – 288 с.

5. Охорона природного середовища у Збройних Силах України: посіб. / під кер. генерал-лейтенанта Литвака В.М. – Київ: Варта, 1998.– 208 с.

**REFERENCES**

1. Rumyantsev YuV, Savitskiy VL, Krushelnitskiy AD, Barkevich VA, Verovchuk BI. [Evolutional aspects of the epidemic process in the Armed Forces of Ukraine]. 2012;312. Ukrainian.
2. Mamin RG. [The ecology of war]. 2011;493. Russian.
3. Milkov FN. [Human and landscapes]. 1973;224. Russian.
4. Milkov FN, Berezhnoy AV, Mikhno VB. [Glossary of Physical Geography]. 1993;228. Russian.
5. [Protecting the environment in the Armed Forces of Ukraine]. Kiev, Varta. 1998;208. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції  
29.03.2016



УДК 613:632.954:631.453:351.777.5/6

**П.В. Ставніченко,  
А.М. Антоненко,  
М.М. Коршун,  
В.Г. Бардов**

**ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА  
РЕГЛАМЕНТАЦІЯ ТА ОЦІНКА  
НЕБЕЗПЕЧНОСТІ НОВОГО  
ФУНГІЦИДУ – ЦИФЛУФЕНАМІДУ**

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця  
кафедра гігієни та екології  
бульвар Т. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна  
Bogomolets National Medical University  
Department of hygiene and ecology  
T. Shevchenko boul., 13, Kyiv, 01601, Ukraine  
e-mail: sv.stavnichenko@gmail.com*

**Ключові слова:** *цифлуфенамід, фунгіцид, допустима добова доза, токсичність, клас небезпечності*  
**Key words:** *cyflufenamid, fungicides, acceptable daily dose, toxicity, hazardous class*

**Реферат.** Токсиколого-гигиеническая регламентация и оценка опасности нового фунгицида-цифлуфенамида. Ставніченко П.В., Антоненко А.М., Коршун М.М., Бардов В.Г. Были изучены особенности токсикодинамики нового фунгицида цифлуфенамида. Было установлено, что в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов он отнесен к 3 классу опасности (умеренно опасный). Показано, что первичным органом-мишенью действия цифлуфенамида является печень, вторичными – щитовидная железа, сердце, почки, головной мозг. Установлено, что цифлуфенамид является индуктором микросомальных ферментов. Обосновано допустимую суточную дозу для человека цифлуфенамида на уровне 0,01 мг/кг.

**Abstract.** Toxicological and hygienic regulation and assessment of danger of the new fungicide-cyflufenamid. Stavnichenko P.V., Antonenko A.M., Korshun M.M., Bardov V.G. Toxicodynamic peculiarities of the new fungicide – cyflufenamid were studied. It was found that in accordance with hygienic classification of pesticides, cyflufenamid is referred to the 3rd class of hazard (moderately hazardous). It was shown that liver is the primary target organ of cyflufenamid action, thyroid gland, heart, kidneys, brain are secondary. It was established that cyflufenamid is microsomal enzyme inducer. Acceptable daily dose of cyflufenamid for humans was substantiated on level of 0,01 mg/kg.

У сучасних інтегрованих системах захисту рослин, які забезпечуються управлінням внутрішньо- та міжпопуляційними взаємовідносинами між організмами в агробіоценозах, провідним є хімічний метод. Ця тенденція на тривалий час збережеться і в майбутньому, оскільки науково обґрунтоване застосування пестицидів, порівняно з іншими засобами захисту від шкідливих організмів, забезпечує його високу біологічну й економічну ефективність [3].

Правильне використання засобів захисту рослин – справа не тільки важлива, а й дуже складна, адже асортимент препаратів надзвичайно великий і характеризується значним різноманіттям властивостей, призначень, особливостей дії, впливу на людину, теплокровних тварин і корисні організми, поведінки в навколишньому середовищі та післядії [1, 3].

Саме тому нові діючі речовини обов'язково проходять процедуру державної реєстрації, одним з важливих етапів якої є токсиколого-

гігієнічна оцінка та обґрунтування допустимої добової дози (ДДД).

Метою роботи була токсиколого-гігієнічна оцінка небезпечності нового фунгіциду цифлуфенаміду та наукове обґрунтування його допустимої добової дози.

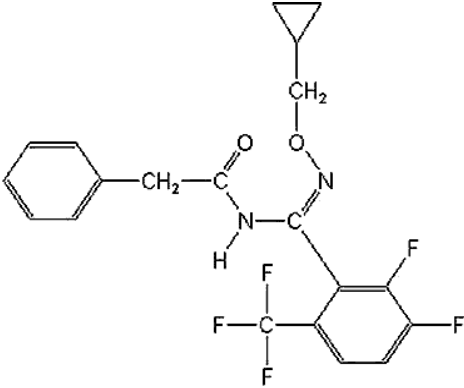
#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Цифлуфенамід ((*Z*)-*N*-[α-(циклопропілметоксиімено)-2,3-дифтор-6-(трифторметил)бензил]-2-фенілацетамід) належить до хімічного класу амідних фунгіцидів. Основні фізико-хімічні властивості цифлуфенаміду наведені в таблиці 1.

Оцінку токсичності для теплокровних лабораторних тварин та небезпечності для людини здійснено за даними літератури та інтернет-сайтів згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98) [5]. При обґрунтуванні ДДД користувались методичними підходами, викладеними у [4, 7].

Таблиця 1

#### Фізико-хімічні властивості цифлуфенаміду [10]

Показник	Значення
CAS №	180409-60-3
Емпірична формула	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Відносна молекулярна маса	412,36
Структурна формула:	
Тиск пари, мПа	0,0354
Розчинність у воді, мг/дм <sup>3</sup>	0,52
Розчинність в органічних розчинниках, г/дм <sup>3</sup>	гептан – 15,7; ксилол – 217; гексан – 18,6; метанол – 198
Коефіцієнт розподілу н-октанол/вода (log K <sub>ow</sub> )	4,7
Температура плавлення, °C	62

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено аналіз та узагальнення даних літератури та інтернет-сайтів [10, 12, 13] щодо первинної токсикологічної оцінки цифлуфенаміду. Було встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності [5] цифлуфенамід за параметрами гострої пероральної (ЛД<sub>50</sub> для щурів >5000 мг/кг) та перкутанної токсичності (ЛД<sub>50</sub> для щурів >2000 мг/кг) належить до мало небезпечних речовин (4 клас), за гострою інгаляційною токсичністю (ЛК<sub>50</sub> для щурів 4760 мг/м<sup>3</sup>) – до помірно небезпечних (3 клас), не подразнює шкіру – 4 клас, слабо подразнює слизові оболонки – 3 клас, не проявляє алергенних властивостей – 4 клас небезпечності.

За даними літератури [10, 12, 13], органами-мішенями дії цифлуфенаміду в підгострому (28 діб) та субхронічному (90 діб) експериментах на щурах є печінка, щитоподібна залоза, нирки, серце та яєчка. Гепатотоксична дія цифлуфенаміду проявляється біохімічними відхиленнями (підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ), гама-глутамілтрансферази (ГГТ) та ін.), збільшенням маси органа, гепатоцелюлярною гіпертрофією. У спеціальних експериментах встановлено, що цифлуфенамід індукує цитохром Р-450, підвищує активність гідроксистероїд сульфотрансферази та уридин дифосфат глюкокуронілтрансферази печінки.

Вплив на щитоподібну залозу проявляється збільшенням маси органа та фолікулярно-клітинною гіпертрофією і гіперплазією, що пов'язано зі збільшенням кліренсу циркулюючих тиреоїдних гормонів внаслідок посилення печінкового метаболізму [11-13]. Отже, гістологічні зміни в щитоподібній залозі вторинні по відношенню до індукції ферментів печінки та екскреції гормонів щитоподібної залози.

Кардіотоксична дія цифлуфенаміду проявляється міокардіальною вакуолізацією та ліпідозом, які розвиваються внаслідок пригнічення під дією речовини мітохондріальної карнітин пальмітоїл трансферази (КПТ) та подальшого зниження утилізації жирних кислот з довгим ланцюгом, порушення циклу трикарбонових кислот (цикл Кребса) та мітохондріального дихання [11-13].

У нирках виявлені гістопатологічні відхилення (кортикальна та тубулярна вакуолізація, гіалінові включення). Гіалінові вкраплення імунологічно ідентифіковані як  $\alpha_2\mu$ -глобулін, специфічний для щурів-самців [11-13]. Оскільки в організмі людини цей білок не синтезується, то

у людини поява таких відхилень у нирках малоїмовірна.

Збільшення відносної маси яєчок корелювало з гіпертрофією та гіперплазією клітин Лейдига [11-13]. Ці відхилення вторинні від підвищення екскреції тестостерону у зв'язку з індукцією ферментів печінки.

Органами-мішенями у мишей та собак у субхронічному досліді були печінка, серце, яєчка. Зміни у вказаних органах були аналогічними відхиленням, виявленим у щурів [11-13]. Крім того, у собак були виявлені додаткові органи-мішені: тимус, матка, яєчники, простата, головний мозок. Вплив на останній проявлявся збільшенням маси та вакуолізацією сірої та білої речовини, однак неврологічні функції у тварин не були порушені [11-13].

У хронічному (2 роки) досліді на щурах та мишах первинними органами-мішенями були печінка, серце та нирки. Крім того, у щурів одним з органів-мішеней була також щитоподібна залоза [11-13]. За впливом на печінку самки були визнані більш чутливими.

З даних літератури [11-13] відомо, що цифлуфенамід індукує цитохром Р-450 по фенобарбіталовому типу, підвищує активність гідроксистероїдсульфотрансферази і уридиндифосфатглюкуронілтрансферази печінки. Вплив на щитоподібну залозу проявлялося збільшенням маси органа та фолікулярно-клітинною гіпертрофією і гіперплазією, що пов'язано зі збільшенням кліренсу циркулюючих тиреоїдних гормонів внаслідок посилення печінкового метаболізму. Однак наявні дані літератури [2, 8, 9] свідчать про те, що небезпечний механізм впливу на печінку і щитоподібну залозу в людини реалізований не буде. Відомо, що фундаментальні механізми, залучені у функціонування і регулювання гіпоталамус-гіпофізарно-щитоподібної системи, у щурів і людей якісно однакові, але кількісно відрізняються. На відміну від щурів, збільшення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у людей при застосуванні індукторів мікросомальних ферментів, що знижують рівень тироксину (Т<sub>4</sub>), виявлено не було [8, 9]. Тому очевидно, що порушення гомеостазу гіпофізарно-тиреоїдної осі у щурів і людини будуть значно відрізнятися.

Існує кілька важливих фізіологічних і біохімічних відмінностей між людиною і щуром відносно функції щитоподібної залози. У щурів менший резерв тиреоїдних гормонів і період напівруйнування Т<sub>4</sub> набагато коротше, ніж у людей (через зв'язування з білком в останніх). Притаманний щурам рівень ТТГ значно вище, ніж у людей, тому люди кількісно менш чутливі

до речовин, що знижують рівень T<sub>4</sub> і підвищують рівень ТТГ. Відповідно у людей менший ризик появи новоутворень при незміненому рівні ТТГ [2, 8, 9].

За даними літератури [2, 8, 9, 11] відомо, що цифлуфенамід не проявив генотоксичного потенціалу в достатньому наборі тестів (3 in vitro та 2 in vivo), та по мутагенній активності належить до 4 класу небезпечності [5].

Також за даними [2, 8, 9, 11] встановлено, що цифлуфенамід на рівні максимально переносимої дози призводив до утворення тиреоїдних аденом та карцином у самців і острівково-клітинної аденоми та карциноми підшлункової залози у самок. У мишей цифлуфенамід не викликав появу злоякісних новоутворень. Механізм розвитку гепатоцелюлярних аденом у самців у максимально переносимій дозі не був генотоксичним. Поява пухлин була вторинною від індукції ферментів печінки. Встановлено, що

речовина в максимально переносимій концентрації викликала збільшення вмісту ядерно-клітинного антигену проліферації, збільшення рівня цитохрому Р-450 у клітинах печінки, централобулярну гіперплазію гепатоцитів [8, 9]. Тобто епігенетичний механізм розвитку пухлин зумовлює пороговість цього ефекту.

На основі вищевикладеного, а також з урахуванням відсутності генотоксичного потенціалу, цифлуфенамід за канцерогенною активністю віднесено до 3 класу небезпечності.

Встановлено, що цифлуфенамід не володіє тератогенною активністю, за ембріотоксичністю його віднесено до 3 класу небезпечності, за репродуктивною токсичністю – до 4 класу.

Інформацію про величини недіючих доз та основні прояви дії цифлуфенаміду в експериментах з вивчення хронічної та віддаленої дії наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

**Величини недіючих доз цифлуфенаміду в експериментах з вивчення хронічної та віддаленої дії [2, 8, 9, 11]**

Тривалість, вид тварин, дози (мг/кг)	NO(A)EL (підпорогова доза), мг/кг	Ефекти при дії порогових доз
1 рік перорально, собаки, 0, 30, 120, 490 ppm	1,04 <sup>1</sup>	Збільшення активності ЛФ, дифузна кортикальна гіпертрофія наднирників.
104 тижні, перорально, щури, 0, 100, 500, 5000	4,4 Не канцероген	Гістологічні зміни в нирках самців, печінці самок. Тиреоїдні аденоми та карциноми у самців при максимальній дозі. Ризик для людини не доведений, оскільки механізм їх розвитку не характерний для людського організму.
18 місяців, перорально, миші, 0, 60, 500, 1500, 4000/2000	63 Не канцероген	Зниження приросту маси тіла, збільшення маси печінки, гістологічні відхилення в печінці, серці, легенях.
Ембріотоксичність, щури; 0, 100, 300, 1000	100 (материнська) 1000 (фетотоксичність)	Збільшення абсолютної та відносної маси печінки.
Ембріотоксичність, кролі; 0, 10, 60, 300	5 (материнська) 10 (фетотоксичність)	Аборти та повна резорбція у самок. Зниження маси тіла плодів, збільшення кількості випадків незавершеної осифікації.
Тес 2-покоління, репродуктивна токсичність; щури; 0, 80, 250, 800 ppm (з кормом)	18-23 (системна токсичність) 57-75 (по репродукції)	Збільшення маси печінки та щитоподібної залози у самок та потомства.

Примітка. 1 – значення обґрунтовано нами на основі методичних підходів, що існують в Україні [6].

Нами на основі даних 1-річного дослідження на собаках (табл. 2) обґрунтовано NOAEL на рівні 1,04 мг/кг. Це найменший NOAEL з усіх, встановлених у субхронічних та хронічних дослідженнях з вивчення системної токсичності та віддалених ефектів дії. Тому саме його використано для об-

ґрунтування величини ДДД цифлуфенаміду. Оскільки віддалені ефекти дії не є лімітуючими при токсикологічній оцінці цифлуфенаміду, для екстраполяції даних з тварин на людину при обґрунтуванні ДДД було використано коефіцієнт запасу 100.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності цифлуфенамід за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності належить до 4 класу (мало небезпечні), за гострою інгаляційною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечні), за подразнюючою дією на шкіру – до 4 класу (не подразнює), слизові оболонки – до 3 класу (слабо подразнює), алергенною дією – 4 клас (не алерген).

2. Основним органом-мішенню впливу цифлуфенаміду визнано печінку, вторинним – щитоподібну залозу, серце, нирки, головний мозок. Встановлено, що цифлуфенамід індукує мікросомальні ферменти по фенобарбіталовому типу.

3. Обґрунтовано ДДД для людини цифлуфенаміду на рівні 0,01 мг/кг (найменшу підпорогову дозу встановлено за загальнотоксичною дією на собаках в 1-річному досліді – 1,1 мг/кг, коефіцієнт запасу 100).

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антоненко А.М. Особливості токсикодинаміки та оцінка небезпечності нового фунгіциду інгібітору сукцинатдегідрогенази II покоління – ізопіразаму / А.М. Антоненко // Науковий огляд. – 2015. – № 2 (12). – С. 85-96.

2. Влияние лекарственных растений на уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови у крыс / Кравченко В.Н. [и др.] // Биол. журнал Армении. – 2014. – № 4 (66). – С. 17-21.

3. Екологія і пестициди / Сторчоус І. [Електронний ресурс]. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://www.agro-business.com.ua/agronomiia-siogodni/838-ekologiiia-i-pestytsydy.html>. – Назва з екрану.

4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. утв. 13.03.87. – Киев: МЗ СССР, 1988. – 210 с.

5. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98. Затв. 28.08.98 // Зб. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. – Київ, 2000. – Т. 9, Ч. 1. – С. 249-266.

6. Общая токсикология / под ред. Курляндского Б.А., Филова В.А. – Москва: Медицина, 2002. – 607 с.

7. Проданчук Н.Г. Системный принцип при установлении допустимой суточной дозы пестицидов для человека / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, Ю.Г. Чайка // Гигиена и санитария. – 2005. – № 1. – С. 55–58.

8. Розен В.Б. Метаболизм тиреоидных гормонов. [Електронний ресурс]: Основные пути периферического метаболизма. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://medbe.ru/materials/endokrinnye-funkt>

[sii/osnovnye-puti-perifericheskogo-metabolizma-metabolizm-tireoidnykh-gormonov/](http://medbe.ru/materials/endokrinnye-funkt-sii/osnovnye-puti-perifericheskogo-metabolizma-metabolizm-tireoidnykh-gormonov/). – Назва з екрану.

9. Трошина Е.А. Принципы тиреостатической терапии болезни Грейвса (лекция). [Електронний ресурс]: CONSILIUM MEDICUM. – Т. 12, № 12. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://medi.ru/doc/a794704.htm>.

10. Cyflufenamid [Електронний ресурс]: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/191.htm>.

11. Public release summary on the Evaluation of the New Active Cyflufenamid in the Product Cyflamid 50EW Fungicide. [Електронний ресурс]: European Food Safety Authority. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/13656-prs-cyflufenamid.pdf>.

12. Reasoned Opinion on the modification of the existing MRLs for cyflufenamid in strawberries and peppers. [Електронний ресурс]: European Food Safety Authority. – Електронні дані. – Режим доступу: [http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/3542.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/3542.pdf).

13. Registration of the New Active Ingredient Cyflufenamid as Contained in Cyflufenamid Technical Fungicide. [Електронний ресурс]: New York State Department of Environmental Conservation Division of Materials Management. – Режим доступу: [http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/fung-nemat/acetacid-etridiazole/cyflufenamid/cyflufenamid\\_reg\\_1013.pdf](http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/fung-nemat/acetacid-etridiazole/cyflufenamid/cyflufenamid_reg_1013.pdf).

## REFERENCES

1. Antonenko AM. [Peculiarities of toxicodynamics and hazard assessment of new fungicide inhibitor of succinate dehydrogenase II generation – izopirazam]. *Naukovyy ohlyad*. 2015;2(12):85–96. Ukrainian.

2. Kravchenko VN, et al. [Effect of medicinal plants on iodine level of thyroid hormones in the blood of rats]. *Biologicheskyy zhurnal Armenii*. 2014;4(66):17–21. Russian.

3. Storchous I. [Ecology and pesticides]. Available from: <http://www.agro-business.com.ua/agronomiia-siogodni/838-ekologiiia-i-pestytsydy.html>. Ukrainian.

4. [Guidelines for the hygienic assessment of new pesticides]; MU N 4263-87. Approv. 13.03.87. K.: Ministry of health of USSR. 1988;210. Russian.

5. [Hygienic classification of pesticides according to the degree of danger]. DСанПіН 8.8.1.002-98. Approv. 28.08.98. Ministry of health of Ukraine. 1998;20. Ukrainian.

6. [General Toxicology] pod red. Kurlyandskogo BA, Filova VA. M.: «Meditsina». 2002;607. Russian.

7. Prodanchuk NH, Spynu Ye.I, Chayka YuG. [Systemic principle in establishing of pesticides acceptable daily intake for humans]. Gigiena i sanitariya. 2005;1:55–58. Russian.

8. Rozen VB. [The main pathways of peripheral metabolism: The metabolism of thyroid hormones]. Available from: <http://medbe.ru/materials/endokrinnye-funkt-sii/osnovnye-puti-perifericheskogo-metabolizma-metabolizm-tireoidnykh-gormonov/>. Russian.

9. Troshina Ye.A. [Principles of thyreostatic therapy of Graves' disease (lecture)]. 12(12). Available from: <http://medi.ru/doc/a794704.htm>. Russian.

10. Cyflufenamid: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. Available from: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/191.htm>.

11. Public release summary on the Evaluation of the New Active Cyflufenamid in the Product Cyflamid 50EW Fungicide. European Food Safety Authority. Available from: <http://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/13656-prs-cyflufenamid.pdf>.

12. Reasoned Opinion on the modification of the existing MRLs for cyflufenamid in strawberries and peppers. European Food Safety Authority. Available from: [http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/3542.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/3542.pdf).

13. Registration of the New Active Ingredient Cyflufenamid as Contained in Cyflufenamid Technical Fungicide. New York State Department of Environmental Conservation Division of Materials Management. Available from: [http://pmp.cce.cornell.edu/profiles/fung-nemat/aceticacid-etridiazole/cyflufenamid/cyflufenamid\\_reg\\_1013.pdf](http://pmp.cce.cornell.edu/profiles/fung-nemat/aceticacid-etridiazole/cyflufenamid/cyflufenamid_reg_1013.pdf).

Стаття надійшла до редакції  
04.04.2016



УДК 616.91-032-06:615.33:576.33

**О.А. Назарчук,  
Н.І. Осадчук,  
Д.В. Палій**

## **СУЧАСНІ АСПЕКТИ АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ ПРОВІДНИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України  
вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна  
Vinnytsya N.I. Pyrogov Memorial National Medical University MH of Ukraine  
Pyrogov Str., 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine  
e-mail: nazarchukoa@gmail.com

**Ключові слова:** *інфекційні ускладнення, антибіотики, чутливість, опіки*  
**Key words:** *infectious complications, antibiotics, sensitivity, burns*

**Реферат.** *Современные аспекты антибиотикочувствительности ведущих возбудителей инфекционных осложнений. Назарчук А.А., Осадчук Н.И., Палій Д.В. В работе исследовано чувствительность к антибиотикам условнопатогенных микроорганизмов. От 405 больных с ожогами за период 2011 – 2015 гг. было выделено клинические штаммы S. aureus (n 130), P. aeruginosa (n 127), A. baumannii (n 176), которые были ведущими возбудителями инфекционных осложнений у больных. Клинические штаммы S. aureus, P. aeruginosa, A. baumannii владели всеми морфологическими, тинкториальными, культуральными, биохимическими свойствами, типичными для данных видов бактерий. По результатам чувствительности к антибиотикам было проведено аппроксимацию и интерполяцию данных и получено динамические прогностические показатели изменения чувствительности S. aureus, P. aeruginosa, A. baumannii. Доказано низкую чувствительность к ампициллину/сульбактаму (58,63±8,58%), цефтриаксону (55,75±14,24%), гентамицину (57,92±10,76%),*

тобрамицину ( $64,67 \pm 10,3\%$ ) у штаммов *S. aureus*. Установлено прогностическое улучшение чутливості *S. aureus* к амокцициллину/клавуланату ( $82,35\%$ ), гатифлоксацину ( $94,12\%$ ). Показано, что клинические штаммы *P. aeruginosa*, *A. baumannii* имеют низкую чувствительность к цефтазидиму, цефоперазону; защищенного цефоперазону/сульбактаму ( $20,08 \pm 2,98\%$ ;  $48,88 \pm 6,49\%$ , соответственно). Отмечено прогрессирующее снижение чувствительности к амикацину у *P. aeruginosa* ( $29,77 \pm 7,55\%$ ), *A. baumannii* ( $17,0 \pm 1,34\%$ ); к гатифлоксацину у *P. aeruginosa* ( $28,53 \pm 1,35\%$ ), изолированных от больных с ожогами.

**Abstract. Modern aspects of antibiotic sensitivity of prominent pathogens of infectious complications. Nazarchuk O.A., Osadchuk N.I., Palij D.V.** In the research antibiotic sensitivity of opportunistic pathogens was studied. In 2011-2015 from 405 patients with burns there were isolated clinical strains of *S. aureus* (n 130), *P. aeruginosa* (n 127), *A. baumannii* (n 176), being the prominent pathogens of infectious complications. Clinical strains of *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* obtained all morphological, tentorial, cultural and biochemical qualities, typical for these species of bacteria. On the basis of the received results there was carried out approximation and interpolation of these data, dynamic prognostic indexes of changes in *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* antibiotic sensitivity were obtained. Low sensitivity to ampicillini/sulbactam ( $58,63 \pm 8,58\%$ ), ceftriaxone ( $55,75 \pm 14,24\%$ ), gentamicin ( $57,92 \pm 10,76\%$ ), tobramycin ( $64,67 \pm 10,3\%$ ) in clinical strains of *S. aureus* was proved. Prognostic optimizations of *S. aureus* sensitivity to amoxicillini/clavulanat ( $82,35\%$ ), gatifloxacin ( $94,12\%$ ) were determined. Clinical strains of *P. aeruginosa*, *A. baumannii* were shown to have low sensitivity to ceftazidime, cefoperazone, cefoperazone/sulbactam ( $20,08 \pm 2,98\%$ ;  $48,88 \pm 6,49\%$ , respectively). Progressive decrease of sensitivity to amikacin in *P. aeruginosa* ( $29,77 \pm 7,55\%$ ), *A. baumannii* ( $17,0 \pm 1,34\%$ ) and to gatifloxacin in *P. aeruginosa* ( $28,53 \pm 1,35\%$ ), isolated from patients with burns were determined.

Ефективна профілактика та лікування інфекційних ускладнень є актуальною проблемою сучасної медицини в умовах зростання їх кількості в медицині. Інфекційні ускладнення збільшують показники післяопераційної летальності, обсяги витрат на лікування, тривалість перебування в стаціонарі. Це свідчить про значну медичну й соціально-економічну значущість проблеми профілактики та підвищення ефективності лікування інфекційних ускладнень. Особливо гостро стоїть питання ефективності профілактики й лікування інфекцій ранових поверхонь, які є вхідними воротами для умовно-патогенних мікроорганізмів. Факторами, які визначають початок, розвиток та особливості перебігу ускладнень, пов'язаних з інфекцією, є стан імунологічної реактивності організму, наявність мікроорганізмів у рані, їх біологічних властивостей [7].

Для профілактики інфекційних ускладнень і їх лікування успішно застосовують антибіотики. В умовах часто нераціонального застосування антибіотиків відбулись докорінні зміни етіологічної структури, властивостей збудників інфекційних ускладнень і посилилась роль умовно-патогенних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, їх асоціацій. Зниження ефективності антибактеріальних препаратів спостерігають за рахунок формування стійкості в збудників інфекцій. Розповсюдження стійких штамів мікроорганізмів за умов порушення імунобіологічної рівноваги значно ускладнює лікування хворих; потребує вивчення та прогнозування динаміки антибіотикочутливості умовнопатогенних мікроорганізмів [6, 7].

Мета – дослідити чутливість провідних збудників інфекційних ускладнень до антибіотиків у пацієнтів з опіковою хворобою.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Мікробіологічне дослідження, проведене протягом 2011-2015 рр., охоплює 405 хворих з опіками III-IV ст., які лікувались у Вінницькій обласній клінічній лікарні ім. М.І. Пирогова. Пацієнти отримували комплексне загальне та місцеве лікування в повному об'ємі відповідно до сучасних протоколів лікування хворих з опіками.

Хворим на початку лікування в комплексі всебічного обстеження проводили мікробіологічне дослідження ранових поверхонь з виділенням чистої культури збудника, його ідентифікацією за морфологічними, культуральними, біохімічними ознаками; визначенням чутливості до антибіотиків до початку лікування. Мікробіологічне дослідження виконували на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Від хворих всього було виділено та ідентифіковано 499 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів. Клінічні ізоляти бактерій мали типові морфологічні, тинкторіальні, культуральні, біохімічні властивості.

Встановлено, що провідними збудниками були *S. aureus* (n 130; 26,05%), *P. aeruginosa* (n 127; 24,45%), *A. baumannii* (n 176; 35,27%). З огляду на це вважали за доцільне дослідити чутливість виділених штамів *S. aureus* (2011 р. – n 37; 2012 р. – n 25; 2013 р. – n 27; 2014 р. – n 24; 2015 р. – n 17); *P. aeruginosa* (2011 р. – n 27; 2012 р. – n 26; 2013 р. – n 26; 2014 р. – n 23; 2015 р. – n 25); *A. baumannii*



(2011 р. – n 37; 2012 р. – n 41; 2013 р. – n 26; 2014 р. – n 29; 2015 р. – n 43) до 20 антибіотиків різних груп, відповідно до методичних рекомендацій МОЗ України та EUCAST (метод стандартних паперових дисків на щільному поживному середовищі; кількісний метод двократних серійних розведень) [1, 5].

Одержані дані дослідження статистично обробляли загальноприйнятими методами варіаційної та кореляційної статистики. На основі одержаних результатів антибіотикочутливості було проведено аналітичне прогнозування ефективності антибіотиків, які є препаратами вибору для профілактики, лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіковою хворобою. Математично-аналітичне прогнозування передбачало визначення реальної чутливості клінічних штамів *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* та перенесення результатів на досліджувану систему шляхом побудови серії гіпотетичних математичних моделей прогнозованої чутливості вказаних збудників до амоксициліну/клавуланату, цефоперазону/сульбактаму, меропенему, амікацину, гатіфлосацину методами нормативного аналізу з конкретизацією значень абсолютного та відносного оптимуму [4].

Аналітичне прогностичне моделювання реальної чутливості *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* до антибіотиків представляло сукупність математичних формул, що визначали такі властивості у збудників інфекційних ускладнень залежно від їх значень, зовнішніх та початкових умов і часу. Оцінку достовірності й точності кожної розробленої математичної моделі,

обґрунтування прогнозу чутливості до проти-мікробних засобів оцінювали за коефіцієнтом детермінації ( $r^2$ ). Обробку одержаних даних проводили з використанням ліцензійних пакетів оригінальних комп'ютерних програм «STATISTICA 7»; «Matlab 7.11». За допомогою методів прикладної математики було проведено апроксимацію та інтерполяцію даних і отримано на їх основі аналітичні залежності динамічних прогностичних показників зміни чутливості клінічних штамів *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, збудників інфекційних ускладнень [3].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Мікробіологічне дослідження ефективності антибіотиків щодо провідних збудників інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіковою хворобою показало, що клінічні ізоляти золотистого стафілокока впродовж 2011-2015 рр. були малочутливими до ампіциліну та оксациліну ( $41,86 \pm 8,87\%$  і  $64,67 \pm 13,64\%$  відповідно). Пеніциліни, захищені інгібіторами бета-лактамаз, мали неоднакову ефективність щодо золотистого стафілокока. Клінічні штами *S. aureus* мали низьку чутливість до ампіциліну/сульбактаму ( $58,63 \pm 8,58\%$ ). Середні значення чутливості до амоксициліну/клавуланату в *S. aureus* становили  $67,47 \pm 9,30\%$ . На основі одержаних даних мікробіологічних досліджень за п'ять років аналітичним прогнозуванням доведено динаміку зниження чутливості *S. aureus* до амоксициліну/клавуланату ( $62,5\%$ ) у 2011-2013 рр. з її подальшим відновленням чутливості до  $82,35\%$ ; (рис. 1).

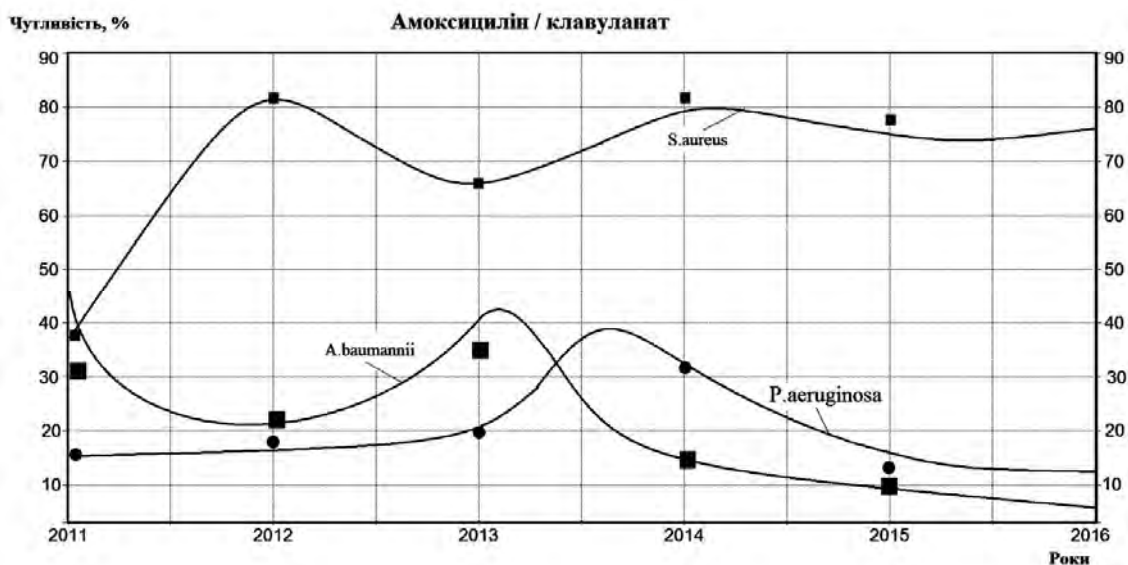
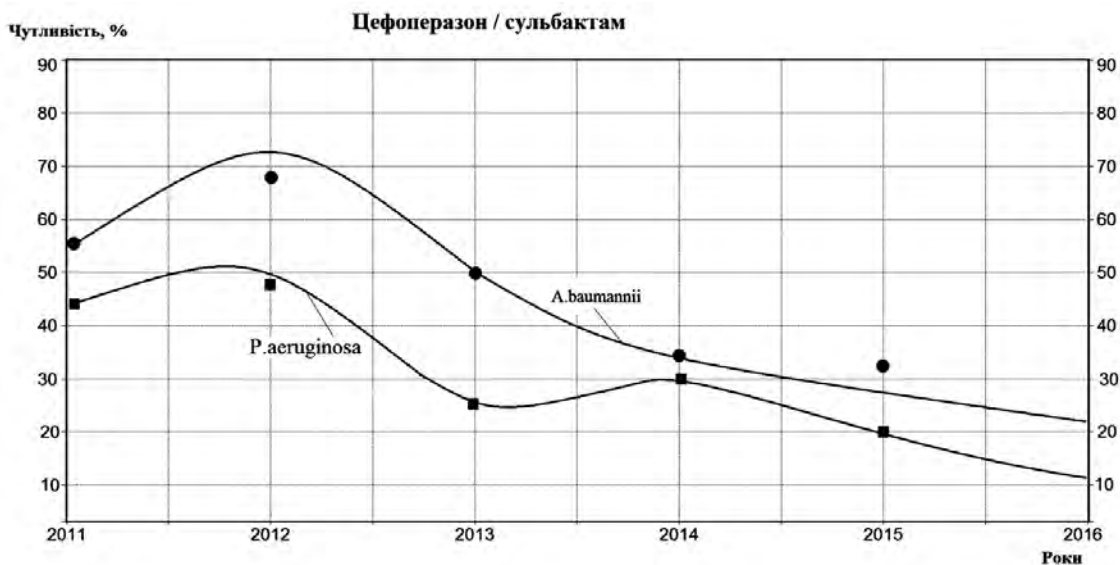


Рис. 1. Прогностична характеристика чутливості *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* до амоксициліну/клавуланату

Низьку ефективність встановили в ампіциліну/сульбактаму (23,23±7,37%) щодо клінічних штамів *P. aeruginosa* амоксициліну/клавуланату (20,76±5,38%). В ізолятів *A. baumannii* також спостерігали низьку чутливість до ампіциліну/сульбактаму (22,88±6,21%), амоксициліну/клавуланату (21,21±4,08%). Невтішними виявились прогностичні показники чутливості *P. aeruginosa* (менше 12%) до інгібітор-захищеного амоксициліну.

Дослідженнями встановлено в клінічних штамів *S. aureus* низьку чутливість до цефтріаксону

(55,75±14,24%). Грамнегативні бактерії *P. aeruginosa* виявляли низьку чутливість до цефалоспоринових антибіотиків. Так, до цефтазидиму визначали всього в 12,14±3,54% клінічних штамів псевдомонад, до цефоперазону їх кількість не перевищила 18,9±2,11%. Цефоперазон, захищений сульбактамом, був ефективним щодо 20,08±2,98% клінічних штамів *P. aeruginosa*. Чутливість до цефоперазону в *A. baumannii* не перевищувала 32,35±5,18%, а застосування комбінованого цефоперазону/сульбактаму дозволило підвищити чутливість лише до 48,88±6,49%.



**Рис. 2.** Прогностична характеристика чутливості *P. aeruginosa*, *A.baumannii* до цефоперазону/сульбактаму

Встановлено зниження прогностичних показників чутливості до цефоперазону/сульбактаму в *P. aeruginosa*, *A.baumannii* (рис. 2).

Застережним явищем є висока здатність провідних збудників інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіковою хворобою формувати резистентність до аміноглікозидних антибіотиків. Зниження чутливості золотистого стафілокока зареєстрували до гентаміцину (57,92±10,76%), тобраміцину (64,67±10,3%). Чутливість до амікацину *S. aureus* демонстрували в межах 74,62±4,68%. Виявили значну кількість ізолятів *P. aeruginosa* нечутливими до гентаміцину (17,65±3,05%), тобраміцину (18,89±2,11%). Ефективність амікацину встановлено лише в 29,77±7,55% виділених штамів *P. aeruginosa*. У випадку ацинетобактерій чутливість до амікацину була ще нижчою (17,0±1,34%). Клінічні штами *A.baumannii* були слабочутливими до гентаміцину (27,76±2,36%) та тобраміцину (36,07±5,63%).

Математичний аналіз результатів чутливості умовнопатогенних мікроорганізмів до антибіо-

тиків за період 2011-2015 рр. дозволив встановити прогресуюче зниження чутливості *P. aeruginosa* до амікацину в найближчому майбутньому. Аналітичне математичне моделювання показало тенденцію прогностично низької чутливості *A.baumannii*, що колонізує опікові ранові поверхні. Клінічні штами *S. aureus* зберігають чутливість до амікацину (82,36% - 2014 р.; 81,25% - 2015 р.), проте аналітичні криві характеризують помірне прогностичне зниження їх чутливості в майбутньому (рис. 3).

До фторхінолонів спостерігали різну чутливість. Так, штами золотистого стафілокока були менш чутливими до ципрофлоксацину (65,47±9,11%). Вищу чутливість *S. aureus* встановили до гатифлоксацину (85,66±5,11%) та левофлоксацину (73,47±10,55%). За даними аналітичного математичного прогнозування встановлено помірне відновлення чутливості клінічних ізолятів *S. aureus* до гатифлоксацину (94,12%; рис. 4).

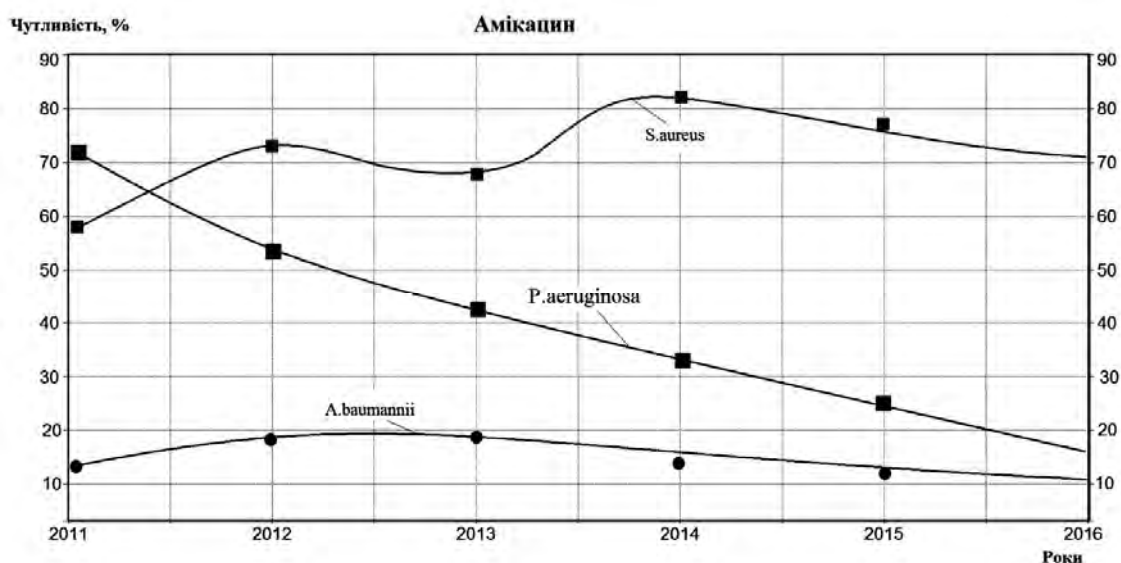


Рис. 3. Прогностичні показники чутливості до амікацину провідних збудників інфекційних ускладнень

Клінічні штами *A.baumannii* проявляли низьку чутливість до фторхінолонів. Так, встановлено малу кількість чутливих штамів *A.baumannii* до ципрофлоксацину ( $16,96 \pm 3,03\%$ ), офлоксацину ( $25,44 \pm 3,31\%$ ), гатіфлоксацину ( $24,79 \pm 3,17\%$ ). Проте ацинетобактерії продемонстрували прогностичну тенденцію відновлення чутливості до гатіфлоксацину. Протилежною була характеристика прогностичних показників чутливості до

фторхінолонів у псевдомонад. Так, низькою була чутливість *P.aeruginosa* до офлоксацину ( $15,04 \pm 3,31\%$ ), ципрофлоксацину ( $19,22 \pm 1,95\%$ ), левофлоксацину ( $17,77 \pm 1,5\%$ ). Отже, математичний аналіз результатів дозволяє продемонструвати прогностичну тенденцію до зниження загальної чутливості клінічних штамів *P.aeruginosa* до гатіфлоксацину.

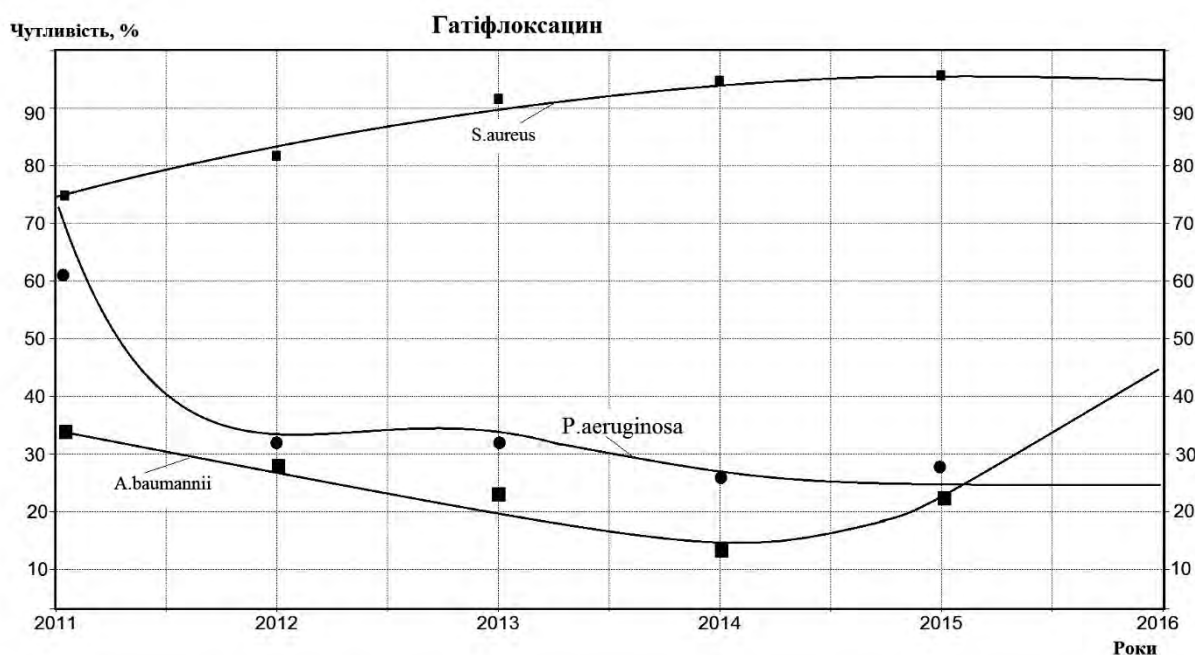


Рис. 4. Прогностична характеристика чутливості *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* до гатіфлоксацину

## ВИСНОВОК

1. На основі результатів досліджень доведено низьку чутливість до ампіциліну/сульбактаму (58,63±8,58%), цефтріаксону (55,75±14,24%), гентаміцину (57,92±10,76%), тобраміцину (64,67±10,3%) у штамів *S. aureus*, які колонізують опікові ранові поверхні. Визначено прогностичне відновлення чутливості *S. aureus* до амоксициліну/клавуланату (82,35 %), гатіфлораксацину (94,12 %).

2. Провідні грамнегативні збудники інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіковою хворобою (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) мають низьку чутливість до цефалоспоринів третього покоління цефтазидиму (12,14±3,54%; 8,27±2,23% відповідно), цефоперазону (18,9±2,11%; 32,35±5,18% відповідно); захищеного сульбактамом цефопе-

разону (20,08±2,98%; 48,88±6,49% відповідно). Прогресуюче зниження чутливості до амікацину в майбутньому очікується у клінічних ізолятів *P. aeruginosa* (29,77±7,55%), *A. baumannii* (17,0±1,34%). Прогностичні показники чутливості до гатіфлораксацину свідчать про значне зниження ефективності щодо *P. aeruginosa* (28,53±1,35%), які спричиняють інфекційні ускладнення при опіках.

3. Низька антибіотикочутливість клінічних штамів золотистого стафілокока, псевдомонад та ацинетобактерій вказує на можливу загрозу втрати ефективності антибіотиків у госпітальних штамів цих бактерій, диктує необхідність постійного визначення їх антибіотикочутливості.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: методичні вказівки МВ 9.9.5 – 143 / Л.С. Некрасова, В.М. Свита, Т.Г. Глушкевич [та ін.]. – Київ, 2007. – 74 с.

2. Володарський Є.Т. Статистична обробка даних: навч. посібник / Є.Т. Володарський, Л.О. Кошеєва. – Київ: НАУ, 2008. – 308 с.

3. Потемкин В.Г. Система инженерных и научных расчетов МАТЛАБ 5.х. В 2–х т. / В.Г. Потемкин. – Москва: ДИАЛОГ-МИФИ, 1999. – Т. 1. – 1999. – 366 с. Т. 2. – 1999. – 304 с.

4. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований /

В. И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМееДА, 2011. – 318 с.

5. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing / R. Leclercq, R. Canton, D. F. J. Brown [et al.] // Clin. Microbiol. Infection. – 2013. – Vol. 19, N 2. – P. 141–160.

6. Prognostic criteria of sensitivity to antibiotics of Staphylococcus clinical strains / G. Paliy, O. Nazarchuk, N. Osadchuk, D. Paliy [et al.] // J. Education, Health Sport. – 2015. – Vol. 5, N 7. – P. 26-33.

7. Rice L.B. The clinical consequences of antimicrobial resistance / L. B. Rice // Current Opinion Microbiol. – 2009. – Vol. 12, N 5. – P. 476-481.

## REFERENCES

1. Necrasova LS, Svita VM, Glushceovich TG, et al. [The study of sensitivity of microorganisms to antibacterials: methodical recommendations MB 9.9.5-143]. Kyiv. 2007;74. Ukrainian.

2. Volodars'kiy ET, Kosheeva LO. [Statistical data analysis: text-book]. Kyiv: NAU. 2008;308. Ukrainian.

3. Potemkin VG. [The system of engineering and scientific calculations МАТЛАБ 5.х: [In 2 editions] ]. Moscow: DIALOG-VIFI; 1999. Ed. 1. 366 p. 1999. Ed. 2. 1999; 304. Russian.

4. Yunkerov VI, Grigor'ev SG, Rezvantsev MV. [Mathematical and statistical data analysis]. Saint-Petersburg. 2011;318. Russian.

5. Leclercq R, Canton R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clinical Microbiology Infection. 2013;19(2):141-160.

6. Paliy G, Nazarchuk O, Osadchuk N, Paliy D, Kovalenko I. Prognostic criteria of sensitivity to antibiotics of Staphylococcus clinical strains J Education, Health and Sport (formerly Journal of Health Sciences). 2015;5(7):26-33.

7. Rice LB. The clinical consequences of antimicrobial resistance. Current Opinion in Microbiology. 2009;12(5):476-81.

Стаття надійшла до редакції  
05.04.2016



**Л.В. Григоренко,  
В.В. Зайцев,  
А.Ю. Кондратьєв \***

## **СОЛЬОВИЙ СКЛАД ПИТНОЇ ВОДИ З ЦЕНТРАЛІЗОВАНИХ ДЖЕРЕЛ ВОДОПОСТАЧАННЯ У ДЕЯКИХ СІЛЬСЬКИХ ТАКСОНАХ ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
пл. Жовтнева, 4, Дніпропетровськ, 49000, Україна  
Головне Управління ДСЕС у Дніпропетровській області \*  
вул. Філософська, 39-а, Дніпропетровськ, 49006, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Zhovtneva area, 4, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
Main department SSES in Dnipropetrovsk region  
Filosofs'ka str., 39-a, Dnipropetrovsk, 49006, Ukraine  
e-mail: ask\_lubov@mail.ru

**Ключові слова:** сольовий склад, питна вода, сільські таксони, джерела водопостачання  
**Key words:** salt composition, drinking water, rural tacsons, water supply sources

**Реферат.** Солевой состав питьевой воды из централизованных источников водоснабжения в некоторых сельских таксонах Днепропетровской области. Григоренко Л.В., Зайцев В.В., Кондратьев А.Ю. Во всех сельских таксонах Днепропетровской области обнаружена общая характерная тенденция – повышенное содержание солевого состава питьевой воды из централизованных источников водоснабжения: общей жёсткости, сухого остатка, хлоридов, сульфатов, кальция, магния, железа. Наивысшее значение общей жёсткости показано в воде 1 таксона: от 143 до 21,2 ПДК за 2008 – 2014 годы ( $p < 0,001$ ). Также в питьевой воде 1 таксона выявлено повышенное содержание сухого остатка (от 1,38 до 1,04) ПДК, хлоридов (от 1,64 до 1,14) ПДК, сульфатов (от 1,17 до 1,07) ПДК; тогда как в 6 таксоне – сухого остатка (1,38 ПДК), сульфатов (1,06 ПДК) ( $p < 0,001$ ).

**Abstract.** Salt composition of potable water from centralized sources of water supply in some rural tacsons of Dnepropetrovsk region. Hryhorenko L.V., Zaitsev V.V., Kondratiev A.Yu. In the all rural tacsons of Dnepropetrovsk region a common tendency – high salt composition of potable water from centralized water sources is observed: general rigidity, dry residue, chlorides, sulfates, calcium, magnesium, iron. The highest content of general rigidity was shown in the water of 1<sup>st</sup> tacson: from 143 to 21.2 of MAC for 2008 – 2014 years' period ( $p < 0.001$ ). Thus, in water samples the of 1<sup>st</sup> tacson high dry residue content (from 1.38 to 1.04) of MAC, chlorides (from 1.64 to 1.14) of MAC, sulfates (1.06 of MAC) ( $p < 0.001$ ) were determined.

У Дніпропетровській області лише 19% сільських населених пунктів забезпечені централизованими водопроводами, більшість з яких малопотужні і не дотримується їх належна експлуатація. Більшість населених пунктів – 626 селищ використовують воду для питних потреб із шахтних колодязів, джерелом водопостачання котрих є незахищений поверхневий водоносний горизонт. Населення 267 сільських населених пунктів з 61 тис. мешканців використовує для питних потреб привізну воду [10]. Основною проблемою водопостачання області є дефіцит доброякісної питної води, зумовлений забрудненням поверхневих водоем, підвищеною мінералізацією і погіршенням якості підземних вод – джерел водопостачання сільського населення, аварійним станом водопровідних споруд – 25-40%, водоводів і водопровідних мереж – 42%,

використанням застарілих і недостатньо ефективних технологій очищення води [11]. Централизованим водопостачанням забезпечено лише ¼ частину селищ України [6]. Значна частина сільських водопроводів знаходиться в незадовільному технічному стані, працює з перебоями та подає воду низької якості [8, 9]. Як відомо, негативний вплив низьких концентрацій кальцію і магнію в питній воді на серцево-судинну систему доведено в роботах [1, 5]. Загалом, проблема ролі кальцію і магнію у виникненні і розвитку хвороб серцево-судинної системи вивчалась в Англії, США, Японії, Канаді, Фінляндії [4, 12, 13]. У той же час за рахунок питних вод з підвищеною жорсткістю дефіцит магнію може компенсуватися, а вживання м'яких вод може призвести до ще більшого його дефіциту в організмі [11]. Отже, вивчення сольового складу

питної води з централізованих джерел водопостачання є актуальною гігієнічною проблемою в умовах сьогодення.

Мета роботи – оцінка якості питної води з централізованих джерел водопостачання – за сольовим складом – протягом 2008-2014 років у сільських таксонах Дніпропетровської області.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Ретроспективне дослідження охоплювало період спостереження з 2008 до 2014 року. В роботі були використані методи: статистичний, фотоколориметричний, атомно-абсорбційної спектrophотометрії, санітарно-хімічні – визначення загальної жорсткості, сухого залишку, хлоридів, сульфатів, Fe, Ca, Mg (всього 2118 досліджень). Усі види статистичної обробки виконано за допомогою стандартного пакета «STATISTICA» версія – 6.1. (серійний номер AGAR 909 R455721FA). Статистичні характеристики представлено у вигляді: число спостережень (n), середня арифметична (M), стандартна похибка середньої (m), медіана (Me). Для порівняння застосовували критерії  $\chi^2$  – Пірсона, ANOVA. Рівень статистичної значущості (p) приймався за (p < 0,05), (p < 0,001).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За величиною загальної жорсткості у питній воді з централізованих джерел водопостачання в 1 таксоні спостерігалась динаміка до зменшення в 1,08 разу: від  $5,78 \pm 0,69$  до  $5,34 \pm 0,85$  ммоль/дм<sup>3</sup>. При цьому, перевищення вмісту загальної жорсткості в питній воді 1 таксону спостерігалось у 2012 році – в 143 рази вище за нормоване значення ( $1001,88 \pm 72,28$  ммоль/дм<sup>3</sup>).

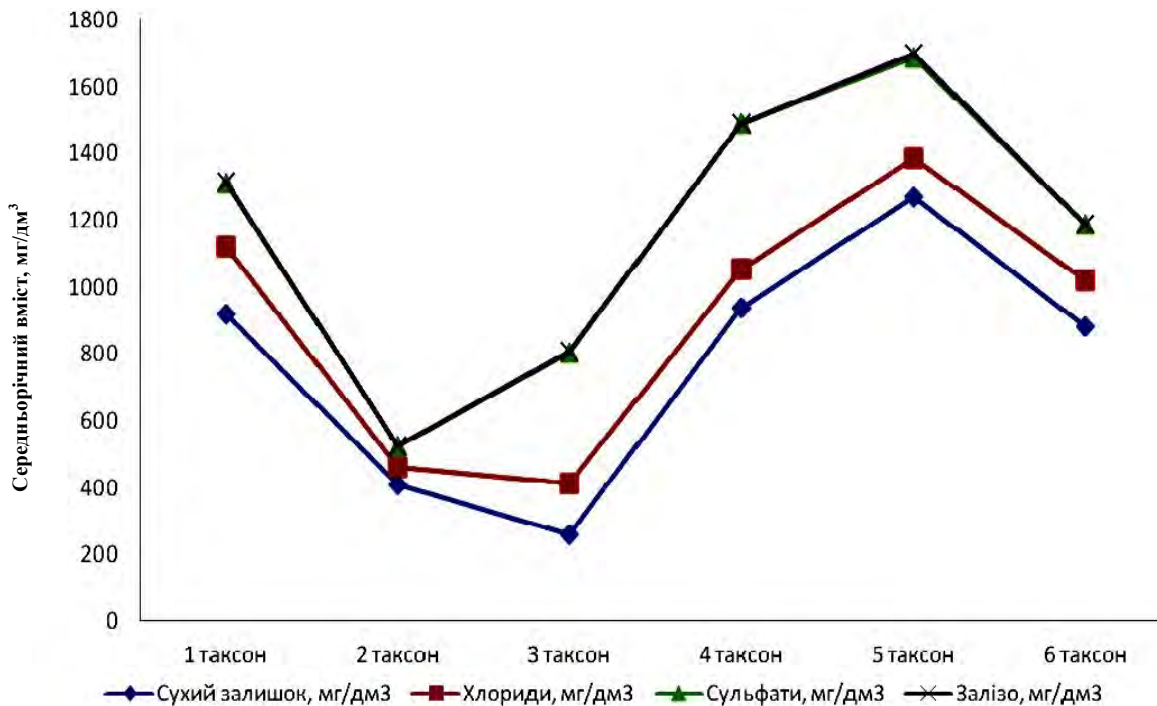
За величиною сухого залишку спостерігалась вірогідна тенденція до зростання протягом 2008 – 2011 років, з подальшим зниженням у 2012 – 2014 роках (p < 0,001). При цьому, в питній воді 1 таксону відбувалось перевищення нормативного значення цього показника в 1,38 разу ( $1379,21 \pm 122,01$  мг/дм<sup>3</sup> у 2008 році (p = 0,227 за критерієм  $\chi^2$  – Пірсона; p < 0,001 за дисперсійним аналізом ANOVA і Крускала-Уоліса); в 1,33 разу ( $1335,71 \pm 100,38$ ) мг/дм<sup>3</sup> у 2009 році та в 1,09 – 1,04 разу (від  $1091,26 \pm 114,14$  до  $1042,50 \pm 68,42$ ) мг/дм<sup>3</sup> у 2010 – 2011 роках.

Привертає увагу понаднормований вміст хлоридів: 1,64 ГДК у 2008 році (p=0,227), 1,14 ГДК у 2009 році (p<0,001) і сульфатів у питній воді 1 таксону: 1,17 ГДК у 2008 році (p=0,227, p<0,001), 1,07 ГДК у 2011 році (p<0,001). Загалом, у питній воді 1 таксону визначена динаміка зменшення вмісту як хлоридів, так і сульфатів з 2008 по

2014 рік. Вміст хлоридів за 2008 – 2014 роки зменшувався в 3,52 разу: від  $409,12 \pm 84,87$  до  $116,20 \pm 24,26$  мг/дм<sup>3</sup>. Середній вміст сульфатів також зменшувався в 2,80 разу за аналогічний період: від  $292,22 \pm 40,984$  до  $104,37 \pm 3,50$  мг/дм<sup>3</sup>. Попри вимоги ДСТУ 7525:2014 [12] щодо відсутності кальцію і магнію у питній воді, в централізованих джерелах водопостачання 1 таксону періодично виявлялися кальцій на рівні <0,02 мг/дм<sup>3</sup> та магній на рівні <0,05 мг/дм<sup>3</sup>. Найбільше значення магнію було зареєстроване у 2012 році:  $0,18 \pm 0,11$  мг/дм<sup>3</sup>. Вміст заліза знаходився в межах  $0,06 \pm 0,01$  мг/дм<sup>3</sup>, з перевищенням ГДК у 12,1 разу в 2009 році –  $2,43 \pm 0,35$  мг/дм<sup>3</sup> p<0,001.

У питній воді 2 таксону вміст загальної жорсткості жодного року не перевищував допустиме значення. Показана вірогідна тенденція до збільшення загальної жорсткості в 1,13 разу за 2008 – 2014 роки: від  $4,62 \pm 0,25$  до  $5,24 \pm 0,74$  ммоль/дм<sup>3</sup> (p<0,001). Сухий залишок також не перевищував допустиме значення за 7 – річний період, однак за цим показником встановлена вірогідна динаміка зростання: від  $371,08 \pm 1,35$  до  $462,85 \pm 83,13$  мг/дм<sup>3</sup> (p<0,05), з найвищим значенням у 2011 році –  $488,32 \pm 39,18$  мг/дм<sup>3</sup> (p<0,001). Сольовий склад питної води у 2 таксоні за вмістом хлоридів та сульфатів був значно нижчим за допустиме значення ( $250$  мг/дм<sup>3</sup>). Так, хлориди у воді 2 таксону вірогідно коливались у межах: від  $42,60 \pm 0,25$  до  $48,97 \pm 4,82$  мг/дм<sup>3</sup> за 2008 – 2014 роки (p<0,001). Показана динаміка зменшення сульфатів в 1,7 разу в питній воді за аналогічний період спостереження: від  $73,47 \pm 0,68$  до  $41,96 \pm 2,42$  мг/дм<sup>3</sup>, з найвищим значенням у 2009 році –  $96,58 \pm 18,07$  мг/дм<sup>3</sup> (p<0,001). Порівняно з питною водою 1 таксону, в поверхневих джерелах водопостачання 2 таксону постійно реєструвалися кальцій та магній. Так, вміст кальцію коливався в межах від  $55,26 \pm 0,72$  мг/дм<sup>3</sup> у 2008 році до  $36,74 \pm 0,58$  мг/дм<sup>3</sup> у 2012 році, а рівень середньобаторічного показника становив  $48,94 \pm 3,38$  мг/дм<sup>3</sup>. Подібна тенденція спостерігалась за вмістом магнію, найвище значення цього показника у питній воді було вірогідно визначено у 2011 році:  $25,01 \pm 0,41$  мг/дм<sup>3</sup> (p<0,001).

Варто зауважити, що в питній воді централізованих джерел 2 таксону постійно виявляли понаднормовий вміст заліза в межах 1,05 ГДК у 2009 році; 4,45 ГДК у 2011 році; 1,35 ГДК у 2012 році; 2,40 ГДК у 2013 році; 1,45 ГДК у 2014 році (p<0,001) (рис.).



**Сольовий склад питної води з централізованих джерел водопостачання (на прикладі усіх сільських таксонів Дніпропетровської області)**

У питній воді 3 таксону спостерігається виражене зниження в динаміці за 2008-2014 роки в 70,4 разу загальної жорсткості: від  $268,30 \pm 40,47$  до  $3,81 \pm 0,19$  ммоль/дм<sup>3</sup> ( $p=0,229$ ;  $p<0,001$ ). При цьому, загальна жорсткість перевищувала допустиме значення у 38,3 разу в 2008 році; в 1,81 разу в 2009 році; в 1,37 разу в 2010 році, в 1,63 разу в 2011 році; в 1,09 разу в 2012 році. Лише в 2013-2014 роках загальна жорсткість у питній воді 3 таксону була нижче за нормоване значення в 1,5-1,8 разу і коливалась у межах: від  $4,76 \pm 0,22$  до  $3,81 \pm 0,19$  ммоль/дм<sup>3</sup>. За величиною сухого залишку показана вірогідна динаміка зменшення в 2,6 разу за 7-річний період: від  $773,38 \pm 35,66$  до  $298,23 \pm 13,16$  мг/дм<sup>3</sup> ( $p=0,229$ ;  $p<0,001$ ). В окремі роки спостереження відбувалось перевищення допустимого значення сухого залишку у воді централізованих джерел 3 таксону: в 1,53 разу в 2009 році; в 1,21 разу в 2010 році; в 1,37 разу в 2011 році; в 1,09 разу в 2012 році. За вмістом хлоридів у межах  $250,50 \pm 21,75$  мг/дм<sup>3</sup> спостерігали незначне перевищення ГДК в 1,0 раз у 2008-2009 роках ( $p<0,05$ ).

Привертає увагу виражене зниження хлоридів у динаміці майже в 5,8 разу за 2008-2014 роки: від  $250,50 \pm 21,75$  до  $43,04 \pm 5,36$  мг/дм<sup>3</sup>. Сульфати за аналогічний період спостереження також знижувались у динаміці у 8,8 разу: від  $325,71 \pm 53,18$  до  $36,92 \pm 3,99$  мг/дм<sup>3</sup> ( $p=0,229$  за критерієм  $\chi^2$  –

Пірсона). Однак в окремі роки спостереження у воді 3 таксону був виявлений понаднормовий вміст сульфатів: 1,3 ГДК у 2008 та 2010 роках; 1,82 ГДК у 2009 році; 1,68 ГДК у 2011 році; 1,97 ГДК у 2012 році; 1,55 ГДК – за рівнем середньобаторічного показника. Слід відмітити постійну присутність кальцію та магнію в джерелах централізованого водопостачання 3 таксону, оскільки за вимогами ДСТУ 7525:2014 [12] та ДСанПіН 2.2.4-171-10 [13] ці показники мають бути відсутніми у питній воді. В окремі роки спостереження вміст кальцію становив  $81,07 \pm 4,58$  мг/дм<sup>3</sup> у 2014 році; вміст магнію коливався в межах від  $61,92 \pm 1,25$  до  $17,59 \pm 2,73$  мг/дм<sup>3</sup>. Понаднормовий вміст заліза зареєстрований на рівні 2,25 ГДК (у 2008 році); 2,55 ГДК (у 2009 році); 1,2 ГДК (у 2011 році). Найбільший вміст заліза в питній воді 3 таксону був виявлений у 2013 році на рівні  $48,12 \pm 16,43$  мг/дм<sup>3</sup>, з вірогідним перевищенням ГДК у 240,6 разу ( $p<0,001$ ).

#### ВИСНОВКИ

1. У централізованих джерелах питного водопостачання окремих сільських таксонів у Дніпропетровській області спостерігали підвищений вміст хімічних показників якості, що впливають на органолептичні властивості питної води, а саме загальної жорсткості, сухого залишку, хлоридів, сульфатів, загального заліза.

2. Визначено, що в питній воді 2 таксону виявлений низький вміст хлоридів і сульфатів на

тлі високого вмісту солей кальцію, магнію та понаднормовим вмістом заліза в окремі роки спостереження: від 1,05 до 1,45 ГДК ( $p < 0,001$ ). У воді 3 таксону виявлено понаднормові кон-

центрації таких показників якості: загальної жорсткості – від 38,3 до 3,04 ГДК; сульфатів – від 1,3 до 1,55 ГДК; заліза – від 2,25 до 35,5 ГДК ( $p < 0,001$ ).

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Влияние воды с различной степенью жёсткости на сердечно-сосудистую систему / А.И. Левин [и др.] // Гигиена и санитария. – 2010. – № 10. – С. 16-19.
2. Влияние минерального состава питьевой воды на здоровье населения [Електр. ресурс] – Режим доступу: <http://lib.tr200.net/v.php?id=266315&sp>.
3. Вода питна. Вимоги та методи контролювання якості. ДСТУ 7525:2014. – Київ: Мінекономрозвитку України, 2014. – 25 с.
4. Воробьёв К.П. Проблемы вхождения технологий доказательной медицины в украинское здравоохранение / К.П. Воробьёв // Укр. мед. часопис. – 2006. – № 3 (53). – С. 11-20.
5. Гигиенические нормы минимального содержания магния в питьевой воде / Ж.В. Новиков [и др.] // Гигиена и санитария. – 2003. – № 9. – С. 7-11.
6. Гигиенические основы нормирования содержания железа в воде горячего водоснабжения населённых мест / Г.Н. Красовский [и др.] // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 29-30.
7. Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною. ДСанПіН 2.2.4-171-10. – [Затв. 12.05.2010]. – Режим доступу: <http://normativ.ua/types/tdoc19074.php>.
8. Здоров'я населення України: вплив генетичних процесів / А.М. Сердюк [та ін.] // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 78-92.
9. Лосева М.И. Роль некоторых экологических факторов в развитии железодефицитных состояний / М.И. Лосева, Н.П. Карева // Минеральный состав питьевой воды и здоровье населения: сб. науч. тр. – Новосибирск, 2005. – С. 21-27.
10. Оцінка стану імунної системи тварин за пероральної дії різних доз хлороформу / Винарська О.І. [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2008. – № 3 (46). – С. 8 – 11.
11. Прокопов В.О. Досвід використання в Україні побутових фільтрів для доочищення водопровідної питної води / В.О. Прокопов, О.Б. Липовецька // Гігієна населених місць. – Київ, 2013. – Вип. 62. – С. 68-81.
12. Шандала М.Г. Окружающая среда и здоровье населения / М. Г. Шандала, Я. И. Звinyaцковский. – Киев: Здоровье, 1988. – 150 с.
13. Kobayashi J. On geographical relationship between the chemical nature of river water and death-rate from apoplexy / J. Kobayashi // Berichte der Ohara Inst. fur landwirtsch Biologie. – 1957. – N 11. – P. 12-21.

### REFERENCES

1. Levin AI, et al. [Influence of water with different degree of rigidity on the cardio-vascular system]. *Gigiena i sanitariya*. 2010;10:16-19. Russian.
2. [Influence of mineral composition of drinking-water on the population health]. Available from: <http://lib.tr200.net/v.php?id=266315&sp>. Russian.
3. [Drinking water. Requirements and methods of controlling quality]: DSTU 7525:2014. K.: Minekonomrosvytku Ukrainy, 2014;25. Ukrainian.
4. Vorobiev KP. [Problems towards technologies of evidential medicine in the Ukrainian health protection]. *Ukrainskiy meditsynskiy chasopis*. 2006;3(53):11-20. Russian.
5. Novikov ZV, et al. [Hygienical norms of minimal maintenance of magnesium in the drinking water]. *Gigiena i sanitariya*. 2003;9:7-11. Russian.
6. Krasovskiy GN, et al. [Hygienic bases of setting norms on iron content in the hot water-supply system in the inhabited places]. *Gigiena i sanitariya*. 2002;2:29-30. Russian.
7. [Hygienical requirements to the drinking water for consumption by a human]: DSanPiN 2.2.4-171-10. Approv. 12.05.2010. Available from: <http://normativ.ua/types/tdoc19074.php>. Ukrainian.
8. Serduk AM, et al. [Health of population in Ukraine: influence of genetic processes]. *Zurnal AMN Ukrainy*. 2007;13(1):78-92. Ukrainian.
9. Loseva MI, Kareva NP. [Role of some ecological factors in the development of iron-deficiency states]. *Mineralnyi sostav pitievoy vody i zdorovie naseleniya*. *Sbornik nauchnykh trudov*. 2005;21-27. Russian.
10. Vynarska OI, et al. [Estimation of the state of animals' immune system in peroral action of different doses of chloroform]. *Dovkillya ta zdorovya*. 2008;3(46):8-11. Ukrainian.
11. Prokopov VO, Lypovetska OB. [Experience of use of domestic filters for drinking tapwater purification in Ukraine]. *Gigiena naselenych mist*. 2013;62:68-81. Ukrainian.
12. Shandala MH, Zvynyatskovskiy YaI. [Environment and population health]. *Kyiv: Zdorovie*, 1988;150. Russian.
13. Kobayashi J. [On geographical relationship between the chemical nature of river water and death-rate from apoplexy]. *Berichte der Ohara Inst. fur landwirtsch Biologie*. 1957;11:12-21.

Стаття надійшла до редакції  
28.03.2016



*М.В. Кондратюк,  
А.В. Благая*

## **ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ ВИРОБНИЧИХ УМОВ ПРАЦІ В ТЕХНОЛОГІЧНОМУ ЦИКЛІ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ФУНГІЦИДУ-ПРОТРУЙНИКА НА ОСНОВІ ТЕБУКОНАЗОЛУ І МЕТАЛАКСИЛУ-М НА ЗЕРНОВИХ КОЛОСОВИХ КУЛЬТУРАХ**

*Інститут гігієни та екології  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця  
пр. Перемоги, 34, санітарно-гігієнічний корпус, Київ, 03680, Україна  
Institute of hygiene and ecology of Bogomolets National medical university  
Peromohy ave., 34, sanitary and hygienic building, Kyiv, 03680, Ukraine  
e-mail: anna\_blagaya@mail.ru*

**Ключові слова:** фунгіцид-протруйник, умови праці, зернові колосові культури, професійний ризик  
**Key words:** protectant fungicide, working conditions, cereal spiked grain crops, professional risk

**Реферат.** Гигиеническая оценка безопасности производственных условий труда в технологическом цикле применения комбинированного фунгицида-протравителя на основе тебуконазола и металаксил-М на зерновых колосовых культурах. Кондратюк Н.В., Благая А.В. В статье поднимается вопрос актуальности гигиенического подхода к оценке безопасности для профессиональных контингентов применения комбинированных фунгицидов на зерновых колосовых культурах. Проведены гигиенические исследования условий труда персонала, задействованного в предпосевном протравливании и высеве посевного материала зерновых колосовых культур, обработанного фунгицидным препаратом, содержащим два действующих вещества – тебуконазол и металаксил-М. Определены их количества в воздухе рабочей зоны при протравливании посевного материала и его высеве, а также в нашивках со спецодежды и смывах с открытых участков кожи задействованного персонала. Произведен расчёт профессионального риска применения комбинированного фунгицида-протравителя для персонала при ингаляционном и перкутанном поступлении пестицидного препарата. Определена степень безопасности для персонала при соблюдении предложенных регламентов применения препарата. Предложенные регламенты утверждены Постановлением Главного санитарного врача Украины и включены в разработанную инструкцию по безопасному применению препарата.

**Abstract.** Hygienic estimation of working conditions safety in technologic cycle of application of combined fungicide-protectant, based on tebuconazole and metalaxyl-M on cereal crops. Kondratiuk N.V., Blagaia A.V. The article raises the issue of hygienic approach urgency in assessment of safety of combined fungicides used on cereal spiked grain crops for professional contingents. Hygienic research of working conditions of the staff, involved in the pre-sowing treatment and sowing seeds of cereal spiked grain crops treated with a fungicide preparation containing two active substances – tebuconazole and metalaxyl-M was carried out. Content of active ingredients in the working zone air during seed treatment and sowing, as well as in stripes on protecting gear and swabs from bare skin areas of the involved personnel was determined. Calculations of professional risk of combined fungicide-protectant application for the personnel were made in case of inhalation and dermal routes of exposure to pesticidal product. Degree of safety for the personnel was determined, if proposed regulations of the pesticidal product application follow the rules. The proposed regulations are approved by the State Sanitary Doctor of Ukraine and included in the developed manual on the safe application of the pesticidal product.

В умовах сучасного агропромислового виробництва використання препаратів хімічного захисту рослин, що містять не одну, а декілька діючих речовин (д.р.), набуло усталеної позитивної динаміки обсягів застосування [6, 7, 8]. За таких умов оцінка проявів комбінованої дії хімічних речовин є актуальною задачею фахівців профілактичної галузі медичної науки. Необхідно зазначити, що в системах хімічного

захисту рослин фунгіциди-протруйники є одними з препаратів, що найчастіше застосовуються з метою збереження біологічних властивостей зернових колосових культур [1, 2]. Але оцінка їх безпечності для робітників під час виконання ними технологічних операцій з використання таких препаратів потребує медичного підходу.

Мета роботи полягала в гігієнічній оцінці безпечності виробничих умов праці в

технологічному циклі застосування комбінованого фунгіциду-протруйника на основі тебуконазолу і металаксилу-М на зернових колосових культурах. Завдання дослідження: 1) визначити фактичні рівні забруднення повітря робочої зони тебуконазолом і металаксилу-М під час різних технологічних операцій з насіннєвим матеріалом зернових колосових культур; 2) оцінити безпечність запропонованих для обробки та висіву насіннєвого матеріалу регламентів застосування препарату на основі цього і металаксилу-М; 3) розробити інструкцію з безпечного застосування цього препарату.

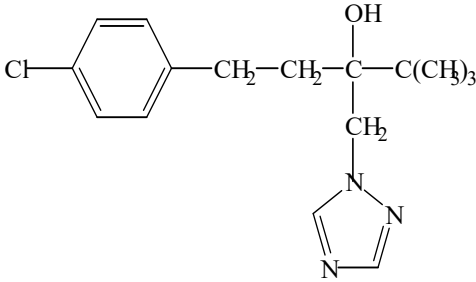
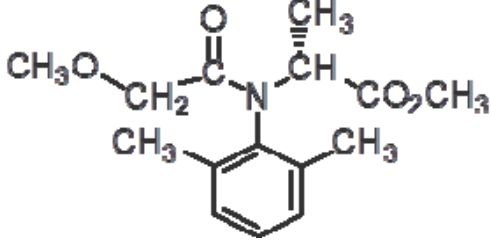
## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні було використано методи натурального гігієнічного експерименту, газорідної хроматографії (ГРХ), статистичний. Передреєстраційні випробування препарату із вмістом тебуконазолу 30 г/л і металаксилу-М 20 г/л під час обробки зернового матеріалу і його висіву проводили в с. Копачівка Деражнянського району Хмельницької області (49° 21' 7" N, 27° 21' 15" E).

Загальна характеристика д.р. препарату наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

### Фізико-хімічні характеристики тебуконазолу і металаксилу-М

Властивості	Тебуконазол	Металаксил-М
Хімічна назва IUPAC	(RS)-1-п-хлорфеніл-4,4-диметил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл-метил) пентан-3-ол	(R)-2[(2,6-диметилфеніл)-метокси-ацетиламіно]-пропіонової кислоти метиловий ефір
Структурна формула		
CAS №	107534-96-3	70630-17-0
Емпірична формула	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>
Відносна молекулярна маса	307,8	279,3
Тиск пари	3,1•10 <sup>-3</sup> мПа (25°С)	3,3•10 <sup>-3</sup> Па (25°С)
Коефіцієнт розподілу в системі n-октанол/вода	log P=3,7 (20°С)	log P=1,71±0.04 (25°С)

Гігієнічні дослідження умов праці проводились відповідно до [4] та [5]. Відбір проб проводили відповідно до «Унифіцированных правил отбора проб сельскохозяйственной продукции, продуктов питания и объектов окружающей среды для определения микроколичеств пестицидов».

Відповідно до поставлених завдань, оцінку умов праці проводили на основі результатів, отриманих у ході визначення вмісту залишкових

кількостей тебуконазолу та металаксилу-М у таких об'єктах: повітря робочої зони оператора розчинного вузла під час проведення робіт із приготування робочого розчину; повітря робочої зони персоналу під час виконання робіт з обробки і висіву насіннєвого матеріалу зернових культур; змиви зі шкіри персоналу (обличчя, кисті рук, шия) після закінчення робіт; нашивки (бавовняна тканина, закріплена на період

виконання робіт до певних ділянок робочого одягу).

Обробка насіннєвого матеріалу препаратом проводилась з використанням машини для обробки насіння ПС-10. Оброблене насіння відвантажували в мішки. Норма витрати препарату – 1,0 л/т, витрата робочої рідини – 10 л/т насіння.

Всі роботи проводилися на спеціально обладнаному майданчику. Контакт працюючого з препаратом міг відбуватися на 5 етапах проведення робіт: під час приготування робочого розчину і його внесення (операція № 1), біля машини (подача насіння – операція № 2), при розфасовці в мішки і їх зашиванні (операція № 3), при заповненні сіялки (операція № 4), при висіві обробленого насіннєвого матеріалу (операція № 5).

Приготування робочого розчину проводилося тут же, безпосередньо перед початком обробки. Тривалість процесу приготування робочого розчину – 10 хвилин. Препарат вносився вручну.

Спецодяг персоналу – комбінезон із синтетичної тканини і черевики, засоби індивідуального захисту – рукавички і респіратор (при заправці). До початку робіт та після їх завершення було проведено медичний огляд персоналу

(артеріальний тиск, пульс, стан шкірних покривів).

Проби повітря під час протруювання, в кабіні трактора і на території висіву обробленого зерна відбирались за допомогою переносного пробо-відбірника портативного аспіраційного «Тай-фун» Р-100 (Б).

Змиви з незахищених ділянок шкіри та індивідуальних засобів захисту проводили одразу після завершення робіт з приготування розчину й обприскування. Використовували марлеві серветки, змочені етиловим спиртом, розведеним з водою у співвідношенні 1:1. Контроль наявності діючих речовин проводили на всіх етапах, передбачених технологією застосування препарату. Визначення тебуконазолу і металаксилу-М проводили методом газорідної хроматографії (межа кількісного визначення у повітрі робочої зони тебуконазолу – 0,05 мг/м<sup>3</sup>; металаксилу-М – 0,25 мг/м<sup>3</sup>; мінімальна кількість, що визначається у змивах для тебуконазолу – 0,001 мг/змив і нашивках – 0,001 мг/дм<sup>2</sup>; для металаксилу-М – 0,003 мг/змив, 0,002 мг/дм<sup>2</sup> відповідно).

Натурні дослідження проводили за погодних умов, наведених у таблиці 2.

Таблиця 2

### Метеорологічні умови під час проведення робіт

Вид робіт	Метеорологічні умови				Застосована техніка
	температура, С°	атмосферний тиск, мм рт. ст.	відносна вологість, %	швидкість руху повітря, м/с	
Протруювання насіннєвого матеріалу	15°С	740	85	0,5-1,0	Протруювач насіння ПС-10А
Висів обробленого зерна	15°С	737	87	3,0-4,0	Обприскувач ОП-200, суміщений з трактором МТЗ-80

Примітка. В таблиці представлено результати разових вимірів температури, атмосферного тиску, відносної вологості та швидкості руху повітря в умовах натурального експерименту.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень з вивчення можливого надходження тебуконазолу та металаксилу-М у повітря робочої зони та забруднення ними шкірних покривів персоналу, зайнятого застосуванням препарату, представлені в таблиці 3.

Дані, наведені в таблиці 3, дозволяють зробити висновок, що застосування досліджуваного препарату на основі тебуконазолу і металаксилу-М не супроводжується надходженням д.р. у

повітря робочої зони персоналу, задіяного в різних операціях технологічного циклу. Також не було виявлено забруднення тіла персоналу під час виконання операцій № 2, № 3, № 4 і № 5. Відмічено забруднення рукавичок д.р. під час виконання операції № 1. Слід зазначити, що використання спецодягу надійно захищає персонал від впливу препарату.

**Вміст тебуконазолу і металаксилу-М в пробах при обробці насіння ячменю**

Проба	Вміст	
	тебуконазол	металаксил-М
Повітря – зона приготування розчину і заправки протруювача (операція № 1)	н.в.	н.в.
Повітря – поруч з машиною під час обробки насіння (операція № 2)	н.в.	н.в.
Повітря – в зоні затарювання мішків (операція № 3)	н.в.	н.в.
<b>Змиви у персоналу з поверхні:</b>		
<b>Операція №1:</b>		
- обличчя і шиї	н.в.	н.в.
- рук без рукавичок	н.в.	н.в.
- рукавичок	3 мкг/дм <sup>2</sup>	2 мкг/дм <sup>2</sup>
<b>Операція №2:</b>		
- обличчя і шиї	н.в.	н.в.
- рук	н.в.	н.в.
<b>Операція №3:</b>		
обличчя і шиї	н.в.	н.в.
- рук	н.в.	н.в.
<b>Нашивки:</b>		
<b>Операція №1:</b>		
- на спецодязі в ділянці грудей	н.в.	н.в.
- на спецодязі в ділянці передпліччя	н.в.	н.в.
<b>Операція №2:</b>		
- на спецодязі в ділянці грудей	н.в.	н.в.
<b>Операція №3:</b>		
- на спецодязі в ділянці грудей	н.в.	н.в.
Повітря в зоні проведення обробки насіння через 3 доби	н.в.	н.в.
<b>Висів обробленого зерна</b>		
Повітря – в зоні дихання оператора сіялки	н.в.	н.в.
Повітря – в зоні дихання тракториста	н.в.	н.в.
<b>Змиви у персоналу з поверхні:</b>		
<b>Операція №4:</b>		
- обличчя і шиї	н.в.	н.в.
- рук без рукавичок	н.в.	н.в.
<b>Операція №5:</b>		
- обличчя і шиї	н.в.	н.в.
- рук	н.в.	н.в.
<b>Нашивки:</b>		
<b>Операція №4:</b>		
- на спецодязі в ділянці грудей	н.в.	н.в.
- на спецодязі в ділянці передпліччя	н.в.	н.в.
<b>Операція №5:</b>		
- на спецодязі в ділянці грудей	н.в.	н.в.

Примітки: 1) н.в. – діючу речовину не виявлено вище межі визначення або виявлення методу ГРХ для такої матриці; 2) у пробах, відібраних до роботи, діючі речовини не були виявлені.

Враховуючи слабо виражені шкірно-резорбтивні властивості д.р. та препарату, можна припустити низьку вірогідність небезпеки для працюючих перкутанного шляху надходження д.р. до організму. Однак, враховуючи наявність д.р. препарату у змивах з рукавичок та припустивши, що ті ж кількості пестицидів можуть потрапити на відкриті ділянки шкіри, нами була

проведена оцінка професійного ризику комплексного впливу, якому може піддаватись персонал під час застосування препарату на основі тебуконазолу і металаксилу-М. Оцінку інгаляційного перкутаного ризику проводили відповідно до [3]. Дані щодо ступеня ризику шкідливого впливу при перкутанному та інгаляційному надходженні наведено в таблиці № 4.

Таблиця 4

**Ступені ризику шкідливого впливу при перкутанному та інгаляційному надходженні препарату на основі тебуконазолу та металаксилу-М**

Етап технологічного циклу	Інгаляційний вплив	Перкутаний вплив
Операція №1	0,04375	0,12744
Операція №2	0,08750	0,12576
Операція №3	0,08750	0,12576
Операція №4	0,10688	0,10241
Операція №5	0,10688	0,10241

Розрахований ризик можливого шкідливого впливу на персонал при кризьшкірному та інгаляційному надходженні до організму тебуконазолу та металаксилу-М не перевищував 1. За умови виконання всіх етапів технологічного циклу ризик при кризьшкірному (0,4325) та інгаляційному (0,5838) надходженні теж не перевищував 1. Але необхідно зазначити, що виконання операції № 1 супроводжується найбільшим ступенем ризику шкідливого впливу при перкутанному та інгаляційному надходженні препарату.

**ВИСНОВКИ**

1. Виходячи з результатів вивчення динаміки вмісту тебуконазолу та металаксилу-М у повітрі робочої зони при застосуванні препарату з максимальними нормами витрат та величини потенційного ризику впливу цих діючих речовин на персонал, нами було обґрунтовано відсутність необхідності встановлення термінів виходу

людей на оброблені ділянки для проведення механізованих робіт (ручні роботи на посівах зернових культур, як правило, не проводяться).

2. Дана рекомендація щодо контролю застосування препарату, який необхідно здійснювати за тебуконазолом і металаксилу-М. Запропоновані регламенти затверджено Постановами Головного держаного санітарного лікаря України і включено в розроблену інструкцію щодо безпечного застосування препарату.

3. Доведено, що використання досліджуваних пестицидів у системах захисту зернових культур за допомогою традиційних для сучасних зерновиробничих агропромислових комплексів технічних засобів застосування є безпечним для працюючих при дотриманні встановлених агротехнічних і гігієнічних нормативів та регламентів і відповідному контролю з боку установ та закладів санітарно-епідеміологічної служби.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Жукова І.О. Токсикологічна характеристика комбінованих протруйників насіння - вітаваксу 200 ФФ, вітаваксу 200 і вітатіураму: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук: спец. 16.00.04 / І.О. Жукова – Харків, 2010. – 40 с.

2. Коломієць Н.Д. Екотоксикологічна оцінка сучасних протруйників зернових культур / Н.Д. Коломієць, В.М. Кавецький // Вісник аграрної науки – 1998. – № 3-4. – С. 60-62.

3. Методичні рекомендації «Вивчення, оцінка і зменшення ризику інгаляційного і перкутанного впливу пестицидів на осіб, які працюють з ними або можуть зазнавати впливу пестицидів під час і після хімічного захисту рослин та інших об'єктів»: Затв. МОЗ України № 324 від 13.05.2009.]. – Київ, 2009. – 29 с.

4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов.– № 4263–87: утв. 13.03.87 / МЗ СССР.– Киев, 1988.– 212 с.

5. Методические указания по изучению и гигиенической оценке условий труда при применении

пестицидов / Сост. В.Н. Ракитский, А.В. Ильницкая [и др.] утв. МЗ Р. № 01–19/140–17. – Москва, 1995.– 10 с.

6. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Офіційне видання). – Київ: Юнівест маркетинг, 2010. – 543 с.

7. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Офіційне видання). – Київ: Юнівест маркетинг, 2012. – 831 с.

8. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Офіційне видання). – Київ: Юнівест Медіа, 2014. – 832 с.

## REFERENCES

1. Zhukova IO. [Toxicological characteristics of combined seed protectants - vitavax FF 200, vitavax 200 and vitatiuram]. Dissertation thesis. UAAS, SRC “Inst. Expir. And Clin. Vet. Med”. 2010;40. Ukrainian.

2. Kolomiyets' ND, Kavets'kyu VM. [Ecotoxicological evaluation of modern protectants of cereal crops]. *Visnyk ahrarnoyi nauky*.1998;3-4:60-62. Ukrainian.

3. [Methodical guidelines on study, estimation and reduction of risk of pesticides inhalation and dermal effects caused on the workers during and after chemical defense of plants and other objects]. N 324 Approv. on 13.05.2009 by Ministry of health of Ukraine. 2009;29. Ukrainian.

4. [Methodical guidelines on hygienic assessment of the new pesticides]. 4263-87: Approv. 13.03.87 / MZ SSSR. 1988;212. Russian.

5. Rakitskiy VN, Il'nitskaya AV, et al. [Methodical guidelines on study and hygienic assessment of labour conditions during pesticides application]. Approv. MZ RF. 01-19/140-17. 1995;10. Russian.

6. [List of pesticides and agrochemicals allowed to application in Ukraine]. Kyiv: Yunivest marketing. 2010;543. Ukrainian.

7. [List of pesticides and agrochemicals allowed to application in Ukraine]. Yunivest marketing. 2012;831. Ukrainian.

8. [List of pesticides and agrochemicals allowed to application in Ukraine]. Kyiv: Yunivest marketing. 2014;832. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції  
30.03.2016



УДК 616.8-009.17:614.253.1/.5:159.923

**Т.А. Вежновець,  
В.Д. Парій**

## **ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ЕМОЦІЙНОГО ВИГОРАННЯ У МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ З РІЗНИМИ ТИПАМИ ТРУДОВОЇ МОТИВАЦІЇ**

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
кафедра менеджменту охорони здоров'я  
(зав. – д. мед. н., проф. В.Д. Парій)  
вул. Якубовського, 6, Київ, 03191, Україна  
Bogomolets National Medical University  
Department of Health Management  
Yakubovskogo Str., 6, Kyiv, 03191, Ukraine  
e-mail: managementnmu@gmail.com*

**Ключові слова:** синдром емоційного вигорання, медичні працівники, типи трудової мотивації  
**Key words:** burnout syndrome, healthcare workers, types of work motivation

**Реферат.** Особенности развития синдрома эмоционального выгорания у медицинских работников с различными типами трудовой мотивации. Вежновець Т.А., Парий В.Д. Статья посвящена изучению особенностей формирования синдрома эмоционального выгорания у медицинских работников с различными типами трудовой мотивации. Установлено, что для каждого мотивационного типа синдром формируется на действие определенных психотравмирующих факторов, а именно: для инструментального типа – чрезмерная концентрированность на получении материального вознаграждения, для профессионального типа – чрезмерный контроль эмоций в значительных по объему профессиональных коммуникациях и высокая психоэмоциональная перегрузка, для патристического типа – высокий уровень зависимости от социального одобрения, высокий уровень коммуникативной активности, высокий уровень психоэмоциональной перегрузки, для хозяйственного типа – недоверие, для люмпенизированного типа – любой труд. Профилактика синдрома эмоционального выгорания у медицинских работников должна осуществляться с учетом особенностей психотравмирующих факторов в зависимости от типа трудовой мотивации.

**Abstract.** Features of burnout syndrome development in healthcare workers with different types of work motivation. Vezhnovets T.A., Pariy V.D. The article presents the results of researches of peculiarities of burnout syndrome formation in healthcare workers with different types of work motivation. It is discovered that the syndrome is formed for each motivational type as mechanism of psychological protection against the action of certain stressful factors, namely: for instrumental type – an excessive concentration on obtaining material rewards; for professional type – an excessive control of emotions in substantial professional communications and high psycho-emotional overload; for patriotic type – high level of dependence on social approval, a high level of communicative activity, a high level of psycho-emotional overload, for economical type – distrust, for lumpenized – any labor. Prevention of burnout syndrome in healthcare workers has to be realized taking into account peculiarities of psycho-traumatic factors depending on the type of work motivation.

В умовах реформування медичної галузі особливого значення набуває проблема профілактики розвитку синдрому професійного вигорання у медичних працівників. Реформування галузі передбачає надання медичної допомоги населенню на якісно новому рівні, а синдром професійного вигорання у медичних працівників може негативно впливати на якість надання цієї допомоги [6, 7, 8, 10, 11, 13]. За даними Williams E.S. et al. (2007), найбільшу кількість медичних помилок у роботі допускають лікарі, які мають синдром професійного вигорання [14].

На сьогодні у світі частота виявлення синдрому професійного вигорання у медичних працівників коливається від 20% до 75% залежно

від різноманітних чинників, до яких відносять посаду, кваліфікацію, стать, вік, особистісні якості, умови праці [9, 10, 12, 13]. Крім того, значний вплив на розвиток синдрому у медичних працівників має неефективний кадровий менеджмент. На думку Chen K. et al. (2013), у лікарів розвиток зазначеного синдрому зумовлено неадекватною системою оцінки та організаційною культурою в закладі [8]. Bragard I. et al. (2014) вказують на тісний зв'язок розвитку синдрому емоційного вигорання з високим психоемоційним навантаженням на роботі, з відсутністю соціальної підтримки та з обмеженістю ресурсів [7]. Досліджуючи синдром емоційного вигорання у лікарів швидкої допомоги,

Симоненко С.М. та Плющ І.А. (2009) встановили, що в переважній більшості випадків синдром розвивається внаслідок відсутності адекватної системи мотивації працівника [5].

Тобто помилки кадрового менеджменту в закладі охорони здоров'я щодо створення системи мотивації можуть зумовити розвиток у медичних працівників синдром професійного вигорання і, як наслідок, призвести до негативного впливу на якість надання медичної допомоги в закладі.

На думку Герчакова В.І., система мотивації може бути ефективною, якщо вона буде побудована на основі цінностей внутрішньої мотивації кожного працівника [1, 2]. Згідно з його теорією типологічної мотивації трудової діяльності, працівників будь-яких організацій можна розподілити на 5 мотиваційних типів (інструментальний, професійний, патріотичний, господарський та люмпенізований) залежно від переваги внутрішніх мотивів, які мають значення провідної цінності для них у роботі. Для кожного мотиваційного типу характерний свій внутрішній провідний мотив, який визначає головну цінність у роботі: для інструментального типу – заробітна плата, для професійного типу – професійний успіх, для патріотичного – причетність до спільної справи, для господарського – відповідальність у роботі, для люмпенізованого – уникнення будь-якої роботи.

Зважаючи на те, що серед медичних працівників можуть бути різні мотиваційні типи з різними провідними внутрішніми мотивами, виникає питання щодо особливостей розвитку у них синдрому професійного вигорання. На сьогодні в літературі такі дослідження відсутні.

Мета нашого дослідження полягала у визначенні особливостей розвитку синдрому емоційного вигорання (СЕВ) у медичних працівників з різними типами трудової мотивації.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено психологічне дослідження лікарів та медичних сестер закладів охорони здоров'я м. Херсона за методикою діагностики рівня емоційного вигорання В.В. Бойка та за методикою визначення мотиваційних типів В.І. Герчакова [1, 4].

Методика В.В. Бойка дає можливість оцінити три фази розвитку СЕВ (фаза напруження, резистентності та виснаження), кожна з яких має 4 симптоми, а саме: фаза напруження (ФН) – «переживання психотравмуючих обставин» (н1), «незадоволеність собою» (н2), відчуття «загнаності у кут» (н3), «тривога й депресія» (н4); фаза резистентності (ФР) – «неадекватне вибіркове

емоційне реагування» (р1), «емоційно-моральна дезорієнтація» (р2), «розширення сфери економії емоцій» (р3), «редукція професійних обов'язків» (р4); фаза виснаження (ФВ) – «емоційний дефіцит» (в1), «емоційне відчуження» (в2), «особистісне відчуження (деперсоналізація)» (в3), «психосоматичні та психовегетативні порушення» (в4). Фази синдрому мають різні ступені формування: несформований (менше 61 бала), сформований (61 бал і більше).

Методика визначення мотиваційних типів В.І. Герчакова дозволяє оцінити у працівника середній індекс в умовних одиницях за 5 мотиваційними типами (інструментальний (ІН), професійний (ПР), патріотичний (ПА), господарський (ГО), люмпенізований (ЛЮ)). Найбільший за значенням середній індекс визначає провідний мотиваційний тип у працівника.

У дослідженні брали участь 120 медичних працівників, серед яких 64 лікарі та 56 медичних сестер. Середній вік медичних сестер становив  $39,28 \pm 1,95$  року, середній вік лікарів –  $46,63 \pm 2,52$  року ( $p > 0,05$ ). Середній стаж медичних сестер та лікарів становив відповідно  $16,8 \pm 1,85$  року та  $17,2 \pm 2,23$  року ( $p > 0,05$ ). Розподіл респондентів за віком та стажем у цілому відповідає генеральній виборці.

Отримані результати були оброблені з використанням статистичної програми Microsoft Excel, коефіцієнту згоди Пірсона ( $\chi^2$ ), коефіцієнту лінійної кореляції Пірсона ( $r_p$ ).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження медичних працівників з різними мотиваційними типами було розподілено за ступенем сформованості СЕВ на дві групи (1 група – особи зі сформованою фазою СЕВ (61 і більше балів), 2 група – особи з несформованою фазою СЕВ (менше 61 бала) (табл. 1).

Розподіл мотиваційних типів серед медичних працівників з різними ступенями сформованості фаз СЕВ за коефіцієнтом згоди Пірсона ( $\chi^2$ ) має достовірні відмінності ( $\chi^2 = 15,8$ ,  $df = 4$ ,  $\chi^2_{\text{табл}} = 9,42$ ). Найбільша частка осіб зі сформованою фазою СЕВ виявлена серед медичних працівників з патріотичним мотиваційним типом. Ймовірно, що це є найбільш уразливий тип для розвитку СЕВ серед медичних працівників. Зазначене зумовлено тим, що провідним мотивом для цих осіб є важливість суспільного визнання їх досягнень та причетність до загальної справи як головна цінність у роботі.

За даними С.Я. Дубич та Ю.М. Васильовської (2010), які вивчали зв'язок особистісних властивостей працівників з різними типами



трудової мотивації, особи з провідним патріотичним типом трудової мотивації характеризуються такими властивостями, як соціабільність, орієнтація на соціальне схвалення результатів їх роботи [3]. Ймовірно, що для них психотрав-

муючими чинниками в роботі, на дію яких розвивається СЕВ, є високий рівень залежності від соціального схвалення, високий рівень комунікативної активності, високе психоемоційне перевантаження.

Таблиця 1

**Розподіл мотиваційних типів серед медичних працівників з різним ступенем сформованості фаз СЕВ (у %)**

Назва мотиваційних типів	Частка осіб за ступенем сформованості фази у %	
	Сформована	Несформована
інструментальний	25±4,2	75±4,2
професійний	36±4,7	64±4,7
патріотичний	38±4,7	62±4,7
господарський	25±4,2	75±4,2
люмпенізований	10±2,9	90±2,9

Найменшу частку осіб зі сформованими фазами СЕВ становлять медичні працівники з люмпенізованим типом, провідним мотивом для яких є уникнення самої роботи, мінімізація трудових зусиль на рівні, допустимому керівником. Цей тип характеризується байдужістю, відсутністю відповідальності, уникненням прагнення до виконання роботи [3]. Ймовірно, що такі особи менше всього схильні до розвитку СЕВ, тому що, для того щоб «вигоріти», працівник

повинен «загорітися», тобто бути активно залученим до трудової діяльності, що абсолютно не притаманно працівникам з люмпенізованим типом трудової мотивації.

Для визначення вірогідних зв'язків між значеннями середніх оцінок симптомів СЕВ та значеннями середніх індексів мотиваційних типів медичних працівників були розраховані коефіцієнти кореляції Пірсона ( $r_p$ ). Результати кореляційного аналізу представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

**Коефіцієнти кореляції Пірсона між значеннями середніх оцінок симптомів СЕВ та значеннями середніх індексів мотиваційних типів**

тип	Коефіцієнти кореляції (критичне значення $r_p = 0,23$ при $df=50$ , $p<0,05$ )											
	Н1	Н2	Н3	Н4	Р1	Р2	Р3	Р4	В1	В2	В3	В4
ІН	0,2	0,02	0,43*	0,2	0,2	0,15	0,13	-0,09	0,32*	0,22	0,30*	0,32*
ІР	0,05	-0,32*	-0,19	0,2	0,12	0,09	0,15	-0,09	0,02	-0,04	-0,01	0,25*
ІА	-0,17	-0,02	0,20	0,19	-0,15	0,07	-0,09	-0,13	0,38*	-0,03	-0,03	-0,06
ГО	-0,02	-0,11	-0,04	-0,17	0,38*	0,04	-0,15	0,06	-0,12	-0,03	0,01	-0,1
ЛЮ	-0,11	0,32*	0,08	-0,18	0,03	0,06	-0,01	0,01	0,24*	-0,07	0,12	-0,31*

Примітка: \* -  $r_p >$  критичного значення  $r_p$

Аналіз представлених у таблиці 2 даних свідчить, що достовірний позитивний лінійний кореляційний зв'язок визначений між середнім індексом інструментального типу та значеннями

симптомів відчуття «загнаності у кут» (Н3), «емоційний дефіцит» (В1), «деперсоналізація» (В3), «психосоматичні та психовегетативні порушення» (В4) ( $p<0,05$ ). Цим особам, для яких

провідним мотивом є заробітна плата як головна цінність у роботі, притаманні такі властивості, як пряmolінійність, впертість, активність, самовпевненість, конфліктність, незалежність [3].

Ймовірно, психотравмуючими чинниками в трудовій діяльності, що зумовлюють у них розвиток СЕВ, для цих працівників є надмірна сконцентрованість на отриманні матеріальної винагороди, що призводить до відчуття «загнаності в кут», до спустошення, автоматизму в роботі, до ігнорування емоційної складової ефективного спілкування з пацієнтами та колегами, до формування цинізму та хворобливих станів (підвищена втомлюваність, біль у серці, коливання артеріального тиску, безсоння тощо). Профілактичні заходи з попередження розвитку СЕВ у цих осіб повинні бути спрямовані на задоволеність їх провідного мотиву – матеріальна винагорода.

У медичних працівників з професіональним типом трудової мотивації зі збільшенням середнього індексу мотиваційного типу спостерігається достовірне зменшення значення симптому «незадоволеність собою» (н2) та збільшення середнього значення симптому «психосоматичні та психовегетативні порушення» (в4) ( $p < 0,05$ ). Цим працівникам, провідним мотивом для яких є досягнення професійного успіху, притаманні такі властивості, як високі інтелектуальні здібності, кмітливість, емоційна стриманість, чутливість, незалежність, самостійність, ініціативність, гнучкість [3]. Ймовірно, що вказані особистісні властивості попереджають розвиток у них СЕВ. Проте за рахунок надмірного контролю емоцій у значних за обсягом комунікаціях є висока вірогідність розвитку психосоматичних та психовегетативних порушень. Профілактика СЕВ у цих осіб повинна бути спрямована на попередження психоемоційного перевантаження в роботі.

У медичних працівників з патріотичним типом трудової мотивації, для яких провідним мотивом діяльності є причетність до суспільно важливої діяльності, до суспільного визнання, встановлений достовірний позитивний зв'язок між середнім значенням індексу мотиваційного типу та середнім значенням симптому «емоційний дефіцит». Ймовірно, що у цих працівників у результаті прагнення до участі у виконанні суспільно важливої роботи, до роботи в команді розвивається симптом «емоційного дефіциту», який проявляється у відчутті емоційної спустошеності від активної комунікації при виконанні командної роботи, від невизнання їх значущості в колективі та відданості роботі.

Профілактика СЕВ у вказаних осіб повинна бути спрямована на попередження психоемоційного перевантаження та застосування нематеріальних стимулів (визнання їх значущості та відданості справі).

У медичних працівників з господарським типом трудової мотивації встановлено достовірний позитивний зв'язок між середнім індексом типу та значенням симптому «неадекватне вибіркове емоційне реагування» ( $p < 0,05$ ). Ці працівники характеризуються сильною волею, товариськістю, відкритістю, уважністю до людей [3]. Можливо, тому у них формується психологічна захисна реакція у вигляді симптому «неадекватного вибіркового емоційного реагування», що проявляється в негативному впливі настрою на професійну діяльність. Для цих осіб психотравмуючим чинником може бути недовіра та контроль їх діяльності. Профілактика синдрому професійного вигорання у вказаних осіб повинна бути спрямована на формування вміння управляти емоціями та на забезпечення високого рівня довіри до них.

У медичних працівників з люмпенізованим типом трудової мотивації встановлений позитивний зв'язок між середнім індексом типу та значенням симптомів «невдоволеність собою», «емоційний дефіцит» та негативний зв'язок зі значенням «психосоматичні та психовегетативні порушення». Ймовірно, що ці особи відчувають невдоволеність собою через те, що вони, в принципі, не можуть отримувати задоволення від роботи, а позитивний зв'язок з рівнем емоційного дефіциту вказує на мінімізацію емоційної складової у професійній діяльності. Психотравмуючими чинниками для них є робота та необхідність витратити емоції у процесі її виконання. Профілактика СЕВ у вказаних осіб повинна бути спрямована на формування зацікавленості до роботи.

Аналіз представлених даних свідчить, що у медичних працівників з різними провідними мотивами симптом «психовегетативні та психосоматичні порушення» має різні причини формування, а саме: в інструментального типу – виражена концентрація зусиль на отримання прибутку чи винагороди, у професіонального типу – психоемоційне перевантаження в комунікаціях на тлі вираженого самоконтролю своїх емоцій. Вірогідність розвитку симптому «психовегетативні та психосоматичні порушення» буде тим більша, чим більше у працівника виражений інструментальний та професіональний тип. У той же час, чим більше виражений люмпенізований тип, тим менша вірогідність розвитку цих порушень.

Таким чином, серед медичних працівників виявлена найбільша частка осіб зі сформованими фазами СЕВ серед осіб з патріотичним типом, а найменша – з люмпенізованим типом трудової мотивації. Крім того, залежно від типу трудової мотивації, у медичних працівників розвиваються характерні для кожного типу симптоми, а саме: для інструментального типу – «загнаності у кут», «емоційний дефіцит», «деперсоналізація», «психосоматичні та психовегетативні порушення», для професіонального типу – «психосоматичні та психовегетативні порушення», для патріотичного типу – «емоційний дефіцит», для господарського типу – «неадекватне вибіркове емоційне реагування», для люмпенізованого типу – «невдоволеність собою», «емоційний дефіцит».

Виходячи з того, що СЕВ для кожного типу трудової мотивації виникає як механізм психологічного захисту на дію певних психотравмуючих чинників, профілактику СЕВ у медичних працівників необхідно здійснювати з урахуванням характерних для кожного типу чинників (табл. 3).

Таблиця 3

**Профілактичні заходи СЕВ у медичних працівників залежно від типу трудової мотивації**

Тип трудової мотивації	Психотравмуючий чинник	Профілактичні заходи
інструментальний	надмірна сконцентрованість на отриманні матеріальної винагороди	забезпечення матеріальної мотивації
патріотичний	високий рівень залежності від соціального схвалення, високий рівень комунікативної активності	попередження психоемоційного перевантаження у роботі
професіональний	надмірний контроль емоцій у значних за обсягом професійних комунікаціях та високе психоемоційне перевантаження	попередження психоемоційного перевантаження у роботі та обов'язкове застосування нематеріальних стимулів (визнання значущості та відданості колективу, суспільно важливій справі)
господарський	недовіра	навчання методам управління емоціями та забезпечення високого рівня довіри в роботі
люмпенізований	будь-яка робота	формування зацікавленості до роботи

**ПІДСУМОК**

Виявлені особливості формування СЕВ у медичних працівників залежно від типу трудової мотивації необхідно враховувати при розробці

профілактичних заходів, спрямованих на попередження його розвитку та на поліпшення якості надання медичної допомоги.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Герчиков В.И. Типологическая концепция трудовой мотивации. Часть 1. / В.И. Герчиков // Мотивация и оплата труда. – 2005. – № 2. – С. 53-62.
2. Герчиков В.И. Типологическая концепция трудовой мотивации. Часть 2. / В.И. Герчиков // Мотивация и оплата труда. – 2005. – №3. – С. 2–6.
3. Дубич С.Я. Зв'язок особистісних властивостей працівників з різними типами їх трудової мотивації / С.Я. Дубич, Ю.М. Васильковська // Режим доступу [http://www.rusnauka.com/35\\_OINBG\\_2010 /Psihologia/76040.doc.htm](http://www.rusnauka.com/35_OINBG_2010/Psihologia/76040.doc.htm)
4. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учеб. пособие / Д.Я. Райгородский. – Самара: Издат. дом «БАХРАХ –М», 2005. – 672 с.
5. Симоненко С.М. Психологічний супровід медичної практики у відділеннях реанімацій та інтенсивної терапії / С.М. Симоненко, І.А. Плющ // Наука і освіта. – 2009. – №5. – С.155-160.
6. Benson S.G. Understanding and motivating health care employees: integrating Maslow's hierarchy of needs, training and technology / S.G. Benson S.P. Dundis // J. Nurs. Manag. – 2003. – Vol. 11, N 5. – P. 315-320.
7. Bragard I. Quality of work life, burnout, and stress in emergency department physicians: a qualitative review / I. Bragard, G. Dupuis, R. Fleet // BMC Res. Notes. – 2015. – N 8. – P. 116.
8. Burnout, job satisfaction, and medical malpractice among physicians / K.Y. Chen, C.M. Yang, C.H. Lien,

H.Y. Chiou [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 28, N 10, 11. – P. 1471-1478

9. Conditions and motivations for the work of nurses and physicians in high complexity emergency services / A.C. Mendes, de J.L. Araújo Júnior, B.M. Furtado. [et al.] // *Rev. Bras. Enferm.* – 2013. – Vol. 66, N 2. – P. 161-166.

10. Gaki E. Investigating demographic, work-related and job satisfaction variables as predictors of motivation in Greek nurses / E. Gaki, N. Kontodimopoulos, D. Niakas // *J. Nurs Manag.* – 2013. – Vol. 21, N 3. – P. 483-490.

11. Lee T. Engaging doctors in the health care revolution / T. Lee, T. Cosgrove // *Harv. Bus. Rev.* – 2014. – Vol. 92, N 6. – P. 104-138.

12. Nantha Y.S. Intrinsic motivation: how can it play a pivotal role in changing clinician behaviour? / Y.S. Nantha // *J. Health Organ Manag.* – 2013. – Vol. 27, N 2. – P. 266-272.

13. The effects of health worker motivation and job satisfaction on turnover intention in Ghana: a cross-sectional study / M. Bonenberger, M. Aikins, P. Akweongo, K. Wyss // *Human Resources Health.* – 2014. – N 8. – P. 12-43.

14. The relationship of organizational culture, stress, satisfaction, and burnout with physician-reported error and suboptimal patient care: results from the MEMO study / E.S. Williams, L.B. Manwell, T.R. Konrad, M. Linzer // *Health Care Manage Rev.* – 2007. – Vol. 32, N 3. – P. 203-212.

## REFERENCES

1. Gerchikov VI. [The typological concept of motivation. Part 1.]. *Motivatsiya i oplata truda.* 2005,2:53-62. Russian.

2. Gerchikov VI. [The typological concept of motivation. Part 2.]. *Motivatsiya i oplata truda.* 2005,3: 2-6. Russian.

3. Dubych SY, Vasytkovska Y. [Link of personal properties of employees with different types of work motivation]. Available from: [http://www.rusnauka.com/35\\_OINBG\\_2010/Psihologia/76040.doc.htm/](http://www.rusnauka.com/35_OINBG_2010/Psihologia/76040.doc.htm/). Russian.

4. Raigorodskii DYa. [Practical psychodiagnostics. Methods and test]. Samara: Publishing Home «BAKHRAKH –M», 2005;672. Russian.

5. Symonenko SM, Plyushch IA. [Psychological support of medical practices in departments of intensive care]. *Nauka i osvita.* 2009;5:155-60. Ukraine.

6. Benson SG, Dundis SP. Understanding and motivating health care employees: integrating Maslow's hierarchy of needs, training and technology. *J. Nurs Manag.* 2003;11(5):315-20.

7. Bragard I, Dupuis G, Fleet R. Quality of work life, burnout, and stress in emergency department physicians: a qualitative review. *BMC Research Notes.* 2015;8:116.

8. Chen KY, Yang CM, Lien CH, Chiou HY, Lin MR, Chang HR, Chiu WT. Burnout, job satisfaction, and

medical malpractice among physicians. *Int. J. Med. Sci.* 2013;28,10(11):1471-8.

9. Mendes AC, de Araújo Júnior JL, Furtado BM, Duarte PO, da Silva AL, Miranda GM Conditions and motivations for the work of nurses and physicians in high complexity emergency services. *Rev Bras Enferm.* 2013;66(2):161-6.

10. Gaki E, Kontodimopoulos N, Niakas D. Investigating demographic, work-related and job satisfaction variables as predictors of motivation in Greek nurses. *J. Nurs Manag.* 2013;21(3):483-90.

11. Lee T, Cosgrove T. Engaging doctors in the health care revolution. *Harv Bus Rev.* 2014;92(6):104-38.

12. Nantha Y.S. Intrinsic motivation: how can it play a pivotal role in changing clinician behaviour? *J. Health Organ Manag.* 2013;27(2):266-72.

13. Bonenberger M, Aikins M, Akweongo P, Wyss K. The effects of health worker motivation and job satisfaction on turnover intention in Ghana: a cross-sectional study. *Human Resources for Health.* 2014;Aug(8):12-43.

14. Williams ES, Manwell LB, Konrad TR, Linzer M. The relationship of organizational culture, stress, satisfaction, and burnout with physician-reported error and suboptimal patient care: results from the MEMO study. *Health Care Manage Rev.* 2007;32(3):203-12.

Стаття надійшла до редакції  
18.04.2016



**Н.П. Гребняк,  
С.А. Щудро\***

## **ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ФУНКЦИЙ У УЧАЩИХСЯ**

*Запорожский медицинский университет  
кафедра гигиены и экологии  
(зав. – к. мед. н., доц. А.И. Севальев)  
ул. Маяковского, 26, Запорожье, 69035, Украина  
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» \*  
кафедра гигиены и экологии  
(зав. – д. мед. н., проф. А.А. Шевченко)  
пл. Соборная, 4, Днепропетровск, 49027, Украина  
Zaporozhzhskiy state medical university  
Department of hygiene and ecology  
Maiakovskogo str., 26, Zaporozhzhie, 69035, Ukraine  
SE «Dnepropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of hygiene and ecology  
Sobornaia square, 4, Dnepropetrovsk, 49027, Ukraine  
e-mail: dsma@dsma.dp.ua*

**Ключевые слова:** *социально значимые функции, учебная деятельность, школьники*  
**Key words:** *socially important functions, teaching activities, schoolchildren*

**Реферат.** *Закономірності формування соціально значущих функцій в учнів. Гребняк М.П., Щудро С.А. У статті представлені результати дослідження функціонального стану організму учнів у процесі навчальної діяльності. Встановлено, що формуючий вплив діяльності проявляється в різному рівні розвитку соціально значущих функцій: зоні актуального розвитку (пріоритетний розвиток показників, що мають головне значення у діяльності) та зоні найближчого розвитку (тенденція активації ключових функцій).*

**Abstract.** *Regularities of socially significant functions formation in pupils. Hrebniak N.P., Shchudro S.A. The article focused on the results of carried out research of the functional state of the pupils' organism in a process of educational activity. It has been shown that formative influence of activity is manifested on the different levels of development of socially important functions: the actual developmental zone (priority development of indicators, which have the main significance in the activity) and the proximal developmental zone (tendency of activation of the key functions).*

Принципиальное значение реформы образования заключается в том, что во главу угла становится подготовка подрастающего поколения к труду и включению, таким образом, в систему общественной трудовой деятельности. Это выдвигает на первое место проблему управления социально значимыми функциями (СЗФ), то есть теми функциями организма, с уровнем развития которых связана успешность выполнения школьниками основных видов деятельности - обучения и производительного труда. Проблема оптимизации профессионального развития, прежде всего профессионально важных качеств – комплексная и требует для своего решения совместных усилий врачей, педагогов и организаторов производства [4, 8, 9]. С гигиенических позиций оптимальной является такая организация обучения, которая обеспечивает наилучший результат учебной деятельности при благоприятной динамике функционального состояния организма, способствует

сохранению здоровья и развитию детей. В связи с этим и учитывая качественное своеобразие реакций детского организма на воздействие факторов внешней среды, особое значение приобретает изучение динамики социально значимых функций как основы гигиенической оптимизации трудовой подготовки учащихся в общеобразовательной школе. Следовательно, актуальной гигиенической проблемой является оценка и обоснование ведущих тенденций формирования приоритетных функций организма школьников.

Наряду с этим, учебная и трудовая нагрузка должны не только способствовать совершенствованию функциональных возможностей, но и благоприятствовать развитию «задатков более прогрессивного будущего», тем самым готовя школьников ко вступлению в более совершенный этап развития [1, 2]. Поэтому обучение как одна из форм активности должно способствовать, главным образом, развитию активизирующихся в

этом процессе сил. Следовательно, рационально построенный процесс трудовой деятельности может и должен способствовать активизации именно тех сил, которые подготовлены к действию на этом этапе и которые обеспечивают достижение учебной цели.

Цель работы состояла в установлении закономерностей формирования социально необходимых функций, происходящих в процессе обучения в общеобразовательной школе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для решения поставленных задач проводилось исследование школьно-необходимых функций: внимания, объема памяти, скорости мыслительных процессов, координированности движений, состояния здоровья, успеваемости, особенностей высшей нервной деятельности, а также гигиенических условий обучения.

Для количественной оценки координированности нами предложены коэффициент мотометрии ( $\Pi_M$ ) и показатель графической устойчивости ( $\Pi_{гУ}$ ), определяемые по следующей формуле:

$$\Pi_{M,гУ} = \frac{O_{1,2}}{I_{1,2} + 1}, \text{ где}$$

$O_1$  - вырезанная окружность, градус;

$O_2$  - длина проведенной линии, мм;

$I_1$  - количество отклонений от утолщенной линии;

$I_2$  - количество касаний к ограничительным линиям.

Статический и динамический виды тремора изучались с помощью электроремометра.

Для характеристики статического тремора определялось количество касаний стержня толщиной 2 мм кольцу (диаметром 4 мм) металлического плато в течение 30 сек. Рассчитывалась временная характеристика тремора ( $B_c$ ):

$$B_c = \frac{B_o}{K_o}, \text{ где}$$

$B_o$  - время ошибок;

$K_o$  - количество касаний.

Динамический тремор изучался при обведении  $\infty$ -образной фигуры. Рассчитывалась временная характеристика ( $D$ ) и динамическая устойчивость ( $D$ ):

$$D = \frac{1}{2} \left( \frac{mg}{Gm} + \frac{t_0}{G_0} \right), \text{ где}$$

$mg$  - количество ошибок;

$t_0$  - время выполнения пробы;

$Gm, G_0$  - среднеквадратичные отклонения в обычных условиях; для школьников равны соответственно 18,8 и 44,8.

Латентные периоды сенсомоторных реакций на простой раздражитель и на раздражитель с дифференцировкой исследовались при помощи хронорефлексометра по общепринятым методам. Рассчитывался коэффициент дифференцировки (Кдиф) - соотношение среднего времени зрительно-моторной реакции с дифференцировочным и простым раздражителями.

Реакция на движущийся объект исследовалась при помощи электросекундомера с ценой деления 0,01 сек. Сущность эксперимента заключалась в остановке движущейся стрелки на нужном делении. Всего производилось 30 измерений.

Определение подвижности нервных процессов осуществлялось посредством оценки воспроизведения испытуемым ритма раздражения. Для этого ему необходимо погасить лампочку на выносном экране (до того как она автоматически погаснет) путем нажатия на соответствующего цвета кнопку. Красная, зеленая и белая лампочки загорались без определенной последовательности в разных местах экрана. Цветовые раздражители подавались сериями из 14 сигналов в возрастающем темпе: 0,75 раздр./с; 1,0 раздр./с; 1,25 раздр./с; 1,5 раздр./с; 1,75 раздр./с; 2,0 раздр./с. Учитывался удельный вес правильных ответов для каждой серии. В качестве характеристики подвижности нервных процессов принимался максимальный ритм, при котором испытуемый воспроизвел не менее 50 % сигналов.

Для характеристики функции внимания школьников они в течение 2-х минут выполняли коррекционную пробу по таблицам Анфимова. По ее результатам определялась скорость переработки информации и вычислялся показатель внимания.

$$ПВ = \frac{K_3}{K_o + 1}, \text{ где}$$

$ПВ$  - показатель внимания;

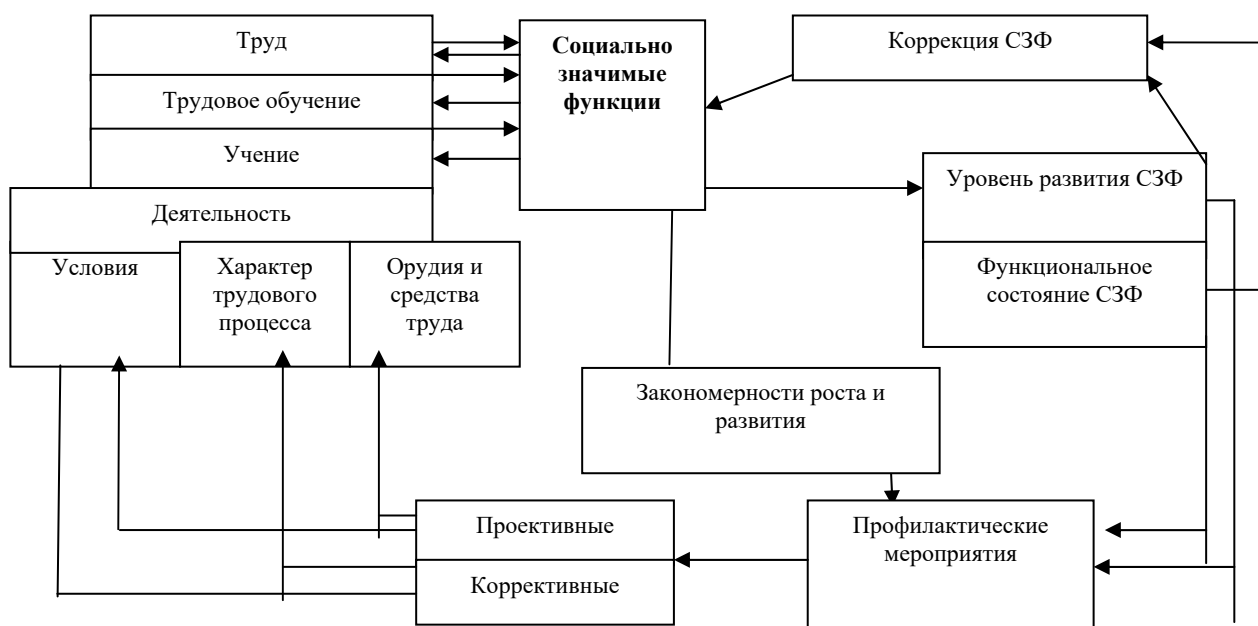
$K_3$  - количество ошибок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основе проблемно-синтетического анализа оптимизация подготовки школьников к трудовой деятельности может быть представлена в виде модели, состоящей из 4-х блоков (рис.). Систематизирующим фактором этой модели являются

социально значимые функции, то есть функции организма, с которыми связана успешность выполнения школьниками основных видов деятельности. Под оптимальной подразумевается деятельность, обеспечивающая высокую ее результативность при благоприятном функционировании организма, а также направленная на развитие, сохранение и укрепление здоровья детей и подростков [3, 9]. Ведущими видами деятельности, способствующими профессио-

нальному развитию учащихся общеобразовательных школ, являются учение, трудовое обучение и труд. Основным видом деятельности, в ходе которого учащиеся готовятся для включения в систему общественной трудовой деятельности, служит учение, то есть познание индивидуумом общественного исторического опыта в виде знаний, умений и способов деятельности в нормативных показателях.



**Модель оптимизации подготовки школьников к трудовой деятельности**

На разных этапах развития школьников учение имеет различный характер. На начальном этапе это, прежде всего, - познание объективных закономерностей окружающего мира. Особым видом взаимодействия человека с природой является трудовое обучение, в процессе которого учащиеся осваивают общетрудовые навыки и умения. Ведущими направлениями деятельности детей и подростков служат: познавательный процесс, профессиональное обучение, производительный труд и профессиональное самоопределение. В связи с изменением круга и характера стоящих перед школьниками задач, динамичностью их деятельности соответствующим образом изменяются и СЗФ. В частности, процесс обучения учащихся общеобразовательных школ связан с восприятием и переработкой информации, направленных на познание закономерностей строения и движения материи, то есть представляет собой особую форму интеллектуальной деятельности. Отсюда

ясна ведущая роль ЦНС как материального субстрата высшей нервной деятельности. Следовательно, на начальных этапах обучения социально значимыми будут такие функции, с уровнем развития которых связаны успешность овладения знаниями: внимание, память, мышление, особенности ВНД. Вместе с тем следует отметить, что основной целью обучения является развитие собственных сил учащихся. Трудовое обучение как одна из форм деятельности имеет ввиду, в основном, не информационный процесс, а двигательные действия с объектами внешней среды. В связи с этим социально значимыми будут функции, обеспечивающие успешность освоения профессиональных навыков, прежде всего, нервно-мышечный аппарат (координация движений, реакция на движущийся объект, воспроизведение ритма раздражений и темп движений).

Труд, в отличие от обучения вообще и трудового в частности, предполагает наличие

завершенных сил индивидуума с целью их применения. Следовательно, уровнем развития функций служит степень профессиональной пригодности. Для ее оценки необходимо измерять показатели, обеспечивающие наибольшую эффективность общественно полезной деятельности.

СЗФ и деятельность взаимосвязаны между собой. С одной стороны, без деятельности не только не формируются СЗФ, но и без нее невозможно формирование гармоничного развития в целом. С другой - СЗФ обеспечивают эффективность деятельности школьников.

Особенности перестройки организма на различных этапах жизни, обусловленные онтогенезом, определяют характер взаимоотношений между организмом и внешней средой. Закономерности роста и развития организма во все периоды детства являются теоретическими основами обоснования профилактических мероприятий, направленных на формирование здоровья [3].

К основным закономерностям роста и развития относятся: превалирование в растущем организме процессов ассимиляции над диссимиляцией, неравномерность темпов роста и развития, половой диморфизм, гетерохронность, детерминация роста и развития генетическими и средовыми факторами, увеличение биологической надежности с возрастом, наличие критических периодов, асимметрия роста. Указанные закономерности роста и развития в значительной мере обуславливают особенности сложной перестройки функционирования в 5-7-х классах: увеличение скорости переработки информации и скорости сенсомоторных реакций, максимальная скорость двигательной реакции, стойкий уровень координации движений и тремора на фоне резких колебаний отдельных параметров [3].

Суть блока «Уровень развития функций» состоит в комплексной оценке социально значимых функций. Оценка СЗФ может осуществляться по уровню развития и их функциональному состоянию [2]. Формирующее влияние деятельности может проявиться в различных уровнях развития: предпочтительное развитие показателей, имеющих наиболее важное значение в деятельности на соответствующем этапе - зона актуального развития (ЗАР) и тенденция активации ключевых функций - зона ближайшего развития (ЗБР). Оценка функционального состояния, по мнению многих исследователей [5, 6, 9], может производиться по динамике показателей в процессе деятельности.

Одной из центральных проблем трудового обучения является формирование социально

значимых функций, обуславливающих социальное развитие школьников. В соответствии с концепцией функциональных тенденций, обучение оказывается наиболее плодотворным тогда, когда оно активизирует действие потенциальных возможностей и способствует достижению оптимального уровня, то есть соответствует показателям, находящимся в зоне активного развития и зоне ближайшего развития (ЗБР).

В ходе индивидуального развития повышается устойчивость организма к воздействиям факторов внешней среды и увеличиваются функциональные возможности. Однако с возрастом расширяется круг задач, стоящих перед школьниками, а также увеличиваются требования к их деятельности. Поэтому проблема диагностики и развития СЗФ остается актуальной независимо от возраста.

В широком смысле развитие представляет собой диалектическое единство динамики и стабильности, в котором проявляется фундаментальное свойство живого организма - адаптация к изменяющимся факторам внешней среды. Поэтому за основу дифференцирования уровня развития правомерно брать величину и направленность возрастных изменений, а также характер сдвигов под влиянием стандартных воздействий. Следовательно, мерой развития будут являться количественно-временные соотношения происходящих в организме детей и подростков процессов. В связи с этим представляется актуальным использование особенностей функционального состояния организма и динамики его изменения в процессе обучения в качестве критерия, отражающего его формирующее воздействие на уровень развития. В основу дифференцировки его уровня положены возрастная динамика показателей функционального состояния организма и их сдвигов под воздействием учебной нагрузки в школе. Формирующее воздействие обучения проявляется в различных уровнях развития - ЗАР и ЗБР. К зоне актуального развития относится достоверное улучшение показателей по сравнению с предыдущим классом, при улучшении соответствующих показателей под влиянием нагрузки. К зоне ближайшего развития отнесены устойчивое состояние показателей или тенденция их улучшения по сравнению с предыдущим классом, при улучшении показателей под влиянием нагрузки.

Характеристика уровня актуального и ближайшего развития функций в динамике обучения в 5-8 классах представлена в таблицах 1 и 2. Как видно, наиболее интенсивное развитие функций



происходит у мальчиков 5-6 классов. Причем, в 5 классе большинство показателей находились в зоне ближайшего развития, тогда как в 6 классе почти все показатели переместились в зону

актуального развития, что, по мнению [1, 2], указывает на их более высокую степень функциональной готовности.

Таблица 1

**Характеристика уровня актуального и ближайшего развития функций у мальчиков в динамике обучения в 5-8 классах**

Показатель	Класс			
	5	6	7	8
Латентный период ЗМР	ЗАР	ЗАР	ЗАР	
Точность дифференцировки ЗМР:			ЗАР	ЗАР
Ктр	ЗАР	ЗАР	ЗАР	
Крдо				
Воспроизведение ритма раздражений на частоте:				
1,5 раздр/с	ЗБР	ЗАР		ЗАР
1,75 раздр/с	ЗАР	ЗАР		ЗАР
Скорость переработки информации	ЗБР	ЗАР	ЗАР	
ПВ	ЗБР	ЗБР	ЗАР	ЗАР
Статический тремор				
количество касаний	ЗБР			
время касаний				
Динамический тремор				
количество касаний				
время 1 касания	ЗБР	ЗАР		
динамическая устойчивость		ЗАР		
Показатель графической устойчивости				
Темп движений		ЗАР	ЗАР	ЗАР
Координация движений				
количество ошибок	ЗАР	ЗАР	ЗАР	
время 1 ошибки		ЗАР		
устойчивость координации	ЗАР	ЗАР	ЗАР	ЗАР

Отличительной чертой проявления функциональных тенденций у девочек является меньшая степень их выраженности, как по количеству зон развития, так и по уровню; большинство показателей находилось в ЗБР. Весьма характерно, что показатели, связанные с различением сигнала

(Ктр, ПВ), даже в 8 классе были в зоне ближайшего развития. Наряду с этим следует также отметить незначительную выраженность тенденции активации функции координированности движений.

Полученные результаты свидетельствуют о качественном своеобразии проявления тенденции активации функций. Отличительной их особенностью является более высокий уровень развития функциональных тенденций у мальчиков. Установленная закономерность, учитывая большой удельный вес практических работ у них во время занятий в школьных мастерских, свидетельствует, что трудовое обучение у мальчиков способствует активации тех сил, которые предуготовлены к действию в этом возрасте. Следовательно, это позволяет исполь-

зовать действие нагрузок во время обучения в школьных мастерских и на уроках физического воспитания как фактора направленного воздействия, формирующего и развивающего ключевые функции организма учащихся. Иными словами, в соответствии с принципом адекватности уровня функционирования системы управления подготовкой школьников к труду, СЭФ и условиям учебно-производственного процесса их использование способствует рационализации системы в целом.

Таблица 2

**Характеристика уровня актуального и ближайшего развития функций у девочек в динамике обучения в 5-8 классах**

Показатель	Класс			
	5	6	7	8
Латентный период ЗМР	ЗБР			ЗБР
Точность дифференцировки ЗМР:		ЗБР		ЗАР
Ктр				ЗБР
Крдо	ЗБР			
Воспроизведение ритма раздражений на частоте:				
1,5 раздр/с			ЗАР	
1,75 раздр/с		ЗАР	ЗАР	ЗАР
Скорость переработки информации	ЗАР	ЗАР	ЗАР	ЗАР
ПВ		ЗБР		ЗБР
Статический тремор				
количество касаний	ЗБР		ЗАР	
время касаний		ЗАР		
Динамический тремор				
количество касаний				
время 1 касания				
динамическая устойчивость				
Показатель графической устойчивости				
Темп движений				ЗБР
Координация движений				
количество ошибок	ЗБР	ЗБР		ЗАР
время 1 ошибки		ЗАР		ЗАР
устойчивость координации		ЗБР		ЗБР

На основании оценки СЗФ осуществляются как их коррекция, так и разработка профилактических мероприятий проективной или коррективной направленности. При этом следует выделить эндогенные и экзогенные факторы развития. Экзогенные факторы, обусловленные импульсом извне, проявляются как изменениями функционального состояния организма, так и в видах деятельности. Эндогенные факторы (при воздействии внутреннего импульса) реализуются, главным образом, на уровне развития ключевых функций. Основными из эндогенных факторов являются состояние здоровья, возраст, уровень биологической и социальной зрелости. К экзогенным факторам относятся подготовка к школе, учебные и трудовые нагрузки, двигательная активность, режим занятий, труда и отдыха. С точки зрения управления экзогенными факторами, особый интерес представляет создание оптимальных санитарно-гигиенических условий трудового обучения и производительного труда, приспособление их к организму школьников на основе гигиенического нормирования. Эндогенные и экзогенные факторы находятся в тесной взаимосвязи. Известно, что внешние воздействия, в частности социальные, оказывают различное влияние в зависимости от индивидуальных особенностей организма [3, 5, 7, 9].

Конечной задачей проблемно-синтетического анализа организации трудовой подготовки является разработка обоснований, объективно отражающих ее ход и позволяющих осуществить управление профессиональным развитием.

Управление подготовкой школьников к трудовой деятельности представляет собой целесообразное воздействие управляющей системы на внешнюю и внутреннюю среду с целью оптимизации ее функционирования. В соответствии с диалектическим материалистическим принципом субъективно-объективного подхода в управлении следует выделить субъект и объект управления. Субъектом управления профессиональным развитием выступает ассоциация учебно-воспитательных заведений, базовых предприятий, а также формы деятельности учащихся. Объектом управления является школьник, осуществляющий взаимодействие всех компонентов системы. В связи с этим совершенно очевидно, что обязательным условием управления подготовкой молодежи к труду является разработка физиолого-гигиенических основ ее оптимизации.

Процесс управления базируется на регулировании субъекта управления в соответствии с

закономерностями функционирования и взаимодействия учащихся и производственной среды. Само собой разумеется, что для того, чтобы управлять и прежде чем управлять, необходимо изучить возрастно-половые особенности функционирования организма школьников. Исходя из этого, управление профессиональным развитием представляет собой комплекс воздействий как на учебно-производственный процесс, так и на функциональное состояние организма.

Таким образом, совершенствование подготовки учащихся общеобразовательных школ к труду, с одной стороны, обуславливает повышение совокупной способности общества к труду, с другой - социально-экономические условия способствуют развитию личности школьников в процессе трудовой деятельности, как носителя суммы знаний, умений и фактора интенсификации народного хозяйства страны. Следовательно, социально-экономические основы совершенствования подготовки подрастающего поколения выступают двуединой задачей оптимизации профессионального развития школьников. В связи с этим представляется актуальным использование особенностей функционального состояния организма и динамики его изменения в процессе обучения в качестве критерия, отражающего его формирующее воздействие на уровень развития. В основу дифференцировки его уровня положены возрастная динамика показателей функционального состояния организма и их сдвигов под воздействием учебной нагрузки в школе.

#### **ВЫВОДЫ**

1. Формирующее воздействие обучения проявляется в различных уровнях развития – ЗАР и ЗБР. К зоне актуального развития относится достоверное улучшение показателей по сравнению с предыдущим классом, при улучшении соответствующих показателей под влиянием нагрузки. К зоне ближайшего развития отнесены устойчивое состояние показателей или тенденция их улучшения по сравнению с предыдущим классом, при улучшении показателей под влиянием нагрузки.

2. Наиболее интенсивное развитие функций происходит у мальчиков 5-6 классов. Особенно это проявилось в 6 классе, в котором почти все показатели переместились в зону актуального развития, то есть согласно концепции функциональных тенденций. У этих учащихся более высокая степень функциональной готовности. Качественным своеобразием развития СЗФ у девочек является меньшая степень их выраженности как по уровню зон, так и по количеству.

Так, большинство показателей находилось в зоне ближайшего развития. Особенно следует отметить незначительную активацию у девочек функции двигательного аппарата в процессе трудового обучения в школьных мастерских.

3. Зона актуального развития характеризовалась четко выраженным закреплением достигну-

того уровня функционирования и наличием резерва, обеспечивающего успешность учебно-производственной деятельности учащихся. ЗБР свойственны достаточно высокая степень адаптации к трудовым нагрузкам и положительная направленность возрастных изменений функций.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амонашвили Ш.А. В школу – с шести лет / Ш.А. Амонашвили. – Москва: Педагогика, 1986. – 176 с.
2. Выготский Л.С. Собрание сочинений. В 6-ти т. 1 / Л.С. Выготский. – Москва: Педагогика, 1982. – 487 с.
3. Гребняк М.П. Профілактична медицина дітей та підлітків / М.П. Гребняк. – Дніпропетровськ: Пороги, 2013. – 388 с.
4. Казин Э.М. Влияние психофизиологического потенциала на адаптацию к учебной деятельности / Э.М. Казин, В.И. Иванов, Н.А. Литвинова // Физиология человека. – 2002. – Т.28, № 3. – С.23-29.
5. Кальниш В.В. Психофизиологические аспекты изучения надежности операторской деятельности / В.В. Кальниш // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2008. - № 3 (15). – С. 81-88.
6. Кокун О.М. Оптимізація адаптаційних можливостей людини: психофізіологічний аспект забезпечення діяльності // О.М. Кокун. – Київ: Міленіум, 2004. – 265 с.
7. Макаренко М.В. Роль індивідуально-типологічних властивостей вищої нервової діяльності // М.В. Макаренко // Фізіологічний журнал. – 2002. – Т. 48, № 2. – С.125.
8. Нормативы физиологического развития, показатели психомоторных и когнитивных функций, умственной работоспособности, деятельности сердечно-сосудистой системы, адаптационного потенциала детей 8, 9, 10 лет / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева [и др.]. – Москва, 2006. – 68 с.
9. Сердюк А.М. Психогигиена детей и подростков, страдающих хроническими соматическими заболеваниями: монография / А.М. Сердюк, Н.С. Польша, И.В. Сергета. – Винница: Нова Книга, 2012. – 336 с.
10. Узнадзе Д.Н. Психологические исследования / Д.Н. Узнадзе. – Москва: Наука, 1966. – 461 с.

### REFERENCES

1. Amonashvili SA. [To go to school – from six year]. Moskva: Pedagogica; 1986. Russian.
2. Vyhotskiy LS. [Collective monograph: in the six volumes]. Moskva: Pedagogica. 1982;1:487. Russian.
3. Hrebniak NP. [Preventive medicine of children and adolescents]. Dnipropetrovsk: Porohi, 2013;388. Ukrainian.
4. Kazin EM, Ivanov VI, Litrinova NA. [Influence of psycho-physiological potential for adaptation to the educational activity]. Fisiologia chelovaka. 2002;28(3):23-29. Russian.
5. Kalnysh VV. [Psychophysiological aspects focused on the research of reliability operator activity]. Ukrainskiy zhurnal z problem medycyny pratsi. 2008;3(15):81-88. Russian.
6. Kokun OM. [Optimization of the adaptive capabilities of humans: psychophysiological aspect of providing activity]. Kiyv: Milenium, 2004;265. Ukrainian.
7. Makarenko MV. [Role of the individual-typological properties of higher nervous activity]. Fisiologichnyy zhurnal. 2002;48(2):125. Ukrainian.
8. Baranov AA, Kuchma VR, Suxareva LM, et al. [Norms of physiological development, indicators of psychomotor and cognitive functions, mental performance, cardiovascular system, the adaptive capacity at the 8, 9, 10 years old children]. Moskva, 2006;68. Russian.
9. Serduk AM, Polka NS, Serheta IV. [Psychohygiene of the children and adolescents with chronic somatic diseases: monograph]. Vinnitsa: Nova Kniha, 2012;336. Russian.
10. Uznadze DN. [Psychological research]. Moskva: Nauka, 1966;461. Russian.

Стаття надійшла до редакції  
18.04.2016



УДК 617 (092) ТОМАШЕВИЧ В.Ц.

**М.В. Трофімов,  
С.І. Баранник,  
С.О. Мунтян,  
В.П. Кришень**

### **ПРОФЕСОР ВІНСЕНТ ЦЕЗАРЕВИЧ ТОМАШЕВИЧ – ЗАСНОВНИК КАФЕДРИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ (до 140-річчя від дня народження)**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра загальної хірургії  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of general surgery  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: dsma@dsma.dp.ua*

У цьому році відзначається важлива подія – 100-річчя заснування нашого закладу, за якою наступають аналогічні ювілеї створення опорних кафедр вузу. У 2018 році буде відзначати 100-річний ювілей кафедра загальної хірургії. Це не тільки визначна подія, але й підсумок роботи кафедри за сторічний період. У цей час згадують не тільки досягнення і внесок у розвиток національної і світової науки. Великої пошани потребують засновники кафедри, люди, які перші заклали фундамент і створили умови для подальшого її становлення і розвитку. У цій статті ми згадуємо внесок професора Вінсента (Ві-



кентія) Цезаревича Томашевича не тільки у створення нашої кафедри, але й організацію і перші кроки становлення нашої академії [1-3]. Багато років було мало відомо про його життєвий шлях і внесок у світову науку. Навіть після згадок в опублікованій літературі тривалий час значилось – «роки життя невідомі». Активна група співробітників кафедри загальної хірургії визначила для себе за необхідне відновити основні етапи життя і діяльності засновника нашої кафедри. Цьому сприяла кропітка робота з вітчизняними й закордонними літературними джерелами, дружні зв'язки з польськими колегами Варшавської медичної академії та Медичної академії м. Лодзь. Було не тільки визначено справжнє ім'я засновника нашої кафедри, але й

встановлені дати його життя, визначений його нелегкий творчий і організаторський шлях у медицині в нашій державі та після повернення на історичну батьківщину. До того ж, у цьому році виповнюється 140 років від дня його народження. Результати нашої пошукової й аналітичної роботи ми представляємо у цій ювілейній статті.

Вінсент Цезаревич Томашевич народився 5 квітня 1876 року в передмісті м. Могилів. Його батьком був Цезар Томашевич, начальник залізничної станції Грязі, який був департований з Польщі до Росії як учасник повстання 1863 року. Мати – Ізабель Полєвська. Батько В. Томашевича був сином лікаря і мріяв дати медичну освіту синові. Тому після закінчення середньої школи Вінсент вступив на медичний факультет Московського університету, де навчався з 1894 по 1900 р. Після закінчення університету обрав посаду повітового лікаря у с. Пісковатка Тамбовської губернії. З початком роботи молодий лікар виявив неабияку схильність до хірургії. Його мрія була опанувати хірургію й удосконалити свої хірургічні навички, що можна було зробити в хірургічних клініках того часу. Він спробував вступити до ад'юнктури в клініку професора Клейна (Відень, Австрія), проте, через небажання адміністрації університету брати на роботу поляків, вимушений був

продовжити роботу як дільничний лікар у Липецькому повіті Тамбовської губернії. У 1901 році він отримав можливість стажуватися в хірургічній клініці Харкова під керівництвом професора Пеского. Після року стажування його, як здібного організатора і фахівця, було призначено на посаду головного лікаря земського госпіталю в Маковоро.

У червні 1904 року В. Томашевича було мобілізовано як військового лікаря до лав російської армії і направлено в Манчжурію для участі в російсько-японській війні. Демобілізований наприкінці 1905 року з армії, молодий лікар у 1906 році, нарешті, отримав змогу проходити піврічне стажування з хірургії у клініці професора Роуса в Лозанні (Швейцарія). Після повернення в Росію В. Томашевич поступає на роботу в III Московську хірургічну клініку, якою тоді керував професор П.І. Дьяконов. Клініка на той час посідала провідне місце й була активним проповідником питань асептики й антисептики. Під час роботи в хірургічній клініці він багато оперує, збільшуючи хірургічну майстерність, вивчає різні напрямки хірургії, займається наукою. Його приваблює кістково-пластична хірургія, лікування гнійних ран, урологія та інше. Проведені дослідження з вивчення туберкульозного ураження стегнового суглоба у 138 хворих та наслідків їх лікування стали основою блискуче захищеної дисертації «О бугорчатке тазобедренного сустава». Після її захисту В.Ц. Томашевич отримує звання доктора медицини [4].

З 1908 року він працює головним лікарем шпиталю у м. Суми (тоді Харківської губернії). Під час Першої світової війни, у жовтні 1915 року, був запрошений на посаду головного лікаря Феодосійської лікарні (Крим). У 1916 році він прибув до Катеринославської губернії. Доктор медицини В.Ц. Томашевич був одним з організаторів медичного університету в Катеринославі. З 1917 по 1920 р. обіймав посаду декана медичного факультету, а в 1918 р. став засновником кафедри загальної хірургії.

Кафедра загальної хірургії Катеринославського державного медичного інституту була організована у вересні 1918 року. Вона була розташована на базі колишньої губернської земської лікарні і займала хірургічне відділення на 25 ліжок. Лекції читали у вестибюлі головного корпусу, в якому була клініка, або в одній з палат сусіднього корпусу, а також у лікарняній церкві, яка знаходилась на 2-му поверсі головного корпусу. Пізніше церкву було закрито і приміщення переобладнали під аудиторію.

Штат кафедри складала 3 асистенти і 5 ординаторів, серед яких слід відзначити Д.А. Василенко, майбутнього професора і керівника кафедри загальної хірургії (1951-1961 рр.). Професор В.Ц. Томашевич одночасно був і головним лікарем закладу, тому мав можливість використовувати своє положення для організації кафедри (благоустрій приміщень, збільшення кількості ліжок, штату тощо). Він приділяв багато уваги якості лекцій, ретельно готувався до них, використовував новітні досягнення науки й досвід, отриманий протягом Російсько-японської та Першої світової війн. 24 лекції з основ хірургії з урахуванням перебігу і лікування інфікованих ран, які він читав протягом 1918-1919 рр., були видані в 1921 р. у вигляді підручника під назвою: "Лекції по хірургічній патології і терапії". Значну увагу на кафедрі приділяли і практичним заняттям, які проводили за типом курації хворих студентами IV курсу з ретельним написанням історії хвороби.

Щотижнево по суботах, у вечірній час, у квартирі професора за чашкою чаю проводили клінічні конференції, на яких обговорювали навчальну, лікувальну роботу за тиждень, і проводили обговорення лекцій професора. Доповідав кожний співробітник. Після обговорення питань приймали відповідні рішення. Обходи в клініці проводили 3 рази на тиждень і 3 дні на тиждень були операційними. Професор В.Ц. Томашевич багато оперував сам і навчав інших. Наукова робота базувалась також на проведенні наукових конференцій разом із трьома хірургічними клініками, іноді із залученням патологоанатомів і мікробіологів. На конференціях проводили ретельне вивчення клінічних випадків.

Клініка займалася питаннями лікування ран (широко використовували метод постійного зрошення ран), оперативним лікуванням кістково-суглобового туберкульозу. За період роботи в Катеринославському медичному інституті професором В.Ц. Томашевичем, крім підручника, було опубліковано 28 наукових праць і видано монографію «Наука о ранах и их лечении» [1,3].

Наприкінці 1922 року у складі групи інтелігенції польської національності, яку очолив професор Владислав Едмундович Дзержинський, після отримання Польщею незалежності, виїхав з родиною на батьківщину і прибув до Варшави. Проте, після невдалих спроб отримати роботу у Варшавському університеті, у жовтні того ж року він починає працювати за контрактом лікарем-хірургом у лікарні Грудзіадз (м. Лодзь). У квітні 1925 року був призначений на посаду замісника міської лікарні у Лодзі і стає одним з провідних організаторів Соціального лікувального

фонду м. Лодзь. Він багато оперує, консультує хворих у клініках і лікарнях, займається викладацькою діяльністю. У 1938 році стає членом Місцевого організаційного комітету Університетського коледжу лікарів у м. Лодзь, діяльність якого була припинена з початком Другої світової війни [5-7].

9 листопада 1939 р. професора В. Томашевича було заарештовано разом із п'ятдесятьма іншими відомими мешканцями м. Лодзь як заручника, в межах так званої примусової дії проти місцевої інтелігенції, яку проводило місцеве гестапо. У концентраційному таборі він примушений був працювати в якості лікаря. Разом з іншими в'язнями табору був відправлений на завод Семюеля Аббе, але 16 січня 1940 року його було відпущено. Після звільнення, не очікуючи наступних репресій, він з родиною вирушає до Варшави, де працює під чужим ім'ям різноробочим у господарчій крамниці.

Під час Варшавського повстання професор В. Томашевич стає організатором медичної допомоги пораненим. Після придушення повстання у жовтні 1944 року знову потрапляє до концентраційного табору у Прушкуве, з якого був звільнений через старість [8-12].

Після Другої світової війни професор В. Томашевич є одним із засновників університету в Лодзі (11 червня 1945 р.) і стає деканом медичного факультету в університеті. З 27.07.1945 р.

В. Томашевич був призначений керівником III кафедри хірургічних хвороб, яку очолював до 1959 року. Активна робота на цій посаді разом із провідними професорами факультету дала свої позитивні наслідки і 24 жовтня 1949 року на базі зазначеного факультету в Лодзі було створено медичний університет. У 1954 році В.Ц. Томашевич отримав звання професора хірургії. Крім активної діяльності в університеті, ним був заснований Центр наукових досліджень захворювань периферичних судин у м. Гіндек Здруй [13-16].

Фахова і наукова діяльність В. Томашевича поєднувалась із активною громадською. Активіст Демократичної партії, він був депутатом останньої довоєнної сесії Ради м. Лодзь, а після війни протягом 10 років був членом Президії національної Ради м. Лодзь. Нагороджений орденом Прапора Праці першого класу і Золотим Хрестом за заслуги [18-19].

Помер професор В.Ц. Томашевич 4 червня 1965 року. Похований на Центральному міському цвинтарі м. Лодзь.

Після смерті професора було видано його автобіографічні спогади, які містили багато цікавої й актуальної інформації про організацію соціальної медичної допомоги у м. Лодзь та створення медичного університету в Катеринославі. На його честь на будівлі медичного університету встановлена пам'ятна дошка. Його ім'ям названа вулиця у м. Лодзь та маєток Реткіня [20].

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дніпропетровська державна медична академія. Історія. Сучасність. Особистості / під заг. ред. Г.В. Дзяка. – Харків: Кроссрулд, 2011. – 364с.
2. 85 років. Дніпропетровська державна медична академія / за ред. Г.В. Дзяка. – Дніпропетровськ: РВА “Дніпро-ВАЛ”, 2001. – 816с.
3. Професори: Бібліографічний довідник професорів ДДМА / упорядник О.В. Люлько. – Дніпропетровськ: Пороги, 2002. – 318с.
4. Шахбазян Е.С. П.И. Дьяконов / Е.С. Шахбазян. – Москва: ГИМед литературы 1951. – 178с.
5. Archiwum Akademii Medycznej w Łodzi, akta personalne [prof. W. Tomaszewicza] nr 717.
6. Łódź w Ilustracji (ilustrowany dodatek niedzielny do “Kuriera Łódzkiego”), 13 VII 1930, nr 29, s. 1 (w gronie uczestników międzynarodowego zjazdu komunikacji miejskiej, zwiedzających szpital Kasy Chorych w Łodzi im. I. Mościckiego)
7. Muzeum w Pabianicach, sygn. 314/28 (karykatura dr W. Tomaszewicza wykonana 14 I 1940 r. przez współwięźnia obozu przejściowego na Radogoszczu (w fabryce S. Abbego) – Czesława Molendę).
8. “Dziennik Łódzki” 11 III 1946, nr 70, s. 3 (obszerny życiorys + portret rysunkowy).
9. „Dziennik Łódzki”, 27 III 1946, nr 86, s. 6.
10. Kleszczelski Arno, Profesor Wincenty Tomaszewicz, sylwetka uczonego i społecznego działacza. [w:] "Polski Przegląd Chirurgiczny", 1959, nr 12, ss. 1281 - 1282.
11. Rapalski Stanisław, Byłem w piekle. Wspomnienia z Radogoszcza. Łódź 1960 (wyd. 1), s. 27-30; Łódź 1963 (wyd. 2), s. 27-30, 130, Łódź 1969 (wyd. 3), s. 34-37, 163.
12. Tomaszewicz Wincenty, Ze wspomnień lekarza. – Warszawa, 1965.
13. “Głos Robotniczy”, 5-6 VI 1965, nr 132, s. 2 (pośmiertny życiorys oraz nekrologi).
14. “Dziennik Łódzki”, wyd. A, 6-7 VI 1965, nr 134, s. 2 (pośmiertny życiorys oraz nekrologi).
15. “Dziennik Łódzki”, wyd. A, 8 VI 1965, nr 135, s. 2 (art. pt. Pogrzeb prof. dr W. Tomaszewicza)
16. Czerucki Władysław, Prof. dr Wincenty Tomaszewicz. [w:] Polski Przegląd Chirurgiczny", 1966, nr 5, ss. 161 - 163.

17. Fijałek Jan, Indulski Janusz, Do zagadnienia genezy wyższej uczelni lekarskiej w Łodzi. [w:]. // *Zdrowie Publiczne*. – 1969. – N 6. – SS. 520-521.

18. "Annales Academiae Medicine Lodzensis", Tom XIII, Supplement 6: Dwadzieścia pięć XXV lat Akademii Medycznej w Łodzi. – Łódź, 1970. – SS. 209, 215, 220, 415, 419, 453, 459.

19. Kasznicki Jerzy, Prof. Wincenty Tomaszewicz (1876-1965). [w:] "Archiwum Historii Medycyny". – Warszawa, 1974. – T. XXXVII, zes. 3.

20. "Annales Academiae Medicine Lodzensis", Szpital Kliniczny Nr 1 im. Norberta Barlickiego Akademii Medycznej w Łodzi, 1930 - 1980. – Łódź, 1980. – T. XXI, Supl. 20.

## REFERENCES

1. Dzyak GV. [Dnipropetrovsk State Medical Academy. History. Modernity. Personalities]. Kharkiv. Crossroad. 2011;364. Ukrainian.

2. Dzyak GV. [Dnipropetrovsk State Medical Academy is 85 years]. Dnipropetrovs'k. RVA "DniproVAL". 2001;816. Ukrainian.

3. Lyul'ko OV. [Professors: bibliographic guide of professors DSMA]. Dnipropetrovs'k. Porohy. 2002;318. Ukrainian.

4. Shachbazyan ES, Dyakonov PI [E.S. Shachbazyan]. Moskva. GIMed literatury. 1951;178. Russian.

5. [Archiwum Akademii Medycznej w Łodzi, akta personalne. prof. W. Tomaszewicza]. N 717. Polish.

6. Łódź w Ilustracji ilustrowany dodatek niedzielny do „Kuriera Łódzkiego” (w gronie uczestników międzynarodowego zjazdu komunikacji miejskiej, zwiedzających szpital Kasy Chorych w Łodzi im. I. Mościckiego)]. 1930;29:1. Polish.

7. [Museum Pabianice, sygn. 314/28] (karykatura dr W. Tomaszewicza wykonana 14 I 1940 r. przez współwięźnia obozu przejściowego na Radogoszczu (w fabryce S. Abbego). Czesława Molendę. Polish.

8. "Dziennik Łódzki" [(comprehensive CV + portrait drawing)]. 1946;70:3. Polish.

9. "Dziennik Łódzki". 1946;86:6. Polish.

10. [Kleszczelski Arno, Professor Vincent Tomaszewicz silhouette scholar and social activist]. "Polski Przegląd Chirurgiczny". 1959;12:1281-82. Polish.

11. Rapalski Stanisław, Byłem w piekle. [Memories of Radogoszcza]. Łódź (wyd. 1). 1960:27-30; Łódź (wyd. 2). 1963:27-30, 130, Łódź (wyd. 3). 1969: 34-37. Polish.

12. Tomaszewicz Wincenty. [From the memoirs of doctor]. Warszawa; 1965. Polish.

13. ["Voice of Workers" posthumous biography and obituary]. 1965;132:2. Polish.

14. "Dziennik Łódzki", wyd. A, 1965;134:2. Polish.

15. "Dziennik Łódzki", [wyd. A posthumous biography and obituaries (funeral of Prof. Dr. W. Tomaszewicz)]. 1965;135:2. Polish.

16. Czerucki Władysław, Prof. dr Wincenty Tomaszewicz. "Polski Przegląd Chirurgiczny". 1966;5:161-63. Polish.

17. Fijałek Jan, Indulski Janusz, [To the question of the origins of the university medical in Lodz]. "Zdrowie Publiczne". 1969;6:520-21. Polish.

18. "Annales Academiae Medicine Lodzensis", Tom XIII, Supplement 6: Dwadzieścia pięć. XXV lat Akademii Medycznej w Łodzi. Łódź. 1970;209, 215, 220, 415, 419, 453, 459. Polish.

19. Kasznicki Jerzy, Prof. Wincenty Tomaszewicz (1876-1965). "Archiwum Historii Medycyny", Warszawa, 1974;XXXVII(3). Polish.

20. "Annales Academiae Medicine Lodzensis" Szpital Kliniczny Nr 1 im. Norberta Barlickiego Akademii Medycznej w Łodzi, 1930-1980. Łódź. 1980;21(20):17-19. Polish.

Стаття надійшла до редакції  
24.03.2016

