



Scientific Medical Journal
Established in September 1999

Издаётся с сентября 1999 года.
Периодичность выхода – 1 раз в два месяца

2016, №5 (98)
(сентябрь-октябрь)

Editorial Board

Editor-in-Chief – **Yu.M. Kolesnik**
Deputy Editor-in-Chief – **V.A. Vizir**
Executive secretary – **V.V. Syvolap**
N.A. Voloshin, E.G. Knysh, Yu.Ya. Krut,
I.A. Mazur, S.N. Nedelskaya,
A.S. Nikonenko, A.I. Panasenko,
S.I. Kovalenko, V.A. Tumanskiy, V.I. Filimonov

Scientific Editorial Board

M.N. Alekhin (Moscow, Russia)
M.A. Andreychin (Ternopol, Ukraine)
O.Ya. Babak (Kharkov, Ukraine)
V.I. Bachurin (Zaporozhye, Ukraine)
L.N. Boyarskaya (Zaporozhye, Ukraine)
M.N. Dolzhenko (Kiev, Ukraine)
Yu.I. Feshchenko (Kiev, Ukraine)
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)
V.V. Gladyshev (Zaporozhye, Ukraine)
M.L. Golovakha (Zaporozhye, Ukraine)
N.G. Zavgorodnyaja (Zaporozhye, Ukraine)
V.N. Zaporozhan (Odessa, Ukraine)
Lucjusz Zaprutko (Poznan, Poland)
A.G. Kaplaushenko (Zaporozhye, Ukraine)
V.N. Klimenko (Zaporozhye, Ukraine)
V.N. Kovalenko (Kiev, Ukraine)
A.A. Kozelkin (Zaporozhye, Ukraine)
N.A. Korzh (Kharkov, Ukraine)
O.V. Korkushko (Kiev, Ukraine)
O.V. Kraydashenko (Zaporozhye, Ukraine)
G.A. Lezhenko (Zaporozhye, Ukraine)
V.N. Lisovoy (Kharkov, Ukraine)
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)
V.Z. Netyazhenko (Kiev, Ukraine)
Peter M. Nilsson (Malmo, Sweden)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
O.P. Pakholchuk (Zaporozhye, Ukraine)
T.A. Pertseva (Dnepropetrovsk, Ukraine)
A.S. Svintsytsky (Kiev, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporozhye, Ukraine)
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)
A.S. Shalmin (Zaporozhye, Ukraine)
A.V. Voznyj (Zaporozhye, Ukraine)
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)
A.V. Yagenskyj (Lutsk, Ukraine)
Mariusz Zimmer (Wroclaw, Poland)
Marek Ziętek (Wroclaw, Poland)

Submit papers are peer-reviewed

Journal of «Запорожский медицинский журнал»
<http://zmj.zsmu.edu.ua>
Mayakovsky Avenue, 26, Zaporizhzhia,
69035, UKRAINE
Tel./fax: +38 (061) 233-02-34
med.jur@zsmu.zp.ua

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор – проф. **Ю.М. КОЛЕСНИК**,
Зам. гл. редактора – проф. **В.А. ВИЗИР**
Ответственный секретарь – проф. **В.В. СЫВОЛАП**
проф. **Н.А. ВОЛОШИН**, проф. **Е.Г. КНЫШ**, проф. **Ю.Я. КРУТЬ**,
проф. **И.А. МАЗУР**, проф. **С.Н. НЕДЕЛЬСКАЯ**,
акад. НАМН, чл.-корр. НАН Украины, проф. **А.С. НИКОНЕНКО**,
проф. **А.И. ПАНАСЕНКО**, проф. **С.И. КОВАЛЕНКО**,
проф. **В.А. ТУМАНСКИЙ**, проф. **В.И. ФИЛИМОНОВ**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

проф. **М.Н. АЛЁХИН** (Москва, Россия),
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **М.А. АНДРЕЙЧИН** (Тернополь),
проф. **О.Я. БАБАК** (Харьков), проф. **В.И. БАЧУРИН** (Запорожье),
проф. **Л.Н. БОЯРСКАЯ** (Запорожье), проф. **Маргус ВИИГИМАА** (Таллинн, Эстония),
д-р мед. н. **А.В. ВОЗНЫЙ** (Запорожье), проф. **В.В. ГЛАДЫШЕВ** (Запорожье),
проф. **М.Л. ГОЛОВАХА** (Запорожье), проф. **М.Н. ДОЛЖЕНКО** (Киев),
проф. **Н.Г. ЗАВГОРОДНЯЯ** (Запорожье),
акад. НАМН Украины, проф. **В.Н. ЗАПОРОЖАН** (Одесса),
проф. **Луциуш ЗАПРУТКО** (Познань, Польша), проф. **Марек ЗЕНТЕК** (Вроцлав, Польша),
д-р фарм. н. **А.Г. КАПЛАУШЕНКО** (Запорожье),
проф. **В.Н. КЛИМЕНКО** (Запорожье),
акад. НАМН Украины, проф. **В.Н. КОВАЛЕНКО** (Киев),
проф. **А.А. КОЗЕЛКИН** (Запорожье), проф. **Н.А. КОРЖ** (Харьков),
чл.-корр. НАН, акад. НАМН Украины **О.В. КОРКУШКО** (Киев),
проф. **О.В. КРАЙДАШЕНКО** (Запорожье), проф. **Г.А. ЛЕЖЕНКО** (Запорожье),
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **В.Н. ЛИСОВОЙ** (Харьков),
проф. **Кшиштоф НАРКЕВИЧ** (Гданск, Польша),
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **В.З. НЕТЯЖЕНКО** (Киев),
проф. **Петер НИЛЬССОН** (Мальме, Швеция),
проф. **Дженнаро ПАГАНО** (Неаполь, Италия), доц. **О.П. ПАХОЛЬЧУК** (Запорожье),
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **Т.А. ПЕРЦЕВА** (Днепропетровск),
проф. **А.С. СВИНЦИЦКИЙ** (Киев), проф. **В.Д. СЫВОЛАП** (Запорожье),
акад. НАМН Украины, проф. **Ю.И. ФЕЩЕНКО** (Киев),
проф. **Генриетта ФАРКАШ** (Будапешт, Венгрия),
проф. **Свапандип Сингх Чимни**, (Амритсар, Индия),
проф. **Мариуш ЦИММЕР** (Вроцлав, Польша),
проф. **А.С. ШАЛЬМИН** (Запорожье), проф. **А.В. ЯГЕНСКИЙ** (Луцк)

РЕДАКЦИЯ:

Начальник редакционно-издательского отдела **В.Н. Миклашевский**
Литературный редактор **И.И. Гаркавцева** Технический редактор **Ю.В. Полупан**

Свидетельство о регистрации **КВ №20603-10403ПР от 27.02.2014 г.** Подписной индекс – **90253**

АТТЕСТОВАН как научное профессиональное издание Украины,

в котором могут публиковаться результаты диссертационных работ на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук в области медицинских (приказ Министерства образования и науки Украины № 1081 от 29.09.2014 г.) и фармацевтических наук (приказ Министерства образования и науки Украины № 1279 от 06.11.2014 г.).

Адрес редакции и издателя: Украина, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, ЗГМУ,

тел./факс: (061) 233-02-34, e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua

Веб-сайт журнала: <http://zmj.zsmu.edu.ua>

Статьи рецензируются по процедуре Double-blind.

Лицензия Creative Commons

Редакция может публиковать материалы, не разделяя мнение автора.

Рекомендован к печати Учёным советом ЗГМУ, протокол № 4 от 25.10.2016 г.

Подписан в печать 28.10.2016 г.

Формат 60x84/8.

Бумага мелованная, бескислотная

Усл. печат. л. 6.

Тираж 200 экз. Зак. № 10/16

Отпечатано в типографии ООО «Х-ПРЕСС»

69068, г. Запорожье, ул. Круговая, д. 165/18

тел. (061) 220-42-29

Свидетельство о госрегистрации

АОО №198468 от 01.07.1999 г.

© Запорожский государственный медицинский университет, 2016

Оригинальные исследования

Original research

- Сиволоп В. В., Жеманюк С. П.**
Хворі на гіпертонічну хворобу, які досягли цільового артеріального тиску, та нормотензивні пацієнти. Чи є відмінності показників добового моніторингування?
- Візір В. А., Деміденко О. В., Школовий В. В.**
Взаємозв'язок між порушеннями серцевого ритму, сироватковим рівнем уротензину II та ангіотензину II в пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії, що асоційована з каротидним атеросклерозом, у динаміці лікування кандесартаном і лерканідипіном
- Сиволоп В. Д., Земляний Я. В.**
Прогностичне значення рівнів GDF 15 і NT-proBNP та ехокардіографічних показників у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, що перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії, за даними трирічного спостереження
- Лашкул Д. А.**
Влияние фармакотерапии на долгосрочный прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохранённой фракцией выброса левого желудочка и почечной дисфункцией
- Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є.**
Особливості взаємозв'язків адипонектину та резистину з компонентами метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки
- Візір В. А., Макуріна Г. І.**
Клінічна ефективність і дермопротекція 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату при псоріазі: погляд із позицій антиоксидації
- Резніченко Н. Ю.**
Псоріаз, хронічна екзема та атопічний дерматит у чоловіків: функціонування симпатoadреналової та вагоінсулярної систем
- Вільданов С. Р., Никоненко А. О., Русанов І. В., Никоненко О. С.**
Сечовідний стент при трансплантації нирки: бути чи не бути?
- Анікін І. А.**
Безопасность и эффективность применения центральных венозных катетеров в отделении интенсивной терапии новорождённых
- Милиця К. Н., Маслов А. И.**
Абдоминальное ожирение как фактор риска развития колоректальных аденом
- Ченец А. В.**
Сравнительная иммуногистохимическая характеристика экспрессии прогностических маркеров в неметастатической и метастатической инвазивной эндометриоидной аденокарциноме тела матки
- Меликова Т. А.**
Функциональное состояние фетоплацентарной системы у беременных с аутоиммунной патологией щитовидной железы
- Ламазян Г. Р., Ситник І. М., Натрус Л. В., Брюзгіна Т. С., Черновол П. А., Рижко І. М.**
Дослідження механізмів антиоксидантного захисту плодів Citrullus Colocynthis та N-ацетилцистеїну на моделі цукрового діабету в щурів
- 4 Syvolap V. V., Zhemanyuk S. P.**
Essential hypertensive controlled and normotensive patients. If there are differences?
- 10 Vizir V. A., Demidenko O. V., Shkolovi V. V.**
Relationship between cardiac rhythm disorders, serum urotensin II and angiotensin II levels in patients with stage II hypertension and carotid atherosclerosis in dynamics of treatment with candesartan and lercanidipine
- 15 Syvolap V. D., Zemlyaniy Ya. V.**
Prognostic value of GDF levels 15 and NT-proBNP and echocardiographic parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction, after myocardial infarction on the background of hypertension according to the three-year observation
- 20 Lashkul D. A.**
Impact of drug therapy on long-term prognosis in patients with ischemic chronic heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction
- 25 Mykhailovska N. S., Miniailenko L. Ye.**
The peculiarities of adiponectin and resistin interrelationships with the components of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease and concomitant nonalcoholic fatty liver disease
- 31 Visir V. A., Makurina G. I.**
Clinical efficiency and dermoprotection of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate drug in case of psoriasis: from the antioxidation point of view
- 39 Reznichenko N. Yu.**
Psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis in males: functioning of sympathoadrenal and vagoinular systems
- 43 Vildanov S. R., Nykonenko A. O., Rusanov I. V., Nykonenko O. S.**
Ureteric stent in renal transplantation: to be or not to be?
- 47 Anikin I. A.**
Safety and effectiveness of central venous catheters usage in newborns intensive care unit
- 53 Mylytsya K. N., Maslov O. I.**
Abdominal obesity as the colorectal adenomas risk factor
- 58 Chepets A. V.**
Comparison of immunohistochemical characteristics of prognostic markers expression in non-metastatic and metastatic invasive endometrioid endometrial carcinoma
- 64 Melikova T. A.**
The functional condition of fetoplacental system in pregnant women with thyroid gland autoimmune pathology
- 69 Lamazian G. R., Sytnyk I. M., Natrus L. V., Bruzgina T. S., Chernovol P. A., Rzhko I. M.**
Investigation of antioxidant defense mechanisms of Citrullus Colocynthis fruits and N-acetylcysteine in the diabetes mellitus model on rats

Федотченко А. В., Волошин М. А.
Застосування лектинової гістохімії для вивчення формування та реактивності перехідної частини капсули суглоба

Практикующому врачу

Кебало Д. І., Єрмолова В. І., Мирошнікова Н. П., Пащенко С. М., Званцева О. Д., Волошина Н. Н., Лаштабега Д. Є.
Ефективність застосування фотодинамічної терапії з фотосенсибілізатором при захворюванні на базально-клітинний рак шкіри голови

Вопросы фармации

Смирнов А. С., Смирнов С. Н., Мирзєбасов М. А.
Изменения состояния секреторных гранул поверхностных эпителиоцитов слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс при действии эпихлоргидрина

Аксьонова-Селюк І. І., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Пругло Є. С.
Дослідження впливу 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-*R*-аміно-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів на тривалість тіопентал-натрієвого наркозу в лабораторних шурів

Мазур І. А., Кучеренко Л. І., Бідненко О. С., Портня О. О.
Підбір розпушувачів при створенні таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції

Данільченко Д. М., Парченко В. В.
Гостра токсичність алкілпохідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Fedotchenko A. V., Voloshyn M. A.
Application of lectin histochemistry to study the formation and reactivity of the marginal transitional zone of the joint capsule

For the physician practice

78 **Kebalo D. I., Yermolova V. I., Miroshnykova N. P., Pashchenko S. M., Zvantseva O. D., Voloshyna N. N., Lashtabega D. Ye.**
Effectiveness of the photodynamic therapy with photosensitizer for treatment of basal cell skin cancer located on the head

Problems of pharmacy

89 **Smirnov A. S., Smirnov S. N., Mirzibasov M. A.**
Changes the state of secretory granules of the superficial epitheliocytes of the pyloric mucous membrane in the stomach of rats under the action of epichlorohydrin

93 **Aksyonova-Seliuk I. I., Panasenko O. I., Knysh Ye. H., Pruglo Ye. S.**
The study of the effect of 5-(4-(tret-butyl)phenyl)-4-*R*-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thiols on the duration of thiopental-sodium narcosis for laboratory rats

97 **Mazur I. A., Kucherenko L. I., Bidnenko O. S., Portnaya Ye. A.**
Selection of disintegrants for wet granulation method of "Angiolin" tablets

101 **Danilchenko D. M., Parchenko V. V.**
Acute toxicity of 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives

«Запорожский медицинский журнал» в «Web of Science»!

Впервые со времени обретения независимости Украиной научное медицинское издание включено в самую престижную международную наукометрическую базу данных. Это свидетельствует о высоком профессиональном уровне журнала, ответственности редакторов и рецензентов, качестве статей, принятых к публикации.



WEB OF SCIENCE®

«Web of Science»: <http://ip-science.thomsonreuters.com/cgi-bin/jrnlst/jlresults.cgi?PC=MASTER&ISSN=2306-4145>

Оценка независимых экспертов «Web of Science» является авторитетной рекомендацией для международных научных кругов и образовательного сообщества: «Запорожский медицинский журнал» появился в библиотеках ведущих университетов мира, в том числе и самых престижных – Йельского и Кембриджского.

Библиотека Йельского университета: http://wa4py6yj8t.search.serialssolutions.com/ejp/?libHash=WA4PY6YJ8T#/search/h/?searchControl=title&searchType=title_code&criteria=JC_024355569&titleType=JOURNALS&language=en-US

Библиотека Кембриджского университета: http://suncat.ac.uk/serials/SC00909005209/UkCU%206177011?index=fk_col_keywords_title&max=10&offset=0&operator=NONE&order=desc&origin=basic&position=1&serialType=0&sort=score&type=1

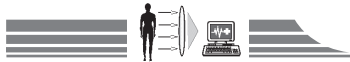
Библиотека университета Глазго: <http://m.lib.gla.ac.uk/record=b3154624~S6>

Библиотека RED UNIVERSIA (объединяет университеты Латинской Америки): http://biblioteca.universia.net/html_bura/ficha/params/title/zaporo%C5%BEskij-medicinskij-%C5%BEurnal/id/65475314.html

Программа Hinari: https://extranet.who.int/hinari/ru/journalList_print.php?n=25&p=223

К сведению авторов. Новый порядок присуждения учёных званий и научных степеней, вступивший в силу с 1 января 2016 г., требует от соискателей публикации в изданиях, включённых в международные наукометрические базы, в частности, «Web of Science». «Запорожский медицинский журнал» полностью соответствует требованиям МОИ в отношении таких изданий.

Поздравляем редколлегию, редакционный совет, рецензентов, редакционно-издательский отдел и авторов с выдающимся достижением: научный журнал Запорожского государственного медицинского университета продемонстрировал высокий профессиональный уровень.



В. В. Сиволап, С. П. Жеманюк

Хворі на гіпертонічну хворобу, які досягли цільового артеріального тиску, та нормотензивні пацієнти. Чи є відмінності показників добового моніторування?

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, артеріальний тиск, добовий моніторинг артеріального тиску, кровеносних судин жорсткість.

Добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) рекомендується міжнародною науковою спільнотою для діагностики гіпертонічної хвороби (ГХ), хоча низка показників і методичні аспекти остаточно не регламентовані. Залишається дискусійним питання референтних значень показників для різних когорт пацієнтів.

Мета роботи – визначення відмінностей профілю артеріального тиску (АТ), котрий вважали таким, що досяг цільових показників, у хворих на ГХ і в нормотензивної групи осіб зів'язаного віку з відсутньою АГ.

Матеріали та методи. До першої групи включили 50 хворих (60 % осіб жіночої статі), які приймали антигіпертензивні препарати першої лінії та в яких за даними «офісного» вимірювання та ДМАТ виявили контрольований рівень АТ. До другої групи – 21 особа (67 % жіночої статі) зів'язаного віку, у них не виявили АГ в анамнезі та на момент включення в дослідження.

Результати. У хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ, і зів'язаної групи осіб виявили статистичну розбіжність за показниками систолічного АТ (САТ) для індексу часу (ІЧ) за денним проміжком часу (20 (8–31) % проти 8 (4–18) %; $p=0,040$); для індексу площі (ІП) гіпертензії (24 (11–41) мм²/год проти 8 (2–23) мм²/год; $p=0,021$); для нормалізованого індексу площі (ІПН) гіпертензії (1,4 (0,6–2,4) ум. од. проти 0,4 (0,1–1,2) ум. од.; $p=0,018$) та за показником ранішнього підйому (ВП) АТ (45±14 мм рт. ст. проти 37±14 мм рт. ст.; $p=0,028$) відповідно. Інші показники не виявили статистичної розбіжності.

Висновки. Хворі на ГХ, які систематично застосовують антигіпертензивні препарати першої лінії та досягають цільового рівня АТ, мають здебільшого зів'язані показники ДМАТ із показниками осіб нормотензивної групи. Однак залишаються збільшеними ряд індексів гіпертензії САТ, такі як ІЧ за денний проміжок часу – на 49,6 %; ІП за денний проміжок часу – на 86,9 %; ІПН за денний проміжок часу – на 93,3 % та показник ВП – на 23,3 % порівняно з аналогічними показниками нормотензивної групи. Нові індекси ДМАТ, скажімо, індекс жорсткості судинної стінки, не показали статистичної розбіжності у групах, що досліджували.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 4–9

Пациенты с гипертонической болезнью, достигшие целевого уровня артериального давления, и нормотензивные пациенты. Есть ли отличия по данным суточного мониторирования?

В. В. Сиволап, С. П. Жеманюк

Суточное мониторирование артериального давления (СМАТ) рекомендуется международным обществом для диагностики гипертонической болезни (ГБ), однако имеется ряд методологических аспектов, которые до настоящего момента остаются дискуссионными. В частности не регламентированы показатели СМАД для разных категорий пациентов.

Цель работы – определение особенностей показателей СМАД у лиц с ГБ, достигших целевых показателей артериального давления (АД), и у группы лиц, в анамнезе у которых нет данных в пользу ГБ.

Материалы и методы. В первую группу вошло 50 пациентов (60 % лиц женского пола), принимающих антигипертензивные препараты первой линии, которые по данным «офисного» измерения и СМАД достигли целевого уровня АД. Во вторую группу – 21 пациент (67 % женского пола) сопоставимого возраста, у которого не выявили АГ в анамнезе и на момент включения в обследование.

Результаты. В группах (лица с ГБ и нормотензивные лица) получены статистически значимые различия показателей индекса времени (ИВ) для дневного САД (20 (8–31) % против 8 (4–18) %; $p=0,040$); индекса площади (ИП) (24 (11–41) мм²/час против 8 (2–23) мм²/час; $p=0,021$); нормализованного индекса площади (ИПН) дневного САД (1,4 (0,6–2,4) усл. ед. против 0,4 (0,1–1,2) усл. ед.; $p=0,018$); показателя утреннего подъёма (УП) АД (45±14 мм рт. ст. против 37±14 мм рт. ст.; $p=0,028$).

Выводы. Пациенты с ГБ, систематически принимающие антигипертензивную терапию первой линии и достигающие целевого уровня АД, имеют сопоставимые показатели СМАД с показателями нормотензивных лиц. Однако ряд показателей индексов гипертонии САД за дневной период времени достоверно превышают аналогичные показатели у лиц с ГБ по сравнению с нормотензивными лицами: ИВ – на 49,6 %; ИП – на 86,9 %; ИПН – на 93,3 % и по показателю УП – на 23,3 %. Рассчитанные новые индексы СМАД такие, как, например, индекс сосудистой жёсткости сосудистой стенки, не продемонстрировали статистических различий в исследуемых группах.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, артериальное давление, кровеносных сосудов жёсткость.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 4–9

Essential hypertensive controlled and normotensive patients. If there are differences?

V. V. Syvolap, S. P. Zhemanyuk

Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is a modern method of blood pressure (BP) investigation recommended by international scientific associations for diagnostics of essential hypertension (EH). However, there are some methodological aspects which are not regulated. Particularly, ABPM parameters have not yet established for those patients in different age groups and pathologies.

The aim of the study was to determine peculiarities of ABPM parameters in treated controlled hypertensive and normotensive patients.

Materials and methods. 71 patients were included into the study and divided into two groups according to the level of 24-h systolic BP (SBP) and 24-h diastolic BP (DBP). There were 50 controlled patients with EH in the first group and 21 normotensive individuals without EH in the second group.



Results. In EH patients and normotensive individuals we had statistician difference of such parameters, like the hypertension time index (TI) of day SBP parameters (20 (8–31) % vs. 8 (4–18) %; $p=0.040$); of the square index (SI) of hypertension (24 (11–41) mm^2/h vs. 8 (2–23) mm^2/h ; $p=0.021$); of the square index normalized (SIN) of hypertension (1.4 (0.6–2.4) U vs. 0.4 (0.1–1.2) U; $p=0.018$), and the morning surge of SBP (45±14 mm Hg vs. 37±14 mm Hg; $p=0.028$, respectively). There is no different in other ABPM parameters.

Conclusion. The present data shows that treated controlled hypertensive patients and individuals without EH have statistician difference only in daily SBP of hypertensive indexes (TI, SI, SIN) and the morning surge of SBP. The other ABPM parameters, included new one, such as the arterial stiffness index, did not represent statistical difference between groups.

Key words: Essential Hypertension, Arterial Pressure, Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Vascular Stiffness.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 4–9

Гіпертонічна хвороба (ГХ) перебуває у центрі уваги лікарів і науковців у зв'язку з широкою поширеністю в українській популяції. Станом на 2015 рік ця патологія посідає перше місце у структурі поширеності хвороб системи кровообігу та становить майже 56 % і зумовлює високу смертність від хвороб серцево-судинної системи [1].

Згідно з концепцією Європейського товариства кардіологів, діагностичним критерієм артеріальної гіпертензії (АГ) за даними добового моніторингу АТ (ДМАТ) є визначення артеріального тиску (АТ), що становить понад 130/80 мм рт. ст.

Незважаючи на те, що ДМАТ вважається сучасним методом діагностики ГХ і рекомендується міжнародною науковою спільнотою [11], низка показників і методичні аспекти щодо встановлення, проведення та інтерпретації результатів цього методу остаточно не регламентовані. Крім того, залишається дискусійним питання референтних значень для різних когорт пацієнтів.

Мета роботи

Визначення відмінностей профілю АТ у хворих на ГХ, рівень АТ яких вважали таким, що досяг цільових показників, і в нормотензивної групи осіб зіставного віку з відсутністю АГ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 71 пацієнта (середній вік – 62±9 років; 62 % осіб жіночої статі), які перебували на лікуванні в КУ «Міська клінічна лікарня № 6» м. Запоріжжя, що є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими Запорізького державного медичного університету (зав. кафедри – д-р мед. наук, професор В. В. Сиволап). Діагноз ГХ верифікували відповідно до національних стандартів діагностики та лікування АГ [3]. Сформували дві клінічні групи. До першої ввійшло 50 хворих (60 % осіб жіночої статі), які приймали антигіпертензивні препарати першої лінії та у яких за даними «офісного» вимірювання та ДМАТ виявили контрольований рівень АТ. До другої групи включили 21 пацієнта (67 % осіб жіночої статі) зіставного віку, у яких не виявлено АГ в анамнезі та на момент включення в дослідження.

Після роз'яснення основних етапів клінічного дослідження та підписання інформованої згоди проведено ДМАТ із використанням апаратно-програмного портативного комплексу з цифровим записом моніторингу АТ та електрокардіограми («Кардіотехніка-04», «Инкарт», Санкт-Петербург, Російська Федерація). У роботі дотримувались методичних вимог щодо проведення ДМАТ [4,6,7].

Методичні засади встановлення апарата передбачали адекватний підбір манжетки, програмування роботи апарата у режимі 15–20 хвилин удень (7.00–22.59) та 30 хвилин вночі

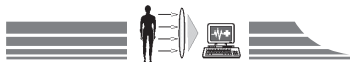
(23.00–6.59); загальний час реєстрації становив 24–26 годин. Аналіз результатів ДМАТ здійснювався за осцилометричним записом АТ. Денним проміжком часу вважали фіксований період із 6 год 01 хв до 00 год 00 хв, нічний – з 00 год 01 хв до 6 год 00 хв. Валідним вважався запис профілю АТ, що включав щонайменше 20 показників на денному етапі моніторингу та 7 показників – на нічному етапі; проміжок між записами не перевищував двох годин.

Досліджувались такі показники ДМАТ із належною доказовою клінічною базою [2]: першого класу – усереднений показник систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ), пульсового АТ (ПАТ), що розраховувались за добу, за денний і нічний проміжки часу; другого класу – індекси навантаження гіпертензією для САТ і ДАТ – в абсолютному, часовому, площинному відношенні (абсолютні й нормалізовані показники) на добовому, денному та нічному проміжках часу; третього класу – вранішньої динаміки АТ (абсолютні показники та швидкість підйому) та добовий індекс САТ і ДАТ. Крім відзначених вище показників розраховано за допомогою регресійного аналізу відносно нові: індекс жорсткості судинної стінки (в англійських джерелах – *AASI*) як одиниця мінус показник нахилу відношення значень ДАТ і САТ; симетричний індекс жорсткості судинної стінки (в англійських джерелах – *sym AASI*) за добу, показник нахилу САТ на ДАТ; симетричний показник нахилу САТ на ДАТ [10].

Критерієм виключення з дослідження вважали фібриляцію трипотіння передсердь на момент обстеження, онкологічні захворювання, симптоматичну АГ.

У цій роботі здійснювалась перевірка альтернативної гіпотези про те, що показники ДМАТ відрізняються у групах пацієнтів, які досягли цільових показників АТ, та осіб, які не мають ГХ.

Статистичне опрацювання матеріалів здійснили за допомогою пакета програм «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США). Гіпотезу про нормальність розподілу кількісних показників аналізували з використанням Shapiro-Wilk test. Кількісні ознаки представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення чи медіани та міжквартильного розмаху, враховуючи характер розподілу показників. Категоріальні дані представлені у вигляді процентів. Вірогідність відмінностей між незалежними групами кількісних показників оцінювали за допомогою Student's t-test та Mann-Whitney U-test, враховуючи характер розподілу показників. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію Pearson's χ^2 test із поправкою Yates. Наведений двобічний показник тесту для значення статистичної значущості. Критичний рівень статистичної значущості під час перевірки статистичних гіпотез вважали таким, що становив $p<0,05$.

**Результати та їх обговорення**

Передусім відзначимо, що групи пацієнтів не різнилися за віком, статтю, показниками ДМАТ першого класу (добового профілю систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) упродовж усіх часових проміжків, що вивчалися). Отримали зіставні показники усереднених показників САТ і ДАТ (табл. 1). Одночасно визначається аналогічна закономірність щодо усередненого ПАТ за добу (51 ± 5 мм рт. ст. проти 49 ± 5 мм рт. ст.; $p=0,110$).

Показники ДМАТ другого класу, а саме: індекси навантаження гіпертензією за часом (ІЧ) і площиною (ІП) окремо для САТ та ДАТ наведені в таблиці 1.

Як відзначається в таблиці 1, не отримано вірогідної різниці між індексом навантаження гіпертензією за показником підвищення САТ за добу (21 (11–30) % проти 17 (5–29) %; $p=0,648$), за день (19 (10–28) % проти 10 (6–19) %; $p=0,111$), за ніч (20 (5–40) % проти 12 (6–27) %; $p=0,420$) у хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ і зіставної групи осіб. Аналогічна статистична закономірність прослідковується за показником підвищення добового ДАТ (13 (4–23) % проти 12 (6–27) мм рт. ст.; $p=0,837$), за день (8 (4–17) мм рт. ст. проти 7 (3–12) мм рт. ст.; $p=0,528$), за ніч (20 (0–42) % проти 18 (8–50) %; $p=0,866$) для гіпертензивної та нормотензивної групи осіб відповідно.

Аналіз ІЧ гіпертензії виявив переважання показника САТ майже на 50 %, за денний проміжок часу у хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ над аналогічним показником у зіставній групі осіб (20 (8–31) % проти 8 (4–18) %; $p=0,040$). Однак не виявлено вірогідної статистичної різниці за іншими параметрами ІЧ гіпертензії у хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ та осіб зіставної групи, а саме: для добового САТ (22 (8–31) % проти 16 (4–29) %; $p=0,364$), нічного САТ (16 (5–40) % проти 22 (2–64) %; $p=0,586$), добового ДАТ (11 (3–23) % проти 8 (4–25) %; $p=0,965$), денного ДАТ (11 (3–23) % проти 4 (1–11) %; $p=0,412$), нічного ДАТ (17 (0–43) % проти 17 (5–52) %; $p=0,666$).

Аналогічна закономірність виявлена під час аналізу навантаження гіпертензією за показником ІП. Тільки за денним показником САТ групи хворих на ГХ, які досягли

цільового рівня АТ, відрізнялись від зіставної групи осіб (24 (11–41) мм²/год проти 8 (2–23) мм²/год; $p=0,021$). Індекси площі гіпертензії добового САТ (37 (14–58) мм²/год проти 20 (3–69) мм²/год; $p=0,604$), нічного САТ (3 (0–29) мм²/год проти 5 (0–14) мм²/год; $p=0,703$), добового ДАТ (6 (2–37) мм²/год проти 14 (2–37) мм²/год; $p=0,685$), денного (2 (0–11) мм²/год проти 5 (2–21) мм²/год; $p=0,236$), нічного (3 (0–16) мм²/год проти 3 (0–14) мм²/год; $p=0,657$) вірогідно не розрізнялись у групах хворих на ГХ, які досягли цільового АТ та зіставної групи осіб.

За нормалізованим індексом площі (ІПН), що розраховується як відношення індексу площі до часу дослідження, групи хворих на ГХ, які досягли цільового АТ, та особи зіставної групи мали вірогідну різницю лише за показником денного САТ (1,4 (0,6–2,4) ум. од. проти 0,4 (0,1–1,2) ум. од.; $p=0,018$). За показником ІПН добового САТ (1,5 (0,6–2,5) ум. од. проти 0,8 (0,1–3,2) ум. од.; $p=0,586$), нічного САТ (0,9 (0–2,6) ум. од. проти 0,6 (0–5,4) ум. од.; $p=0,798$); добового ДАТ (0,8 (0,1–1,7) ум. од. проти 0,5 (0,1–1,5) ум. од.; $p=0,648$), денного ДАТ (0,4 (0,1–1,2) ум. од. проти 0,1 (0–0,9) ум. од.; $p=0,307$), нічного ДАТ (0,6 (0–2,5) ум. од. проти 0,6 (0–2,9) ум. од.; $p=0,866$) групи хворих на ГХ, які досягли цільового АТ, та вставної групи осіб статистично не розрізнялись.

Показник ранкової динаміки, зокрема вранішнього підйому (ВП) за САТ у хворих на ГХ, які досягли цільового АТ, вірогідно перевищував аналогічний показник у зіставної групи на 23 % (45 ± 14 мм рт. ст. проти 37 ± 14 мм рт. ст.; $p=0,028$). Проте за показником швидкості ранкового підйому (ШРП) САТ групи вірогідно не розрізнялись (13 (8–24) мм рт. ст./год проти 11 (8–18) мм рт. ст./год; $p=0,318$). Групи також не розрізнялись за показником ВП ДАТ (35 ± 17 мм рт. ст. проти 31 ± 16 мм рт. ст.; $p=0,361$) та показником ШРП ДАТ (14 (9–27) мм рт. ст. проти 12 (7–15) мм рт. ст.; $p=0,120$).

Аналіз циркадних ритмів показав, що за індексами нічного зниження групи гіпертензивних і нормотензивних пацієнтів вірогідно не розрізнялись як за профілем САТ (10 (7–15) % проти 8 (4–12) %; $p=0,161$), так і за профілем ДАТ

Таблиця 1

Різниця в показниках ДМАТ між групами

Клас показника ДМАТ [2]	ДМАТ параметри	Група ГХ (n=50)	Нормотензивна група (n=21)	p значення
I	САТ ₂₄ , мм рт. ст.	120±8	120±7	0,656 (НД)
	ДАТ ₂₄ , мм рт. ст.	68±7	123±7	0,413 (НД)
	САТ _д , мм рт. ст.	123±7	121±7	0,226 (НД)
	ДАТ _д , мм рт. ст.	71±8	71±5	0,965 (НД)
	САТ _н , мм рт. ст.	111±11	115±12	0,166 (НД)
	ДАТ _н , мм рт. ст.	61,47±8,91	61,47±8,91	0,083 (НД)
II	ІЧ САТ _д , %	45 (31–55)	9 (4–18)	0,041
	ІП САТ _д , мм ² ч	24 (11–41)	8 (2–23)	0,022
	ІПН САТ _д	1,4 (0,6–2,4)	0,4 (0,1–1,2)	0,019
III	ВП САТ, мм рт. ст.	45±14	37 ±14	0,028

Примітка: НД – невірогідно.



(13 (8–19) % проти 8 (4–14) %; $p=0,123$). Поділ хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ та осіб зіставної групи на *dipper*, *non-dipper*, *over-dipper* за САТ та ДАТ представлені в таблиці 2. Вірогідної різниці у відсотковому поділі пацієнтів обох груп за типом зниження АТ у нічні години не спостерігали. Під час аналізу циркадного ритму САТ отримано невірогідну різницю показників усіх паєтернів, при цьому лише 42 % в кожній із дослідних груп мали нормальний профіль, що передбачав *dipper* зниження за профілем САТ. При детальному огляді незадовільні профілі за САТ включали вагому частку *non-dipper*, що становила понад 50 % у кожній групі та незначну частку *over-dipper* (менше ніж 5 %), які виявлені в кожній із груп. Профіль *night-peaker* за САТ не отримано в жодній із груп.

Аналіз амбулаторного індексу жорсткості артеріальної стінки (ААСІ) також не виявив вірогідної різниці показників ДМАТ у дослідних груп. Показники ААСІ, що розраховані за добу ($0,42 \pm 0,14$ ум. од. проти $0,42 \pm 0,16$ ум. од., $p=0,987$), за день ($0,45 \pm 0,16$ ум. од. проти $0,50 \pm 0,19$ ум. од., $p=0,266$), за ніч ($0,37$ ($0,23-0,55$) ум. од. проти $0,49$ ($0,31-0,60$) ум. од., $p=0,340$), а також симетричний індекс жорсткості судин ($0,23$ ($0,12-0,32$) ум. од. проти $0,27$ ($0,14-0,32$) ум. од., $p=0,913$), та симетричний індекс нахилу ($1,3$ ($1,14-1,47$) ум. од. проти $1,37$ ($0,17-1,48$) ум. од., $p=0,913$) зіставні у хворих на ГХ, які досягли цільового АТ, та в осіб зіставної групи.

Дані, що отримали, свідчать про відсутність відмінностей переважної більшості показників ДМАТ у хворих на ГХ, які на тлі антигіпертензивної терапії (АГТ) досягли цільового АТ, та в нормотензивних пацієнтів. Це передусім пояснюється добрим контролем за показниками АТ упродовж доби у хворих на ГХ, які систематично приймають антигіпертензивні препарати першої лінії.

На відміну від отриманих нами результатів, група дослідників [10] під час порівняння показників ДМАТ у нормотензивних пацієнтів і хворих на ГХ, які лікувалися, зафіксувала вірогідне переважання більшості показників ДМАТ в останніх. Автори висловили думку, що такий результат пов'язаний із поганим контролем АТ унаслідок недостатньої антигіпертензивної терапії, та рекомендували більш інтенсивне антигіпертензивне лікування цієї категорії хворих.

Водночас інша група дослідників [5] не отримала різниці показників ДМАТ у нічний період, що спостерігається й у нашому дослідженні. Така закономірність стосується як усереднених показників САТ, ДАТ, пульсового тиску (ПТ), так і індексованих параметрів ДМАТ. Циркадний індекс (*circadian variability*) у хворих на добре контрольовану гіпертензію не відрізнявся від аналогічного показника у нормотензивних пацієнтів. Крім того, в нашому дослідженні хворі на добре контрольовану АГ усе ж таки мали статистичну відмінність, що проявлялось збільшенням показників індексу часу гіпертензії, індексу площі гіпертензії та нормалізованого індексу площі гіпертензії САТ за денний проміжок часу, на противагу нормотензивним пацієнтам.

Переважання значень індексів САТ у хворих на контрольовану АГ над аналогічними показниками у нормотензивних осіб, на нашу думку, зумовлено особливостями регуляції тиску. Систолічний АТ насамперед залежить від серцевого викиду та пружно-еластичних властивостей аорти й магістральних судин еластичного типу, натомість ДАТ – від загального периферичного судинного опору. Під впливом антигіпертензивної терапії більш значним змінам підлягають серцевий викид і загальний периферичний опір, але пружно-еластичні властивості магістральних судин практично не змінюються, принаймні за короткий проміжок часу. Тому у хворих на ГХ навіть під час досягнення цільового АТ, за даними ДМАТ, показники САТ залишаються вищими, ніж у нормотензивних пацієнтів.

У фаховій науковій літературі ретельно обговорюється питання, який саме з показників ДМАТ може розглядатися як мішень для контролю ефективності антигіпертензивної терапії (АГТ) крім запропонованих усереднених показників. У дослідженні IDACO порівняли прогностичне значення добових індексів і рівня АТ у різні періоди доби [8]. Так, фатальні події частіше виникали у хворих із вищими показниками нічного профілю АТ порівняно з показниками, що розраховували за денний часовий проміжок чи зі зниженим добовим індексом. Але комбінована кінцева точка (фатальні та нефатальні) однаково корелювала як з нічним, так і денним АТ. Слід зауважити: оцінити циркадний статус пацієнта неможливо на тлі АГТ, натомість важливіше значення мають рівні денного та нічного АТ.

Таблиця 2

Поділ хворих на ГХ за циркадним ритмом за САТ і ДАТ

АТ	Циркадний індекс	Хворі на ГХ, які досягли цільового АТ (n=50)	Нормотензивна група (n=21)	p значення
САТ	Dipper, n (%)	21 (42)	9 (43)	0,938 (НД)
	Non-dipper, n (%)	27 (54)	11 (52)	0,878 (НД)
	Over-dipper, n (%)	2 (4)	1 (5)	0,856 (НД)
	Night-peaker, n (%)	0	0	–
ДАТ	Dipper, n (%)	25 (50)	8 (38)	0,358 (НД)
	Non-dipper, n (%)	14 (28)	11 (52)	0,057 (НД)
	Over-dipper, n (%)	11 (22)	2 (10)	0,238 (НД)
	Night-peaker, n (%)	0	0	–

Примітка: НД – невірогідно.



Однак є погляд [12], згідно з яким сприятливе прогностичне значення стосується не тільки зниження середньодобових показників САТ і ДАТ, а ще й зниження варіабельності показників АТ (наприклад, величини та швидкості ранкового підйому АТ) під впливом АГТ [9]. Отримали дані, котрі дають можливість звернути пильнішу увагу на показник ранкового підйому САТ у хворих на добре контрольовану АГ. Останній зостається підвищеним у хворих на ГХ навіть за умов досягнення цільових показників АТ на тлі адекватно підбраної АГТ. Варто відзначити, що ранковий підйом належить до показників варіабельності АТ, котра своєю чергою розглядається як предиктор підвищеного ризику розвитку інсульту та німих уражень мозку [6]. Тобто для оцінювання ефективності АГТ слід визначати показники варіабельності АТ, а однією з кінцевих цілей лікування розглядати досягнення цільового тиску без значних його коливань.

Висновки

1. Результати перевірки запропонованої гіпотези про розбіжність груп за показниками ДМАТ дають можливість зробити висновок: хворі на ГХ, які систематично застосову-

ють антигіпертензивні препарати першої лінії та досягають цільових рівнів АТ, мають здебільшого зіставні показники ДМАТ із нормотензивними особами.

2. Однак у хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ, залишаються вірогідно збільшеними ряд показників САТ, зокрема індекс часу гіпертензії за денний проміжок часу – на 49,6 %; індекс площі гіпертензії за денний проміжок – на 86,9 %; нормалізований індекс площі гіпертензії за денний проміжок – на 93,3 % та показник вранішнього підйому – на 23,3 %.

Нові індекси ДМАТ не показали статистичну розбіжність у дослідних групах. Показник амбулаторного індексу жорсткості артеріальної стінки (ААСІ) був зіставним з аналогічним показником у хворих, які досягли цільового рівня АТ, та нормотензивних осіб.

Перспективи подальших досліджень полягають у дальшому системному, комплексному вивченні особливостей параметрів ДМАТ, у тому числі шляхом аналізу добового профілю АТ різних категорій і вікових груп пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах : посібник / Нац. акад. мед. наук України, Нац. наук. центр, Ін-т. кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска; під ред. В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К. : Гордон, 2016. – 261 с.
2. Пшеницын А.И. Суточное мониторирование артериального давления / А.И. Пшеницын, Н.А. Мазур. – М. : Медпрактика-М, 2015. – 336 с.
3. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / Асоціація кардіологів України ; за ред. акад. В.М. Коваленко та ін. – К. : Моріон, 2016. – 192 с.
4. Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Ю.Н. Погорельский. – Днепропетровск : ДГМА, 2005. – 200 с.
5. Ambulatory blood pressure characteristics in normotensive and threatened hypertensive older people / M.L. Wendelin-Saarenhovi, R.E. Isoaho, J.J. Hartiala et al. // *J. of Human Hypertension*. – 2002. – Vol. 16. – P. 177–184.
6. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou et al. // *J. Hypertens*. – 2013. – Vol. 9. – P. 1731–1768.
7. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien et al. // *J. Hypertens*. – 2014. – Vol. 7. – P. 1359–1369.
8. International database on ambulatory blood pressure monitoring in relation to cardiovascular outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood: cohort study / J. Boggia, Y. Li, L. Thijs et al. // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 1219–1229.
9. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk evidence and perspectives / K. Kario // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56. – P. 765–773.
10. Schillaci G. The relationship between systolic and diastolic blood pressure: a clinically meaningful slope? / G. Schillaci, G. Pucci // *Hypertension Research*. – 2011. – Vol. 34. – P. 1175–1178.
11. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Hypertension Society (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2013 ESH / ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *J. Hypertens*. – 2013. – №31. – P. 1281–1357.
12. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / W. White. – New Jersey : Humana Press, 2001. – 308 p.

References

1. Kovalenko, V. M., & Kornatskyi V.M. (Eds) (2016) *Problemy zdoroviia i medychnoi dopomogy ta model pokrashchennia v suchasnykh umovakh* [Health and medical care problems, and up-to-day improvement model]. Kyiv: Gordon [in Ukrainian].
2. Pshenicyn, A. I., & Mazur, N. A. (2015) *Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davlenia* [Ambulatory blood pressure monitoring]. Moscow: Medpraktika-M. [in Russian].
3. Kovalenko, V. M. (Eds) (2016) *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klyasyfikatsiia, standarty diahnostryky ta likuvannia* [Cardiovascular diseases: Classification, practical protocols of diagnosis and treatment]. Kyiv: Morion [in Ukrainian].
4. Dzyak, G. V., Kolesnik, T. V., & Pogoreckij, Yu. N. (2005) *Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davlenia* [Ambulatory blood pressure monitoring]. Dnepropetrovsk [in Ukrainian].
5. Wendelin-Saarenhovi, M. L., Isoaho, R. E., Hartiala, J. J., Helenius, H. Y., Kivelä, S. L., Löppönen, M. K., & Hietanen, E. K. (2002) Ambulatory blood pressure characteristics in normotensive and threatened hypertensive older people. *J. of Human Hypertension*, 16, 177–184.
6. O'Brien, E., Parati, G., Stergiou, G., Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G., et al. (2013) European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens*, 9, 1731–1768. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
7. Parati, G., Stergiou, G., O'Brien, E., Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G., et al. (2014) European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens*, 7, 1359–1369. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221.
8. Boggia, J., Li, Y., Thijs, L., Hansen, T. W., Kikuya, M., Björklund-Bodegård, K., et al. (2007) International database on ambulatory blood pressure monitoring in relation to cardiovascular outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood: cohort study. *Lancet*, 370, 1219–1229.
9. Kario, K. (2010) Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk evidence and perspectives. *Hypertension*, 56, 765–773. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
10. Schillaci, G., Pucci, G. (2011) The relationship between systolic and diastolic blood pressure: a clinically meaningful slope? *Hypertension Research*, 34, 1175–1178. doi: 10.1038/hr.2011.161.



11. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., et al. (2013) The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Hypertension Society (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2013 ESH / ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens*, 31, 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
12. White, W. (2001) Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. New Jersey: Humana Press.

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Жеманюк С. П., аспірант, асистент каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: zhemonyuk.s@gmail.com.

Сведения об авторах:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

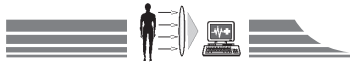
Жеманюк С. П., аспирант, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: zhemonyuk.s@gmail.com.

Information about authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSci., Professor, Head of the Department of the Propedeutics to Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Zhemonyuk S. P., Postgraduate student, Assistant of the Department of the Propedeutics to Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: zhemonyuk.s@gmail.com.

Поступила в редакцию 3.10.2016 г.



V. A. Vizir, O. V. Demidenko, V. V. Shkolovyi

Relationship between cardiac rhythm disorders, serum urotensin II and angiotensin II levels in patients with stage II hypertension and carotid atherosclerosis in dynamics of treatment with candesartan and lercanidipine

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words: Hypertension, Arrhythmias, Urotensin II, Angiotensin II, Candesartan, Lercanidipine.

Arterial hypertension is one of the most common diseases of the cardiovascular system.

Aim – to study dynamics of cardiac rhythm disorders, serum urotensin II and angiotensin II levels in patients with stage II hypertension associated with carotid atherosclerosis during treatment with candesartan and lercanidipine.

Methods of the study. Under our observation there were 122 patients with stage 2 hypertension aged between 36–75 years. Average age of the patients was 51.52 ± 1.27 years, including men – 52 (43 %), women – 70 (57 %). Cardiac arrhythmias and conduction disorders were detected by means of Holter ECG. Serum urotensin II and angiotensin II levels in the blood serum were determined by use of an immunoenzymatic method. Statistical analysis was performed by means of the Statistica® 6.0 for Windows (StatSoft Inc.) software using parametric and nonparametric methods.

Results. It was found that the receiving of lercanidipine and candesartan showed unidirectional positive effect on cardiac rhythm disorders in most patients with stage II hypertension. The use of candesartan statistically insignificantly increased levels of angiotensin II in patients of the first group of observation by 20.8 % compared with baseline values ($p > 0.05$). However, as a result of candesartan treatment serum angiotensin II levels in patients with stage II hypertension without carotid atherosclerosis reliably increased by 47.1 % ($p < 0.05$). Unlike candesartan, the use of lercanidipine leads to a statistically significant decrease in the concentration of urotensin II by 30.8 % ($p < 0.05$) in patients with stage II hypertension associated with carotid atherosclerosis.

Conclusions. Lercanidipine can be recommended as a first line antihypertensive drug in case of simultaneous hypertension and atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 10–14

Взаємозв'язок між порушеннями серцевого ритму, сироватковим рівнем уротензину II та ангіотензину II в пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії, що асоційована з каротидним атеросклерозом, у динаміці лікування кандесартаном і лерканідипіном

V. A. Vizir, O. V. Demidenko, V. V. Shkolovyi

Артеріальна гіпертензія є одним із найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи.

Мета роботи – вивчити динаміку порушень серцевого ритму, сироваткового рівня уротензину II та ангіотензину II в пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії, що асоційована з каротидним атеросклерозом, у процесі лікування кандесартаном і лерканідипіном.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебували 122 пацієнти (52 (43 %) чоловіки та 70 (57 %) жінок) із гіпертонічною хворобою II стадії віком 36–75 років. Середній вік хворих – $51,52 \pm 1,27$ року. Порушення серцевого ритму та провідності виявляли шляхом здійснення холтерівського моніторингу ЕКГ. Визначення концентрації уротензину II та ангіотензину II в сироватці крові здійснювали за допомогою імуоферментного методу шляхом вимірювання оптичної щільності зразків, що досліджували. Статистичне опрацювання результатів виконали з використанням програми «Statistica® 6.0 for Windows» (StatSoft Inc.) із застосуванням параметричних і непараметричних методів.

Результати. Встановили, що приймання лерканідипіну та кандесартану продемонструвало односпрямований позитивний вплив на динаміку порушень серцевого ритму в більшості пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії. Застосування кандесартану призводило до статистично не значущого зростання рівня ангіотензину II в пацієнтів першої групи спостереження на 20,8 % ($p > 0,05$) порівняно з вихідними даними. Водночас приймання кандесартану у хворих із гіпертонічною хворобою II стадії без атеросклеротичного ураження брахіоцефальних артерій вірогідно підвищувало концентрацію ангіотензину II на 47,1 % ($p < 0,05$). На відміну від кандесартану використання лерканідипіну призводило до статистично значущого зниження сироваткового рівня уротензину II на 30,8 % ($p < 0,05$) у хворих із гіпертонічною хворобою II стадії, що асоційована з атеросклеротичним ураженням сонних артерій.

Висновки. Лерканідипін може бути рекомендований як препарат першої лінії в умовах поєднаного перебігу артеріальної гіпертензії та атеросклеротичного ураження брахіоцефальних артерій.

Ключові слова: гіпертензія, аритмії, уротензин II, ангіотензин II, кандесартан, лерканідипін.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 10–14

Взаимосвязь между нарушениями сердечного ритма, сывороточным уровнем уротензина II и ангиотензина II у пациентов с гипертонической болезнью II стадии, ассоциированной с каротидным атеросклерозом, в динамике лечения кандесартаном и лерканидипином

V. A. Vizir, A. V. Demidenko, V. V. Shkolovyi

Артериальная гипертензия является одним из наиболее распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Цель работы – изучить динамику нарушений сердечного ритма, сывороточного уровня уротензина II и ангиотензина II у пациентов с гипертонической болезнью II стадии, ассоциированной с каротидным атеросклерозом, в процессе лечения кандесартаном и лерканидипином.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 122 пациента (52 (43 %) мужчины и 70 (57 %) женщины) с гипертонической болезнью II стадии в возрасте 36–75 лет. Средний возраст больных составил $51,52 \pm 1,27$ года. Нарушения сердечного ритма



и проводимости выявлялись путём проведения холтеровского мониторирования ЭКГ. Определение концентрации уротензина II и ангиотензина II в сыворотке крови осуществляли с помощью иммуноферментного метода путём измерения оптической плотности исследуемых образцов. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы «Statistica® 6.0 for Windows» (StatSoft Inc.) с применением параметрических и непараметрических методов.

Результаты. Установлено, что приём лерканидипина и кандесартана оказывал однонаправленное положительное влияние на динамику нарушений сердечного ритма у большинства пациентов с гипертонической болезнью II стадии. Применение кандесартана приводило к статистически не значимому росту уровня ангиотензина II у пациентов первой группы наблюдения на 20,8 % ($p > 0,05$) по сравнению с исходными значениями. В то же время приём кандесартана у больных с гипертонической болезнью II стадии без атеросклероза сонных артерий достоверно повышал концентрацию ангиотензина II на 47,1 % ($p < 0,05$). В отличие от кандесартана, использование лерканидипина приводило к статистически значимому снижению сывороточного уровня уротензина II на 30,8 % ($p < 0,05$) у больных с гипертонической болезнью II стадии, ассоциированной с атеросклеротическим поражением сонных артерий.

Выводы. Лерканидипин может быть рекомендован в качестве препарата первой линии в условиях сочетанного течения артериальной гипертензии и атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий.

Ключевые слова: гипертензия, аритмии, уротензин II, ангиотензин II, кандесартан, лерканидипин.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 10–14

Arterial hypertension (AH) is one of the most common diseases of the cardiovascular system. Uncontrolled hypertension is associated with high risk of cardiovascular, cerebrovascular and renal complications [1]. Large-scale meta-analysis did not establish significant advantages of the one group of first-line drugs over another regarding ability to lower blood pressure (BP), and the current national and European guidelines indicate the necessity to evaluate the initial cardiovascular risk and patient's comorbidities when choosing antihypertensive therapy [2].

According to current clinical guidelines on hypertension, angiotensin II receptor blockers (ARBs) are a group of drugs that are often prescribed by the doctor for treatment of AH. High adherence to the medication is associated with its safety, practically absent side effects, simplicity of administration (1 per day), stable antihypertensive effect, organ protective properties [3].

One of the medications that reduce BP most effectively is a calcium antagonist lercanidipine. Its advantages are high lipophilicity, vasoselectivity, membrane-controlled pharmacokinetics and one of the best in the class tolerability profiles [4].

It was demonstrated that in general the treatment with lercanidipine did not reveal any effect on heart rate. The number of patients with ventricular and/or supraventricular arrhythmias also did not changed significantly after 2 weeks of therapy with lercanidipine [5].

For the first time, the LIFE study demonstrated reduction in relative risk of atrial fibrillation (AF) during treatment of hypertensive patients with losartan 67 % compared to atenolol [6]. At present, this effect is confirmed for other ARBs (candesartan, valsartan, irbesartan). J. Healey et al. 2005 in a meta-analysis which included 11 trials (56308 patients) reported a decrease in AF risk by 28 %, including among patients with AH – 12 %. Possible mechanisms for this effect are clinical hemodynamic unloading of the heart, reduction of remodelling and direct antiarrhythmic effect.

It was found that dihydropyridine calcium channel blockers have different effects on the level of angiotensin II (AT II) in the blood serum. Thus, Konda T. et al. demonstrated increased AT II level during treatment with amlodipine [7].

At the same time, lercanidipine reduced the level of peptide by expanding both afferent and efferent renal arterioles [8].

Zheng Z. et al. established that ARBs increases the level of AT II in the blood due to hyperactivation of renin-angioten-

sin-aldosterone system [9]. In addition, under the influence of azilsartan the level of AT II and plasma renin activity increases and aldosterone concentration decreases [10].

Certain changes occur with the level of urotensin II (UT II) in blood during treatment with ARBs and calcium channel blockers. Thus, the concentration of UT II reduced due to losartan [11]. Nicardipine intake also led to a decrease in the concentration of peptide [12].

Today there is a lack of evidence from international randomized multicentre research study of antiarrhythmic effect of lercanidipine and candesartan, and their ability to reduce the risk of cardiovascular complications in patients with hypertension combined with carotid atherosclerosis. It is relevant to study the effect of these drugs on serum levels of AT II and UT II in patients with stage II hypertension (HTN), associated with the pathology of extracranial arteries.

Objective

To study dynamics of cardiac rhythm disorders, serum urotensin II and angiotensin II levels in patients with stage II hypertension combined with carotid atherosclerosis during treatment with candesartan and lercanidipine.

Methods of the study

Under our observation there were 122 patients with stage 2 HTN aged between 36–75 years. Average age of the patients was 51.52 ± 1.27 years, including men – 52 (43 %), women – 70 (57 %). Patients with stage 2 HTN were divided into two groups according to the results of Doppler ultrasound of the great arteries of the head. Patients with HTN associated with carotid atherosclerosis, who had the average value of intima media thickness of the common carotid artery 1.4 mm or more, comprised the first group of observation. Patients with stage 2 HTN were included in the second group of observation. Both groups were comparable by gender, age, stage and duration of HTN. The control group consisted of 30 relatively healthy individuals.

Inclusion criteria were the presence of stage 2 HTN, age over 18 years, written voluntary consent for participation in this study. Exclusion criteria were as follows: the history of stroke or brain hemorrhage, coronary artery disease, congestive heart failure (III, IV functional class by NYHA), cardiomyopathy, congenital and acquired heart disease, peptic and duodenal ulcer, dysfunction of the thyroid gland.



Depending on the applied therapy patients of the first group of observation were randomized in the two groups of 30 patients each. 31 patients of the second clinical group received candesartan, other 31 persons – lercanidipine. Subgroups of patients were actually compared on grounds such as average age, sex, duration of hypertension medical history, levels of office blood pressure and heart rate. If there was no decrease in blood pressure at least by 10 % compared with baseline values after the first week of treatment, the protocol supposed to add to treatment indapamide 1.5 mg per day. The course of treatment was 12 weeks.

Cardiac arrhythmias and conduction disorders were detected by means of Holter ECG. During the period of study patients followed the usual daily regimen. The duration of monitoring was 24 hours. During observation, patients kept so-called patient’s diary in order to compare the registered ECG record and patient’s action at this point.

Serum UT II and AT II levels were determined in the Central Research Laboratory of Zaporizhzhya State Medical University using ELISA microplate reader SIRIO S (Italy) and reagents produced by Peninsula Laboratories (USA); this process was based on the measurement of optical density of the samples according to the manufacturer’s instructions. 84 serum samples of patients with HTN were studied, including the period of treatment. All values were obtained automatically and calculated in ng/ml.

Statistical analysis was performed by means of the Statistica® 6.0 for Windows (StatSoft Inc.) software using parametric and nonparametric methods. In case of normal distribution of the studied variables data are presented as average and standard deviation (SD) and as median. For all types of analysis differences are considered statistically significant when $p < 0.05$.

In case of non-normal distribution U-Mann-Whitney test was applied for two independent samples, Wilcoxon test for comparing two dependent samples and Kruskal-Wallis criterion followed by Games-Howell comparison test for more samples.

To analyse the effect of treatment on the studied values in case of normal data distribution the univariate repeated measures ANOVA followed by Newman-Keuls or Games-Howell tests were used, given the multiplicity of comparisons. In cases when the distribution of the studied variables did not meet the assumption of normality, the Friedman test was used as a non-parametric analogue to the repeated measures ANOVA. Comparisons of two groups were performed using Wilcoxon test.

Results and discussion

Analysis of the data demonstrated that treatment with candesartan resulted in positive changes regarding cardiac rhythm disorders in patients with arterial hypertension (*Table 1*). Thus, the patients of the first group of observation showed statistically significant reduction in the number of supraventricular arrhythmias and the difference was 13.0 % ($p < 0.05$).

As for paired ventricular extrasystoles in patients with stage II HTN and carotid atherosclerosis observed differences were not reliable, compared with the baseline values 21.2 % ($p > 0.05$). In the first clinical group treatment with candesartan resulted in no significant decrease in both isolated premature ventricular contractions – 9.7 % ($p > 0.05$) and polymorphic ventricular extrasystoles – 28.8 % ($p > 0.05$). Thus, after treatment for supraventricular and isolated ventricular extrasystoles differences between individuals in the control group and patients with stage II HTN and carotid atherosclerosis kept statistically significant.

In the second clinical group during therapy with candesartan patients experienced a significant reduction in the number of both supraventricular premature complexes – 18.2 ($p < 0.05$) and paired ventricular extrasystoles – by 59.4 % ($p < 0.05$). As for other types of arrhythmia the following dynamics was established in patients with stage II HTN without carotid atherosclerosis: isolated ventricular extrasystoles reliably decreased by 14.8 % ($p > 0.05$) and polymorphic ventricular premature contractions – by 16.8 % ($p > 0.05$).

Candesartan administration in patients of the first group observation led to the decrease in the number of patients with AF to 2 persons, although before the treatment their number was 3. As a result of antihypertensive therapy there were no patients with AF among the patients diagnosed for stage II HTN without carotid atherosclerosis.

Both groups of observation demonstrated positive dynamics under the influence of lercanidipine treatment in therapy of cardiac rhythm disorders (*Table 2*). Thus, patients with stage II HTN and carotid atherosclerosis showed no significant decrease in the number of supraventricular arrhythmias and the difference was 12.6 % ($p > 0.05$). At the same time, 12-week treatment with lercanidipine demonstrated a statistically significant difference regarding isolated ventricular extrasystoles – 15.6 % ($p < 0.05$) as well as polymorphic ventricular premature contractions – 56.1 % ($p < 0.05$). In addition, patients of the first clinical group had no reliable reduction in paired ventricular beats – 18.6 % ($p > 0.05$). Differences between individuals in the control group and pa-

Table 1

Dynamics of cardiac arrhythmias in hypertensive patients during treatment with candesartan

Types of arrhythmia	Control group (n=7)	Patients with arterial hypertension and carotid atherosclerosis (n=18)		Patients with stage II hypertension (n=10)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Supraventricular arrhythmias	102.45±18.8	320.97±12.3*	279.33±14.2* ¹	278.25±12.4*	207.51±11.2* ¹
Isolated ventricular extrasystoles	34.71±10.2	218.14±12.5*	196.89±13.7*	187.34±12.4*	159.67±13.1*
Polymorphic ventricular extrasystoles	–	36.43±10.4*	25.93±11.3*	28.64±10.2*	23.83±10.1*
Paired ventricular extrasystoles	–	24.02±3.2*	18.93±4.1*	14.31±2.9*	5.81±3.1* ¹

Notes: * – indicates significant difference from the corresponding values of the control group ($p < 0.001$); ¹ – indicates significant difference from baseline values ($p < 0.05$).



tients with stage II HTN and carotid atherosclerosis remained statistically significant after treatment for both supraventricular arrhythmias and isolated ventricular extrasystoles.

Among the patients of the second clinical group 12-week treatment with lercanidipine did not lead to any significant changes in the types of arrhythmia. However, some positive dynamics was observed in patients with stage II HTN without carotid atherosclerosis: supraventricular arrhythmias statistically insignificantly decreased by 9.8 % ($p>0.05$), isolated ventricular extrasystoles – by 10.7 % ($p>0.05$), polymorphic ventricular premature contractions – 21.6 % ($p>0.05$) and paired ventricular extrasystoles – by 19.3 % ($p>0.05$).

In addition, as for 3 patients in the first group of observation who had paroxysms of AF before treatment with lercanidipine, by the end of treatment this type of arrhythmia remained only in 1 patient. The number of patients with stage II HTN without carotid atherosclerosis and AF didn't changed as a result of treatment and was 2 persons.

Analysis of the data (Table 3) allowed to affirm that during treatment with candesartan serum levels of UT II in patients with

hypertension associated with carotid atherosclerosis tended to decrease compared with the rate before treatment – by 21.4 % ($p>0.05$). As a result of treatment serum levels of AT II in patients of the first group of observation statistically insignificantly increased by 20.8 % compared with baseline values ($p>0.05$). In patients with stage II HTN and carotid atherosclerosis significant differences between the final levels of UT II, AT II and those of the control group remained.

Patients of the second group of observation showed no statistically significant difference in the UT II levels before and after treatment with candesartan – 24.0 % ($p>0.05$). However, as a result of treatment serum AT II levels in patients with stage II HTN without carotid atherosclerosis reliably increased by 47.1 % ($p<0.05$). It should be noted that among the second group of observation differences from the control group regarding serum UT II, AT II levels kept statistically significant.

12-week treatment with lercanidipine had a positive effect on serum UT II and AT II concentrations in patients with arterial hypertension (Table 4). Thus, among the first group of observation as a result of treatment serum UT II levels statistically

Table 2

Dynamics of cardiac arrhythmias in hypertensive patients during treatment with lercanidipine

Types of arrhythmia	Control group (n=7)	Patients with arterial hypertension and carotid atherosclerosis (n=19)		Patients with stage II hypertension (n=9)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Supraventricular arrhythmias	102.45±18.8	320.18±14.8*	279.71±13.9*	273.21±13.7*	246.54±13.2*
Isolated ventricular extrasystoles	34.71±10.2	224.89±12.1*	189.74±12.5**	186.62±12.2*	166.72±11.8*
Polymorphic ventricular extrasystoles	–	38.93±8.1*	17.11±7.2**	27.42±7.5*	21.49±7.2*
Paired ventricular extrasystoles	–	22.71±3.2*	18.49±3.7*	11.34±2.9*	9.15±2.4*

Notes: * – indicates significant difference from the corresponding values of the control group ($p<0.001$); # – indicates significant difference from baseline values ($p<0.05$).

Table 3

Dynamics of serum UT II and AT II levels in hypertensive patients during treatment with candesartan

Parameter	Control group (n=8)	Patients with arterial hypertension and carotid atherosclerosis (n=20)		Patients with stage II hypertension (n=22)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
UT II, ng/ml	0.08±0.02	0.42±0.05*	0.33±0.04*	0.25±0.03*	0.19±0.03#
AT II, ng/ml	0.06±0.01	0.24±0.03*	0.29±0.04*	0.17±0.02*	0.25±0.03* ¹

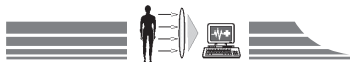
Notes: * – indicates significant difference from the corresponding values of the control group ($p<0.001$); # – indicates significant difference from the corresponding values of the control group ($p<0.05$); ¹ – indicates significant difference from baseline values ($p<0.05$).

Table 4

Dynamics of serum UT II and AT II levels in hypertensive patients during treatment with lercanidipine

Parameter	Control group (n=8)	Patients with arterial hypertension and carotid atherosclerosis (n=20)		Patients with stage II hypertension (n=23)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
UT II, ng/ml	0.08±0.02	0.39±0.05*	0.27±0.04* ¹	0.23±0.03*	0.17±0.03#
AT II, ng/ml	0.06±0.01	0.23±0.04*	0.18±0.03*	0.15±0.02*	0.10±0.02

Notes: * – indicates significant difference from the corresponding values of the control group ($p<0.001$); # – indicates significant difference from the corresponding values of the control group ($p<0.05$); ¹ – indicates significant difference from baseline values ($p<0.05$).



significantly decreased compared with baseline values – by 30.8 % ($p < 0.05$). At the same time, serum AT II concentrations statistically insignificantly dropped during treatment with lercanidipine in this group of patients – by 21.7 % ($p > 0.05$). Differences between patients with stage II HTN and carotid atherosclerosis with those in the control group regarding both serum UT II and AT II levels remained reliable.

Patients of the second group of observation receiving lercanidipine for 12 weeks did not result in a reliable decrease of serum UT II and AT II concentrations. Thus, serum UT II decreased only by 26.1 % ($p > 0.05$) and AT II – by 33.3 % ($p > 0.05$).

In addition, AT II after treatment was not statistically significantly different from the control group as opposed to UT II regarding which differences remained statistically significant.

Conclusions

1. The use of lercanidipine and candesartan in most patients with stage II hypertension showed unidirectional positive effect on cardiac rhythm disorders.

2. Treatment with candesartan resulted in increased angiotensin II level in patients in both observation groups.

3. Unlike candesartan, the use of lercanidipine leads to a statistically significant urotensin II concentration decrease by 30.8 % ($p < 0.05$) in patients with stage II hypertension associated with carotid atherosclerosis, and can be recommend as the first antihypertensive line in this category of patients.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Korost, Ya. V., Bula, L.S., & Suprunyuk, V. P. (2014). Osoblyvosti zastosuvannya blokatoriv retseptoriv anhiotenzynu II v likuvanni sertsevo-sudynnoi patolohii [Administration Details of ARB II in the Treatment of Cardiovascular Disease]. *Liky Ukrainy*, 1, 19–23. [in Ukrainian]
2. Sirenko, Yu. M. (2009). *Hipertonichna khvoroba [Hypertension]*. Kyiv: Zdorovia. [in Ukrainian]
3. Guidelines for the management of arterial hypertension (2013). The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *Eur. Heart. J.*, 28, 1462–1536.
4. Law, M. R. (2009) Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: metaanalysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *B.M.J.*, 338, 1665–1683. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b1665>.
5. Makarounas-Kirchmann, K., Glover-Koudounas, S., & Ferrari, P. (2009). Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther.*, 31, 1652–1663. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.08.010.
6. Wachtell, K., Lehto, M., Gerds, E., Olsen, M. H., Hornestam, B., Dahlöf, B., et al (2005). Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol. The Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *J Am Coll Cardiol.*, 45, 712–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.068>.
7. Konda, T., Enomoto, A., Aritomi, S., Niinuma, K., Koganei, H., Ogawa, T., & Nitta, K. (2009). Different effects of L/N-type and L-type calcium channel blockers on the renin-angiotensin-aldosterone system in SHR/Izm. *Am J Nephrol.*, 30(2), 155–61. doi: 10.1159/000210396.
8. Borghi, C. (2005). Lercanidipine in hypertension. *Vasc Health Risk Manag.*, 1(3), 173–82.
9. Zheng, Z., Shi, H., Jia, J., Li D., & Lin, S. (2011). A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 30(2), 400–408.
10. Ojima, M., Igata, H., Tanaka, M., Sakamoto, H., Kuroita, T., Kohara, Y., et al. (2011). In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther.*, 336, 801–808. doi: 10.1124/jpet.110.176636.
11. Shyu, K.G., Wang, B.W., Chen, W.J., Kuan, P., & Lin, C. M. (2012). Angiotensin II mediates urotensin II expression by hypoxia in cultured cardiac fibroblast. *Eur J Clin Invest.*, 42(1), 17–26. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02549.x.
12. Zhang, Y., Bao, S., Kuang, Z., Ma, Y., Hu, Y., & Mao, Y. (2014). Urotensin II promotes monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic adventitial fibroblasts of rat. *Chin Med J (Engl)*, 127(10), 1907–12.

Information about authors:

Vizir V. A., PhD, Professor of Chair of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Demidenko O. V., PhD, Associate Professor of Chair of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Shkolovyi V. V., Senior Assistant of Chair of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine,

E-mail: vvshkolovoy@gmail.com.

Відомості про авторів:

Візір В. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Деміденко О. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Школовий В. В., старший лаборант каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна,

E-mail: vvshkolovoy@gmail.com.

Сведения об авторах:

Визир В. А., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Демиденко А. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Школовый В. В., старший лаборант каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет,

Украина, E-mail: vvshkolovoy@gmail.com.

Поступила в редакцию 07.10.2016 г.



В. Д. Сиволап, Я. В. Земляний

Прогностичне значення рівнів GDF 15 і NT-proBNP та ехокардіографічних показників у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, що перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії, за даними трирічного спостереження

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова: *серцева недостатність, ростовий фактор диференціювання 15, інфаркт міокарда, гіпертензія.*

Хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНЗФВ) належить до синдромів із несприятливим прогнозом.

Мета роботи – оцінювання віддаленого прогнозу у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ) на тлі артеріальної гіпертензії (АГ), відповідно до ризику настання фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій протягом трирічного спостереження.

Матеріали та методи. Обстежили 62 хворих (50 чоловіків, 12 жінок) на СНЗФВ, які перенесли ІМ із коморбідною АГ I–III ступенів важкості (середній вік – 64±1). Спостереження за пацієнтами здійснювали протягом трьох років. Як клінічні кінцеві точки враховували загальну смертність і смертність від серцево-судинних подій, повторний ІМ і випадки госпіталізації внаслідок декомпенсації СН, зареєстровані протягом трьох років після підписання інформованої згоди. Оцінювання внутрішньосерцевої гемодинаміки здійснили за допомогою ехокардіографії на апараті «VIVID 3 Expert» («General Electric», США) за стандартною методикою з використанням тканинної доплерографії. Рівні GDF 15 і NT-proBNP у сироватці крові визначали імуноферментним методом із використанням наборів реактивів Human GDF-15/MIC-1 ELISA («BioVendor», Чеська республіка) та NT-proBNP ELISA Kit («Biomedica», Словачька республіка).

Результати. Загальна смертність серед хворих на СНЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ, за період спостереження становила 12,9 % (8 пацієнтів). З кардіоваскулярними захворюваннями асоціювалось 9,7 % випадків смерті (6 пацієнтів). У 24,2 % хворих (15 пацієнтів) була зареєстрована декомпенсація СН, що потребувала госпіталізації. Прогностичний потенціал для настання смертельних подій за даними трирічного спостереження мали GDF 15 (BP=9,85; 95 % ДІ=2,83–34,07; P<0,05), NT-proBNP (BP=6,30; 95 % ДІ=1,39–28,49; P<0,05) та E/E' (BP=4,05; 95 % ДІ=1,19–13,77; P<0,05). Прогностичний потенціал для настання нефатальних кардіоваскулярних подій за даними трирічного спостереження мали GDF 15 (BP=4,54; 95 % ДІ=2,41–8,57; P<0,05) та співвідношення E/E' (BP=2,25; 95 % ДІ=1,47–3,44; P<0,05).

Висновки. Для прогнозування настання фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій у хворих на СНЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ, найбільшу прогностичну значущість мали GDF 15 та E/E'.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 15–19

Прогностическое значение уровней GDF 15 и NT-proBNP и эхокардиографических показателей у больных сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса, перенёсших инфаркт миокарда на фоне артериальной гипертензии, по данным трёхлетнего наблюдения

В. Д. Сиволап, Я. В. Земляний

Хроническая сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса (СНЗФВ) относится к синдромам с неблагоприятным прогнозом.

Цель работы – оценить отдалённый прогноз у больных сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса, перенёсших инфаркт миокарда (ИМ) на фоне артериальной гипертензии (АГ), согласно риску наступления фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий в течение трёхлетнего наблюдения.

Материалы и методы. Обследовано 62 больных (50 мужчин и 12 женщин) с СНЗФВ, перенёсших ИМ с коморбидной АГ I–III степени тяжести (средний возраст – 64±1). Наблюдение за пациентами проводилось в течение трёх лет. Как клинические конечные точки учитывали общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых событий, повторный ИМ и случаи госпитализации вследствие декомпенсации СН, зарегистрированные в течение трёх лет после подписания информированного согласия. Оценку внутрисердечной гемодинамики проводили с помощью эхокардиографии на аппарате «VIVID 3 Expert» («General Electric», США) по стандартной методике с использованием тканевой доплерографии. Уровни GDF 15 и NT-proBNP в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов Human GDF-15 / MIC-1 ELISA («BioVendor», Чешская республика) и NT-proBNP ELISA Kit («Biomedica», Словацкая республика).

Результаты. Общая смертность среди больных СНЗФВ, перенёсших ИМ на фоне АГ, за период наблюдения составила 12,9 % (8 пациентов). С кардиоваскулярными заболеваниями ассоциировалось 9,7 % случаев смерти (6 пациентов). У 24,2 % больных (15 пациентов) была зарегистрирована декомпенсация СН, которая требовала госпитализации. Прогностический потенциал относительно наступления смертельных событий по данным трёхлетнего наблюдения имели GDF 15 (OP=9,85; 95 % ДИ=2,83–34,07; p<0,05), NT-proBNP (OP =6,30; 95 % ДИ=1,39–28,49; p<0,05) и E/E' (OP=4,05; 95 % ДИ=1,19–13,77; p<0,05). Прогностический для наступления нефатальных кардиоваскулярных событий по данным трёхлетнего наблюдения имели GDF 15 (OP=4,54; 95 % ДИ=2,41–8,57; p<0,05) и соотношение E/E' (OP=2,25; 95 % ДИ=1,47–3,44; p<0,05).

Выводы. Для прогнозирования наступления фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий у больных СНЗФВ, перенёсших ИМ на фоне АГ, наибольшую прогностическую значимость имели GDF 15 и E/E'.

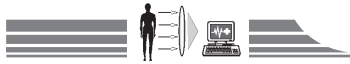
Ключевые слова: *сердечная недостаточность, ростовый фактор дифференцировки 15, инфаркт миокарда, гипертензия.*

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 15–19

Prognostic value of GDF levels 15 and NT-proBNP and echocardiographic parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction, after myocardial infarction on the background of hypertension according to the three-year observation

V. D. Syvolap, Ya. V. Zemlyaniy

Chronic heart failure with preserved ejection fraction refers to syndromes with a poor prognosis.



The aim – to evaluate the long-term prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction after myocardial infarction on the background of hypertension, according to the risk of fatal and non fatal cardiovascular events during the three-year observation.

Materials and methods. The study involved 62 patients (50 men and 12 women) with heart failure with preserved ejection fraction after myocardial infarction on the background of hypertension with comorbid hypertension (mean age 64 ± 1 years old). Observation of patients was conducted for three years. As clinical endpoints are the overall mortality and mortality from cardiovascular events, myocardial infarction and re-hospitalization due to heart failure decompensation registered within three years after signing the informed consent. Assessment of intracardiac hemodynamics conducted by echocardiography on apparatus “VIVID 3 Expert” (“General Electric”, USA) by the standard method using tissue Doppler. Levels GDF 15 and NT-proBNP in serum were determined using ELISA kits of reagents Human GDF-15 / MIC-1 ELISA (“BioVendor”, Czech Republic) and NT-proBNP ELISA Kit (“Biomedica”, Slovakia).

Results. Overall mortality among patients with heart failure with preserved ejection fraction after myocardial infarction on the background of hypertension at the observation period was 12.9 % (8 patients). With cardiovascular disease was associated 9.7 % of deaths (6 patients). In 24.2 % of patients (15 patients) was registered decompensated heart failure requiring hospitalization. Predictive potential for occurrence of fatal events according to the three-year observation had 15 GDF (RR = 9.85; 95 % CI=2.83–34.07; $p < 0.05$), NT-proBNP (RR = 6.30; 95 % CI=1.39–28.49; $p < 0.05$) and E/E' (RR=4.05; 95 % CI=1.19–13.77; $p < 0.05$). Prognostic significance for occurrence of non-fatal cardiovascular events according to the three-year observation had GDF 15 (RR=4.54; 95% CI=2.41–8.57, $p < 0.05$) and the ratio of E/E' (RR=2.25; 95 % CI=1.47–3.44, $p < 0.05$).

Conclusions. To predict the occurrence of fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with heart failure with preserved ejection fraction after myocardial infarction on the background of hypertension the highest predictive significance had GDF 15 and E/E'.

Key words: Heart Failure, Growth Differentiation Factor 15, Myocardial Infarction, Hypertension.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 15–19

Епідеміологічні дані показують загальносвітову тенденцію зростання кількості хворих із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (СНЗФВ) [1,2,13]. Традиційно вважається, що ці хворі мають менш виражені клінічні прояви та краще реагують на медикаментозну терапію, ніж пацієнти зі зниженою фракцією викиду (ФВ) [4]. Однак дані досліджень свідчать, що прогноз хворих зі збереженою ФВ (>50 %) настільки ж несприятливий, як і в пацієнтів зі зниженою ФВ [7].

Щорічна смертність серед хворих на СНЗФВ становить майже 5,2 %, та основною її причиною є кардіоваскулярна смерть [2,13]. Частота щорічної госпіталізації з приводу декомпенсації СН у пацієнтів зі збереженою ФВ перебуває приблизно на тому самому рівні, що й частота госпіталізації у хворих зі зниженою ФВ [6]. СНЗФВ переважно діагностують у хворих похилого віку на артеріальну гіпертензію (АГ), цукровий діабет, ожиріння та ішемічну хворобу серця (ІХС) [6].

За даними останніх досліджень, ехокардіографічними предикторами несприятливого прогнозу у хворих на СНЗФВ є співвідношення швидкості раннього діастолічного наповнення Е до швидкості раннього діастолічного руху фіброзного кільця мітрального клапана Е' (Е/Е') [9], індекс маси міокарда та об'єм лівого передсердя [8].

Натепер триває пошук нових біомаркерів для прогнозування перебігу СНЗФВ. Для хворих зі зниженою ФВ доведена висока прогностична цінність маркерів міокардіального пошкодження (кардіоспецифічні тропоніни) та маркерів біомеханічного стресу (натрійуретичні пептиди, копептин). Водночас для оцінювання ризику настання несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих зі збереженою ФВ більш інформативними вважаються біологічні маркери експансії позаклітинного матриксу, до яких належить Галектин-3 та ростовий фактор диференціювання 15 (GDF 15) [11]. Під час безпосереднього вимірювання об'єму позаклітинного матриксу підтверджена асоціація GDF 15 із віддаленим прогнозом у пацієнтів із СНЗФВ [12]. Поки що розробляються біомаркерні моделі оцінювання прогнозу настання несприятливих кардіоваскулярних подій у цих хворих [10].

Вважається, що саме біомаркерна стратегія є перспективною для оцінювання прогнозу для хворих на СНЗФВ.

Мета роботи

Оцінювання віддаленого прогнозу у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії, відповідно до ризику настання фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій протягом трирічного спостереження.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 62 хворих (50 чоловіків, 12 жінок) на СНЗФВ, які перенесли ІМ із коморбідною АГ I–III ступенів важкості (середній вік – 64 ± 1). Давність перенесеного інфаркту міокарда коливалася від 2 місяців до 3 років (середня – $25,1 \pm 1,17$ місяця). Обов'язковим критерієм включення пацієнтів до дослідження було підписання ними інформаційної згоди. Спостереження за пацієнтами здійснювали протягом трьох років. Як клінічні кінцеві точки враховували загальну смертність і смертність від серцево-судинних подій, повторний ІМ і випадки госпіталізації внаслідок декомпенсації СН, зареєстровані протягом трьох років після підписання інформованої згоди.

Оцінювання внутрішньосерцевої гемодинаміки здійснили за допомогою ехокардіографії на апараті «VIVID 3 Expert» («General Electric», США) за стандартною методикою з використанням тканинної доплерографії. Визначали розмір лівого передсердя, розмір лівого шлуночка (ЛШ) у систолу та діастолу, товщину міжшлуночкової перетинки та задньої стінки в діастолу; розраховували фракцію викиду (ФВ) ЛШ, кінцевий діастолічний об'єм, кінцевий систолічний об'єм, масу міокарда ЛШ, індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ, відносну товщину стінок. Розраховували індекс об'єму лівого передсердя (ІОЛП) згідно з рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства [8]. В імпульсному доплерівському режимі вивчалися показники трансмітрального потоку: максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (Е) та максимальна швидкість (А) наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя, їхнє відношення (Е/А). За допомогою тканинної доплерографії вивчали максимальну швидкість ранньої діастолічної хвилі руху



медіальної частини фіброзного кільця мітрального клапана (E'), розраховували відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана (E/E'). Діастолічна функція визначалась згідно з консенсусом Європейського кардіологічного товариства та рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії з діагностики діастолічної дисфункції [8].

Рівні GDF 15 і NT-proBNP у сироватці крові визначали імуноферментним методом. Використовували стандартні набори реактивів Human GDF-15/MIC-1 ELISA («BioVendor», Чеська республіка) та NT-proBNP ELISA Kit («Biomedica», Словачка республіка).

Статистичне опрацювання виконали за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 6.0 for Windows». Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Перемінні представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm похибка середнього арифметичного) або Me (25–75 %) (медіана, 25 і 75 перцентиль) залежно від виду розподілу (нормальний або ні). Для вивчення прогностичної значущості показників здійснили ROC-аналіз. Усі тести були двобічними. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Загальна смертність серед хворих на СНЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ, за період спостереження становила 12,9 % (8 пацієнтів). Із кардіоваскулярними захворюваннями асоціювалось 9,7 % випадків смерті (6 пацієнтів). Причинами кардіоваскулярної смерті були ІМ 4 випадки (6,5 %) та прогресуюча СН – 2 (3,2 %). В одного пацієнта зареєстрували фатальний мозковий інсульт (1,6 %) та в одного хворого – онкологічне захворювання (1,6 %). Серед нефатальних кардіоваскулярних подій у 24,2 % хворих за час спостереження помічена госпіталізація з приводу декомпенсації СН, у 6,5 % пацієнтів розвинувся нефатальний ІМ (рис. 1).

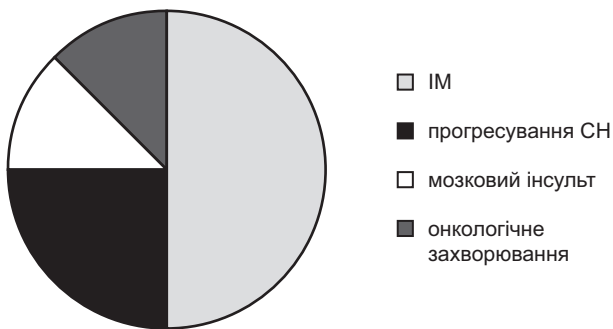


Рис. 1. Структура смертності в пацієнтів із СН ЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ, за даними трирічного спостереження.

Для оцінювання значущості біомаркерів при прогнозуванні трирічної виживаності у хворих на СНЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ, здійснили ROC-аналіз. Виявили, що оптимальною точкою поділу (cut-off point) на кривій AUC для GDF 15 є 6154,7 пг/мл (AUC ROC=0,790 \pm 0,106, чутливість =62,50 %, специфічність =94,34 %) (P<0,05). Cut-off point для NT-proBNP становила 71,18 фмоль/мл (AUC

ROC=0,771 \pm 0,089, чутливість =75,00 %, специфічність =77,36 %) (P<0,05) (табл. 1).

Таблиця 1

Результати ROC-аналізу для GDF 15 і NT-proBNP при прогнозуванні трирічної виживаності

ROC-характеристики	Біологічні маркери	
	GDF 15	NT-proBNP
Точка поділу	6154,7 пг/мл	71,18 фмоль/мл
AUC	0,790 \pm 0,106	0,771 \pm 0,089
Чутливість, %	62,50	75,00
Специфічність, %	94,34	77,36

ROC-аналіз для оцінювання прогностичної значущості біомаркерів щодо настання нефатальних кардіоваскулярних подій показав, що оптимальною точкою поділу (cut-off point) на кривій AUC для GDF 15 є 3847,4 пг/мл (AUC ROC=0,861 \pm 0,0482, чутливість =71,43 %, специфічність =93,94 %) (P<0,05) (табл. 2). Під час проведення ROC-аналізу NT-proBNP не мав вірогідного прогностичного значення щодо настання нефатальних кардіоваскулярних подій за даними трирічного спостереження. Отже, GDF 15 є більш інформативним для прогнозування перебігу СНЗФВ у хворих, які перенесли ІМ на тлі АГ. Це можна пояснити тим, що за даними досліджень останніх років біологічні маркери експансії позаклітинного матриксу, до яких належить GDF 15, мають більш прогностичне значення, ніж маркери міокардіального стресу та пошкодження [11].

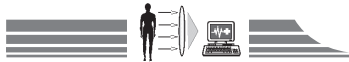
Таблиця 2

Результати ROC-аналізу для GDF 15 і NT-proBNP при прогнозуванні настання нефатальних кардіоваскулярних подій за даними трирічного спостереження

ROC-характеристики	Біологічні маркери	
	GDF 15	NT-proBNP
Точка поділу	3847,4 пг/мл	22,58 фмоль/мл
AUC	0,861 \pm 0,0482	0,541 \pm 0,075
Чутливість, %	71,43	70,37
Специфічність, %	93,94	50,00

Аналіз виявив, що у хворих на СН ЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ, найбільший прогностичний потенціал щодо настання смертельних подій за даними трирічного спостереження мали GDF 15 (BP=9,85; 95 % ДІ=2,83–34,07; P<0,05), NT-proBNP (BP=6,30; 95 % ДІ=1,39–28,49; P<0,05) та E/E' (BP=4,05; 95 % ДІ=1,19–13,77; P<0,05) (табл. 3). Водночас показники ІОЛП та ІММЛШ не мали вірогідної прогностичної значущості щодо настання смертельних випадків у цієї категорії хворих. Це частково узгоджується з даними досліджень на широкій популяції хворих на СНЗФВ [3,5,9]. Отже, GDF 15, NT-proBNP та E/E' можна використовувати для прогнозування трирічної виживаності хворих на СНЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ.

У хворих на СНЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ, прогностичний потенціал серед біомаркерів щодо настання нефатальних кардіоваскулярних подій за даними трирічного спостереження мав тільки GDF 15 (BP=4,54; 95 % ДІ=2,41–8,57; P<0,05). NT-proBNP не мав вірогідного значення для прогнозування



нефатальных кардиоваскулярних подій у цієї категорії хворих. Серед ехокардіографічних показників вірогідний прогностичний потенціал щодо настання нефатальних кардиоваскулярних подій мало співвідношення E/E' ($BP=2,25$; $95\% \text{ ДІ}=1,47-3,44$; $P<0,05$), що характеризує стан діастолічної функції. Інші показники не досягли рівня статистичної вірогідності. Отже, для прогнозування перебігу СНЗФВ у хворих, які перенесли ІМ на тлі АГ, найбільш перспективними є GDF 15 та E/E' . У дослідженні ці маркери показали свою значущість як для прогнозування настання смертельних випадків, так і нефатального інфаркту міокарда та декомпенсації СН (табл. 4).

Висновки

1. За даними трирічного спостереження у хворих на СНЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ, загальна смертність становила 12,9% (8 пацієнтів), кардіоваскулярна – 9,7% (6 пацієнтів).

2. Протягом трьох років у 24,2% хворих (15 пацієнтів) зареєстрована декомпенсація СН, що потребувала госпіталізації.

3. У хворих на СНЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ, для настання смертельних кардиоваскулярних подій найбільш прогностичний потенціал мали GDF 15, NT-proBNP і співвідношення E/E' .

4. Для прогнозування настання нефатальних кардиоваскулярних подій у хворих на СНЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ, прогностичну значущість мали GDF 15 і співвідношення E/E' .

Перспективи подальших досліджень. За результатами трирічного спостереження GDF 15 і співвідношення E/E' мали вірогідне прогностичне значення у хворих на СНЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ, як для оцінювання настання смертельних випадків, так і для настання нефатальних

Таблиця 3

Значення біомаркерів та ехокардіографічних показників для прогнозування трирічної виживаності у хворих на СНЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ

Показники	СНЗФВ (n=62)		
	Відносний ризик		
	М	95% ДІ	p
GDF 15	9,85	2,83–34,07	<0,05
NT-proBNP	6,30	1,39–28,49	<0,05
E/E'	4,05	1,19–13,77	<0,05
ІОЛП	1,03	0,35–19,93	>0,05
ІММ ЛШ	1,37	0,36–5,25	>0,05

Таблиця 4

Прогностичне значення біомаркерів та ехокардіографічних показників щодо настання нефатальних кардиоваскулярних подій за даними трирічного спостереження у хворих на СНЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ

Показники	СНЗФВ (n=62)		
	Відносний ризик		
	М	95% ДІ	p
GDF 15	4,54	2,41–8,57	<0,05
NT-proBNP	1,30	0,65–2,75	>0,05
E/E'	2,25	1,47–3,44	<0,05
ІОЛП	1,21	0,47–3,10	>0,05
ІММ ЛШ	1,19	0,67–2,11	>0,05

кардиоваскулярних подій. Надалі доцільно продовжити вивчення їхньої прогностичної цінності в рамках п'ятирічного спостереження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Воронков Л.Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий та ін. – К., 2012. – 106 с.
2. Кожухов С.М. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / С.М. Кожухов, О.М. Пархоменко // Медицина невідкладних станів. – 2016. – №1. – С. 126–130.
3. Копица Н.П. Новый биомаркер – трансформирующий фактор роста GDF-15 в оценке прогноза и эффективности лечения больных острым коронарным синдромом / Н.П. Копица, И.Р. Вишневецкая, А.В. Лещенко // Кардиология: от науки к практике. – 2012. – №2. – С. 12–19.
4. Лазарев П.В. Прогноз больничной летальности в больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / П.В. Лазарев, Л. Александрия, А.А. Шаваров // Кардиология. – 2013. – Т. 53. – №2. – С. 19–24.
5. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: a report from the PEP-CHF study / J.G. Cleland, J. Taylor, N. Freemantle et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14(5). – P. 487–494.
6. Maeder M.T. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction / M.T. Maeder, D.M. Kaye // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 905–918.
7. Long term prognosis of chronic heart failure: reduced vs preserved left ventricular ejection fraction / K. Miyagishima, S. Hiramitsu, H. Kimura et al. // Circ. J. – 2009. – Vol. 73. – P. 92–99.
8. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic

- Function by Echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2009. – Vol. 22. – P. 107–133.
9. Elevated E/E' predicts prognosis in congestive heart failure with preserved systolic function / H. Okura, T. Kubo, K. Asawa, et al. // Circ. J. – 2009. – Vol. 73. – P. 86–91.
10. Older Adults, «Malignant» Left Ventricular Hypertrophy, and Associated Cardiac-Specific Biomarker Phenotypes to Identify the Differential Risk of New-Onset Reduced Versus Preserved Ejection Fraction Heart Failure: CHS (Cardiovascular Health Study). / S.L. Seliger, J. de Lemos, I.J. Neeland, et al. // JACC Heart Fail. – 2015. – Vol. 3(6) – P. 445–55.
11. Shah K.S. Novel biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction / K.S. Shah, A.S. Maisel // Heart Fail Clin. – 2014. – Vol. 10(3). – P. 471–479.
12. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission / T.C. Wong, K.M. Piehler, I.A. Kang et al. // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35(10). – P. 657–664.
13. For the I-PRESERVE Investigators. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE) trial / M.R. Zile, I.S. Anand, W.S. Gaasch et al. // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 1393–1405.

References

1. Voronkov, L. G., Amosova, K. M., Bahrii, A. E., Dziak, H. V., Diadyk, O. I., Zhariniv, O. Y., et al. (2012). *Rekomendatsii z*



- diagnostyky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy ta Ukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv iz sertsevoi nedostatnosti (2012) [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure Association of cardiologists of Ukraine and the Ukrainian Association of specialists in heart failure (2012)]. Kyiv. [in Ukrainian].*
- Kozhukhov, S. M. & Parkhomenko, O. M. (2016) Sertseva nedostatnist zi zberezhenoiu fraktsiieiu vykydu livooho shlunochka [Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*, 1, 126–130. [in Ukrainian].
 - Kopitsa, N. P., Vishnevskaya, I. R., & Leshchenko, A. V. (2012) Novyj biomarkyor – transformiruyuschij faktor rosta GDF-15 v ocenke prognoza i e'fektivnosti lecheniya bol'nykh ostrym koronarnym sindromom [A new biomarker – transforming growth differentiation factor «GDF-15» in assessing prognosis and the effectiveness of treatment in patients with acute coronary syndrome]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike*, 2, 12–19. [in Ukrainian].
 - Lazarev, P. V., Alexandriya, L. G., & Shavarov, A. A. (2013) Prognoz bol' nichnoy letal'nosti v bol'nykh s ostroj dekompensacii khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [Prognosis of Hospital Mortality in Patients With Acute Decompensation of Chronic Heart Failure]. *Kardiologiya*, 53(2), 19–24. [in Russian].
 - Cleland, J. G., Taylor, J., Freemantle, N., Goode, K. M., Rigby, A. S., & Tendera, M. (2012) Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: a report from the PEP-CHF study. *Eur. J. Heart Fail.*, 14(5), 487–494. doi: 10.1093/eurjhf/hfs049.
 - Maeder, M. T., & Kaye, D. M. (2009) Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 53, 905–918.
 - Miyagishima, K., Hiramitsu, S., Kimura, H. et al. (2009) Long term prognosis of chronic heart failure: reduced vs preserved left ventricular ejection fraction. *Circ. J.*, 73, 92–99.
 - Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., Marino, P. N., Oh, J. K., Smiseth, O. A., et al. (2009) Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 22, 107–133. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023.
 - Okura, H., Kubo, T., Asawa, K., Toda, I., Yoshiyama, M., Yoshikawa, J., & Yoshida, K. (2009) Elevated E/E' predicts prognosis in congestive heart failure with preserved systolic function. *Circ. J.*, 73, 86–91.
 - Seliger, S. L., de Lemos, J., Neeland, I. J., Christenson, R., Gottdiener, J., Drazner, M. H., et al. (2015) Older Adults, «Malignant» Left Ventricular Hypertrophy, and Associated Cardiac-Specific Biomarker Phenotypes to Identify the Differential Risk of New-Onset Reduced Versus Preserved Ejection Fraction Heart Failure: CHS (Cardiovascular Health Study). *JACC Heart Fail.*, 3(6), 445–55. doi: 10.1016/j.jchf.2014.12.018.
 - Shah, K.S., & Maisel, A.S. (2014) Novel biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin.*, 10(3), 471–479. doi: 10.1016/j.hfc.2014.04.005.
 - Wong, T. C., Piehler, K. M., Kang, I. A., Kadakkal, A., Kellman, P., Schwartzman, D. S., et al. (2014) Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. *Eur Heart J.*, 35(10), 657–664. doi: 10.1093/eurheartj/ehf193.
 - Zile, M.R., Anand, I.S., Gaasch, W.S., Haass, M., Little, W. C., Miller, A. B., et al. (2010) For the I-PRESERVE Investigators. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE) trial. *Circulation*, 121, 1393–1405. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909614.

Відомості про авторів:

Сиволап В. Д., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Земляний Я. В., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна,
 E-mail: jarlord@gmail.com.

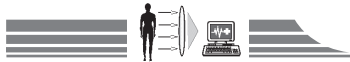
Сведения об авторах:

Сиволап В. Д., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Земляной Я. В., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: jarlord@gmail.com.

Information about authors:

Syvolap V. D., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Zemlyaniy Ya. V., MD, PhD, Assistant, Department of Internal Disease 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine,
 E-mail: jarlord@gmail.com.

Поступила в редакцию 04.10.2016 г.



Д. А. Лащук

Влияние фармакотерапии на долгосрочный прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохранённой фракцией выброса левого желудочка и почечной дисфункцией

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фармакотерапия, почки.

Усовершенствование лечения сердечно-сосудистой патологии привело к увеличению количества пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса (ХСН–СФВ), однако на настоящий момент нет дифференцированных подходов, основанных на принципах доказательной медицины.

Цель работы – изучить влияние современной фармакотерапии на долгосрочный прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохранённой фракцией выброса левого желудочка и почечной дисфункцией.

Материалы и методы. В исследование включено 243 больных (80,3 % мужчин) с ХСН ишемического генеза с сохранённой фракцией выброса левого желудочка и почечной дисфункцией, средний возраст – 58,7±9,3 года. Терапия включала: ингибиторы АПФ/БРА (98,3 %), статины (95,9 %), антиагреганты (94,2 %), бета-блокаторы (91,3 %), диуретики (53,5 %), триметазидин (30,9 %), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (16,5 %), антагонисты кальция (26,3 %), амиодарон (11,9 %). Период наблюдения составил 3 года. Для оценки функции выживания использовали метод множественных оценок Каплана–Мейера.

Результаты. Установлено, что включение в терапию больных ХСН–СФВ и почечной дисфункцией торасемид в сравнении с фуросемидом сопровождалось снижением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 4,92; 95 % ДИ 1,47–16,4; p=0,009), включение блокаторов рецепторов к ангиотензину II оказывало положительный эффект (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,21–1,07; p=0,07), а включение амиодарона сопровождалось увеличением числа неблагоприятных событий (ОР 3,27; 95 % ДИ 1,38–7,74; p=0,006). При анализе влияния фармакотерапии на внезапную сердечную смерть: только бета-блокаторы снижали риск (ОР 0,09; 95 % ДИ 0,01–0,58; p=0,01). Установлено, что амиодарон (ОР 4,69; 95 % ДИ 1,26–17,3; p=0,02) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (ОР 4,81; 95 % ДИ 1,62–14,3; p=0,004) увеличивали риск госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

Выводы. По результатам трёхлетнего наблюдения за пациентами с ХСН ишемического генеза с сохранённой ФВ ЛЖ и почечной дисфункцией установлено, что среди диуретиков торасемид имеет преимущество перед фуросемидом в отношении влияния на кумулятивную конечную точку. Бета-блокаторы оказались эффективны в профилактике внезапной сердечной смерти, а блокаторы рецепторов к ангиотензину II снижали риск атеротромботических событий.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 20–24

Вплив фармакотерапії на довгостроковий прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією

Д. А. Лащук

Удосконалення лікування серцево-судинної патології призвело до збільшення кількості пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (ХСН–ЗФВ), однак на цей момент немає диференційованих підходів, що засновані на принципах доказової медицини.

Мета роботи – вивчити вплив сучасної фармакотерапії на довгостроковий прогноз у хворих із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією.

Матеріали та методи. У дослідження включили 243 пацієнти (80,3 % чоловіків) із ХСН–ЗФВ ішемічного генезу з нирковою дисфункцією, середній вік – 58,7±9,3 року. Терапія включала: інгібітори АПФ/БРА (98,3 %), статины (95,9 %), антиагреганты (94,2 %), бета-блокаторы (91,3 %), діуретики (53,5 %), триметазидин (30,9 %), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (16,5 %), антагоністи кальцію (26,3 %), амиодарон (11,9 %). Період спостереження становив 3 роки. Для оцінювання функції виживання використовували метод множинних оцінок Каплана–Мейера.

Результати. Встановили, що включення в терапію хворих ХСН–ЗФВ і нирковою дисфункцією торасеміду порівняно з фуросемідом супроводжувалося зниженням несприятливих серцево-судинних подій (ВР 4,92; 95 % ДІ 1,47–16,4; p=0,009), включення блокаторів рецепторів до ангиотензину II надавало позитивний ефект (ВР 0,46; 95% ДІ 0,21–1,07; p=0,07), а включення амиодарону супроводжувалося збільшенням числа несприятливих подій (ВР 3,27; 95 % 1,38–7,74 ДІ; p=0,006). Аналізуючи вплив фармакотерапії на раптову серцеву смерть: тільки бета-блокаторы знижували ризик (ВР 0,09; 95 % ДІ 0,01–0,58; p=0,01). Встановили, що амиодарон (ВР 4,69; 95 % ДІ 1,26–17,3; p=0,02) та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (ВР 4,81; 95 % ДІ 1,62–14,3; p=0004) збільшували ризик госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН.

Висновки. За результатами трирічного спостереження за пацієнтами з ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ і нирковою дисфункцією встановили, що серед діуретиків торасемід має перевагу над фуросемідом щодо впливу на кумулятивну кінцеву точку. Бета-блокаторы виявилися ефективними у профілактиці раптової серцевої смерті, а блокаторы рецепторів до ангиотензину II знижували ризик атеротромботичних подій.

Ключові слова: серцева недостатність, фармакотерапія, нирки.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 20–24

Impact of drug therapy on long-term prognosis in patients with ischemic heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction

D. A. Lashkul

Improvement of the treatment of cardiovascular disease has led to an increase number of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), but at the moment there is no differentiated approach based on the principles of evidence-based medicine.



Aim. To investigate the effect of modern combined drug therapy for long-term prognosis in patients with ischemic HFpEF and renal dysfunction.

Materials and methods. The study involved 243 patients (80.3 % men) with ischemic HFpEF with renal dysfunction (age 58.7±9.3 years). Therapy included: ACE inhibitors/ARBs (98.3 %), statins (95.9 %), antiplatelet agents (94.2 %), beta blockers (91.3 %), diuretics (53.5 %), trimetazidine (30.9 %), calcium antagonists (26.3 %), mineralocorticoid receptor antagonists (16.5 %), amiodarone (11.9 %). The follow-up period was 3 years. The cumulative survival curves were constructed by the Kaplan-Meier method using and groups were compared with the log-rank test.

Results. It was found that the torasemide inclusion in the therapy of patients with ischemic HFpEF and renal dysfunction in comparison with furosemide was accompanied by a reduction in adverse cardiovascular events (hazard ratio (HR) 4.92; 95 % CI 1.47-16.4; p=0.009), ARB has a positive effect (HR 0.46; 95 % CI 0.21-1.07; p=0.07), and the inclusion of amiodarone was accompanied by an increase number of adverse events (HR 3.27; 95 % CI 1.38-7.74, p=0.006). Beta-blockers reduced the risk of sudden cardiac death (HR 0.09; 95% CI 0.01-0.58, p=0.01). It was found that amiodarone (HR 4.69; 95 % CI 1.26-17.3; p=0.02) and AMR (HR 4.81; 95 % CI 1.62-14.3; p=0.004) increased the risk of hospitalization.

Conclusion. As a result of a three-year follow-up of patients with ischemic HFpEF and renal dysfunction it was found that among diuretics torasemide has preference over furosemide in respect of the impact on cumulative endpoint. Beta-blockers were effective in preventing sudden cardiac death, and angiotensin II receptor blockers reduced the risk of atherothrombotic events.

Key words: Heart Failure, Drug Therapy, Kidney.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 20–24

Больные с хронической сердечной недостаточностью (ХСН–СФВ) составляют 30–50 % всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью [1]. Ежегодная смертность среди больных ХСН–СФВ составляет около 5,2 %, и основной причиной является кардиоваскулярная смерть [2], а частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН сравнима с госпитализацией больных со сниженной ФВ [3]. Прогрессирующее ухудшение функции почек ассоциировано с худшим прогнозом для пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью [4]. Данная взаимосвязь выявлена для пациентов со сниженной ФВ, и отсутствуют данные о взаимосвязи почечной дисфункции и ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ.

В настоящее время чётких рекомендаций и схем медикаментозной терапии больных с ХСН–СФВ нет. Согласно существующим гайдлайнам Европейского общества кардиологов лечение пациентов с ХСН–СФВ носит рекомендательный характер и направлено на коррекцию всех факторов и заболеваний, способствующих развитию диастолических расстройств, появлению и прогрессированию СН [1]. Препаратов для её лечения с эффективностью, доказанной в крупных рандомизированных клинических исследованиях, нет. Имеются лишь единичные данные по отдельным классам лекарственных препаратов, которые констатируют, что, несмотря на обоснованность применения, представители этих классов не оказывают существенного влияния на клинические проявления, внутрисердечную гемодинамику, а также прогноз пациентов с ХСН–СФВ. Представляет научный и практический интерес изучение влияния современной фармакотерапии на отдалённый прогноз у пациентов с ХСН–СФВ и почечной дисфункцией.

Цель работы

Оценить влияние современной фармакотерапии на долгосрочный прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохранённой фракцией выброса левого желудочка и почечной дисфункцией.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе отделения аритмий и сердечной недостаточности КУ «Областной медицинский центр сердечно-сосудистых заболеваний» ЗОС. Исследова-

ние выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Запорожского государственного медицинского университета (протокол № 6 от 20.09.2012). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие. В исследование включено 243 больных (200 (80,3 %) мужчин) с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, средний возраст – 58,7±9,3 года (табл. 1). ХСН диагностировали и оценивали согласно Рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2012) Ассоциации кардиологов Украины и Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности, ХСН с сохранённой ФВ определяли при ФВ ЛЖ>45 % [5]. Этиология ХСН: у 221 (90,9 %) больного было сочетание ИБС и ГБ, у 22 (9,1 %) – ИБС. Хроническая сердечная недостаточность 2 функционального класса (ФК) диагностирована у 112 (46,1 %) больных, 3 ФК – у 126 (51,8 %), 4 ФК – у 5 (2,1 %) пациентов. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 165 (67,9 %) больных. Скорость клубочковой фильтрации рассчитали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

В качестве твёрдых клинических конечных точек учитывались все фатальные и нефатальные атеротромботические события, включая повторный ИМ и внезапную сердечную смерть, все случаи СН и госпитализации в связи с этой причиной, зарегистрированные в течение 3 лет после подписания информированного согласия.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета статистических программ «Statistica 6.0» (пакет StatSoft Inc., США, № лицензии AXXR712D833214FAN5). Все данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (±SD), медианы (Me), межквартильного интервала (МКИ) в зависимости от характера распределения переменных. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для оценки статистических характеристик в различных группах использовали множественное сравнение по однофакторному дисперсионному анализу Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA) с попарным сопоставлением по критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney U

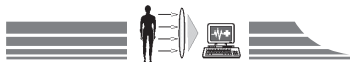


Таблица 1

Общая характеристика больных ХСН ишемического генеза с сохранённой фракцией выброса ЛЖ

Показатели, единицы измерения	Общая когорта
	(n=243)
Возраст, лет	58,7±9,3
Мужчины, n (%)	200 (82,3)
АГ, n (%)	221 (90,9)
ИМ в анамнезе, n (%)	165 (67,9)
ФП, n (%)	32 (13,2)
Курение, n (%)	72 (29,6)
ЛПНП>1,8 ммоль/л, n (%)	194 (79,8)
СД, n (%)	40 (16,5)
ФК ХСН III–IV, n (%)	131 (53,9)
Шкала Борга, баллы	4,3±1,3
САД, мм рт. ст.	137,7±19,5
ДАД, мм рт. ст.	84,9±11,1
ЧСС, уд/мин	73,9±12,8
ИМТ, кг/м ²	30,3±5,4
СКФ, мл/мин/1,73м ²	78,1±18,1
Креатинин, ммоль/л	91,4±17,3
NT-проBNP, пг/мл	153 [42–431]
Цистатин С, нг/мл	1087 [925–1424]
Макроальбинурия, n (%)	52 (21,4)
ОЛП, см ³	45,0±16,4
ИОЛП, см ³ /м ²	11,5±3,8
КДР, см	5,23±0,55
КДО, мл	118,1±32,8
ТЗСЛЖ, см	1,20±0,18
ФВ, %	59,2±8,4
ИММЛЖ, г/м ²	136,7±29,7
ДЛА _{снет} , мм рт. ст.	27,1±8,8
МР, степень	1,12±0,7
Лечение, n (%)	
ИАПФ/БРА	214/25 (98,3)
Бета-блокаторы	222 (91,3)
Диуретики	130 (53,5)
АМР	40 (16,5)
Антиагреганты	229 (94,2)
Статины	233 (95,9)
Антагонисты кальция	64 (26,3)
Триметазидин	75 (30,9)

Test). Для анализа таблиц сопряжённости 2×2 при сравнении категоризированных переменных применяли двусторонний точный критерий Фишера или Chi² тест. Для оценки функции выживания использовали метод множественных оценок Каплана-Мейера. Для сравнения выживаемости в группах использовался Log-rank-тест. Различия считали достоверными при значениях p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов наблюдения показал: неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ССС) в течение периода наблюдения возникли у 54 (22,2 %) пациентов, среди которых внезапная сердечная смерть – у 7 (2,8 %), повторный фатальный инфаркт миокарда – у 5 (2,1 %), госпитализация в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности – у 32 (13,2 %), нефатальный повторный ИМ – у 5 (2,1 %), нефатальный инсульт – у 5 (2,1 %).

Группа пациентов, достигшая кумулятивной конечной точки, была достоверно старше по возрасту, чаще имели перенесённый ИМ и ФП в анамнезе, больше пациентов с ФК по NYHA III–IV, более высокий балл по шкале Борга. Отмечается более низкое среднее ДАД и высокая ЧСС. Данные лабораторных исследований свидетельствуют о более высоком уровне креатинина, NTproBNP, цистатина С, чаще присутствует макроальбинурия и ниже – расчётная СКФ. Анализ структурно-функциональных показателей выявил в группе ССС достоверно более высокие линейные и объёмные показатели левого предсердия и левого желудочка, ИММЛЖ, ДЛА_{снет}, степени МР и ниже ФВ.

В отношении влияния фармакотерапии на достижение кумулятивной конечной точки у больных ХСН ишемического генеза с сохранённой ФВ ЛЖ нами установлено следующее: использование торасемида в сравнении с фуросемидом сопровождалось снижением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 4,92; 95 % ДИ 1,47–16,4; p=0,009), включение блокаторов рецепторов к ангиотензину II оказывало положительный эффект на границе статистической достоверности (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,21–1,07; p=0,07), а включение амиодарона сопровождалось увеличением числа неблагоприятных событий (ОР 3,27; 95 % ДИ 1,38–7,74; p=0,006).

Анализ влияния фармакотерапии на внезапную сердечную смерть показал: среди всех групп препаратов установлен положительный эффект только для бета-блокаторов (ОР 0,09; 95 % ДИ 0,01–0,58; p=0,01).

Влияние на течение заболевания: установлено, что амиодарон (ОР 4,69; 95 % ДИ 1,26–17,3; p=0,02) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (ОР 4,81; 95 % ДИ 1,62–14,3; p=0,004) увеличивали риск госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

Влияние на риск возникновения атеротромботических событий у больных ХСН ишемического генеза с сохранённой ФВ ЛЖ в течение трёхлетнего периода наблюдения: установлено увеличение риска возникновения атеротромботических событий при сравнении фуросемида и торасемида (ОР 4,92; 95 % ДИ 1,47–16,9; p=0,009) и при использовании амиодарона (ОР 3,27; 95 % ДИ 1,38–7,74; p=0,006).

В исследовании установлено, что среди диуретиков торасемид имеет преимущество перед фуросемидом в отноше-

нии влияния на кумулятивную конечную точку и в частности на риск госпитализации вследствие декомпенсации сердечной деятельности и развитие атеротромботических событий. Нами получены данные о положительном эффекте от включения в схему лечения блокаторов рецепторов к ангиотензину II за счёт влияния на атеротромботические события. В то же время обращает на себя внимание ухудшение прогноза у больных при включении в схему лечения амиодарона и антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

На сегодня основой лечения больных с СН с сохранённой ФВ является контроль симптомов и лечение сопутствующих заболеваний. То есть терапия только уменьшает симптомы,



но мало влияет на уменьшение смертности, следовательно, разработка лечения у таких больных является перспективной. Несмотря на малое количество рандомизированных клинических исследований, лечение больных СН с сохранённой ФВ в значительной степени эмпирическое и главным образом сосредоточивается на симптоматическом подходе, контроле артериального давления, контроле объёма жидкости, оптимизации наполнения миокарда в диастолу путём контроля ритма сердца [6]. В настоящее время руководство по лечению больных с СН Европейского общества кардиологов рекомендует применять мочегонные средства с целью облегчения признаков и симптомов застоя, адекватное лечение гипертензии и ишемии миокарда также является важным, равно как и контроль ЧСС у больных с фибрилляцией предсердий [1].

Мочегонные средства, преимущественно петлевые диуретики, – это основа симптоматического лечения больных СН со сниженной ФВ и явлениями застоя. Их следует назначать в низких дозах с последующим титрованием до поддерживающих доз. Однако больные с сохранённой ФВ весьма чувствительны к изменениям объёма внутрисосудистой жидкости, поэтому нужно очень тщательно контролировать артериальное давление с целью предотвращения гипотензии. На сегодняшний день нет убедительных данных, подтверждающих снижение смертности у больных с СН со сниженной ФВ, однако ими не следует пренебрегать.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы широко применяются у пациентов с систолической СН, однако это не касается пациентов с сохранённой ФВ. Существуют только некоторые теоретические предпосылки. В то же время пациенты имеют сопутствующие заболевания и по показаниям применяют блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Исследование PEP-CHF изучало роль ингибитора АПФ периндоприла, но результаты не показали существенных различий в отношении смертности и регоспитализаций по поводу декомпенсации ХСН. CHARM preserved – одно из первых исследований с использованием блокатора рецепторов ангиотензина кандесартана у больных с СН с сохранённой ФВ, также не было показано существенной разницы по влиянию на кардиоваскулярную смерть, несмотря на тенденцию к уменьшению частоты регоспитализаций. Результаты большого исследования I-PRESERVE (ирбесартан) не продемонстрировали достоверной разницы в смертности и частоте регоспитализаций [7]. Применение антагонистов альдостерона может быть показано, учитывая снижение фиброза и другие плейотропные эффекты, но на сегодняшний день нет данных, основанных

на доказательной медицине, только отдельные пилотные исследования [8].

Целесообразность использования бета-блокаторов заключается в увеличении времени наполнения камер сердца в диастолу, однако при физической нагрузке этот механизм может нарушаться. В исследовании OPTIMIZE-HF оценивалось длительное применение бета-блокаторов у больных с СН с сохранённой ФВ после выписки из стационара. К сожалению, не было никакого преимущества при наблюдении пациентов в течение 1 года по сравнению с больными со сниженной ФВ ЛЖ, у которых положительный эффект подтверждён в других исследованиях [9]. Сейчас бета-блокаторы рекомендованы пациентам для лечения заболеваний, лежащих в основе СН, или сопутствующих, таких как гипертензия, ИБС, или для контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий [1].

Ряд исследователей независимо продемонстрировали выгоду от применения статинов в уменьшении массы ЛЖ, фиброза миокарда и улучшении податливости артериальной стенки независимо от степени снижения липидов [10]. Эти исследования противоречат исследованию CORONA, которое было нейтральным, продемонстрировали снижение летальности у пациентов с СН с сохранённой ФВ ЛЖ [11].

Исследования с ИАПФ, БРА, бета-блокаторами и АМР не сумели подтвердить снижение смертности у пациентов с ХСН с сохранённой ФВ. Тем не менее у пожилых пациентов с ХСН со сниженной и сохранённой ФВ небиволол уменьшил комбинированную конечную точку смерти или госпитализации [12] без существенной разницы между эффектом лечения и исходным уровнем ФВ [13].

Выводы

1. По результатам трёхлетнего наблюдения за пациентами с ХСН ишемического генеза с сохранённой ФВ ЛЖ и почечной дисфункцией установлено, что среди диуретиков торасемид имеет предпочтение перед фуросемидом в отношении влияния на кумулятивную конечную точку, в частности на риск госпитализации вследствие декомпенсации сердечной деятельности и риск развития атеротромботических событий.

2. Бета-блокаторы оказались эффективны в профилактике внезапной сердечной смерти, а блокаторы рецепторов к ангиотензину II снижали риск атеротромботических событий.

3. Выявлено ухудшение прогноза у больных при включении в схему лечения амиодарона и антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

Конфликт интересов: отсутствует.

Список литературы

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. Voors, S. Anker et al. // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37(27). – P. 2129–2200.
2. For the I-PRESERVE Investigators. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE) trial / M.R. Zile, I.S. Anand, W.S. Gaasch et al. // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. 1393–1405.
3. Heart Failure in Patients with a Normal Left Ventricular Ejection Fraction / A. Ness, R. Sanders, P. Brook et al. // *Heart, Lung And Circulation.* – 2016. – Vol. 25. – S112.
4. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis / K. Damman, M.A. Valente, A.A. Voors et al. // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 455–469.
5. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий та ін. // *Серцева недостатність.* – 2012. – №3. – С. 60–96.
6. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134(13). – e282–e293.



7. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design / P. Carson, B.M. Massie, R. McKelvie et al. // *J. Card. Fail.* – 2005. – Vol. 11(8). – P. 576–85.
8. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure / P.M. Mottram, B. Haluska, R. Leano et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 558–565.
9. Cheitlin M. Influence of Beta-Blocker Continuation or Withdrawal on Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure: Findings From the OPTIMIZE-HF Program / M. Cheitlin // *Yearbook Of Cardiology.* – 2009. – Vol. 2009. – P. 373–376.
10. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report / H. Fukuta, D.C. Sane, S. Brucks et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112(3). – P. 357–363.
11. Intermittent claudication as a predictor of outcome in patients with ischaemic systolic heart failure: analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure trial (CORONA) / S.C. Inglis, J.J. McMurray, M. Böhm et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12(7). – P. 698–705.
12. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction / D.J. Van Veldhuisen, A. Cohen-Solal, M. Böhm et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 2150–2158.
13. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS / B.A. Mulder, D.J. van Veldhuisen, H. Crijns et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1171–1178.
5. Voronkov, L. G., Amosova, K. M., Bahrii, A. E., Dziak, H. V., Diadyk, O. I., Zharinov, O. Y., et al. (2012). Rekomendatsii z diahnozyky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Sertseva nedostatnist*, 3, 60–96 [in Ukrainian].
6. (2016). 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 134(13), e282–e293. doi: 10.1161/CIR.0000000000000435.
7. Carson, P., Massie, B., McKelvie, R., McMurray, J., Komajda, M., Zile, M. et al. (2005). The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function (I-PRESERVE) Trial: Rationale and Design. *Journal Of Cardiac Failure*, 11(8), 576–585. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2005.06.432>.
8. Mottram, P. M., Haluska, B., Leano, R., Cowley, D., Stowasser, M., & Marwick, T. H. (2004). Effect of Aldosterone Antagonism on Myocardial Dysfunction in Hypertensive Patients With Diastolic Heart Failure. *Circulation*, 110(5), 558–565. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000138680.89536.A9>.
9. Cheitlin, M. (2009). Influence of Beta-Blocker Continuation or Withdrawal on Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure: Findings From the OPTIMIZE-HF Program. *Yearbook Of Cardiology*, 2009, 373–376.
10. Fukuta, H., Sane, D. C., Brucks, S., & Little, W. C. (2005). Statin Therapy May Be Associated With Lower Mortality in Patients With Diastolic Heart Failure: A Preliminary Report. *Circulation*, 112(3), 357–363. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.519876.
11. Inglis, S., McMurray, J., Böhm, M., Schaufelberger, M., van Veldhuisen, D., Lindberg, M. et al. (2010). Intermittent claudication as a predictor of outcome in patients with ischaemic systolic heart failure: analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure trial (CORONA). *European Journal Of Heart Failure*, 12(7), 698–705. doi: 10.1093/eurjhf/hfq070.
12. van Veldhuisen, D., Cohen-Solal, A., Böhm, M., Anker, S., Babalis, D., Roughton, M. et al. (2009). Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 53(23), 2150–2158. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.046.
13. Mulder, B., van Veldhuisen, D., Crijns, H., Böhm, M., Cohen-Solal, A., Babalis, D. et al. (2012). Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. *European Journal Of Heart Failure*, 14(10), 1171–1178. doi:10.1093/eurjhf/hfs100.

Сведения об авторе:

Лашкул Д. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: lashkuld@gmail.com.

Відомості про автора:

Лашкул Д. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: lashkuld@gmail.com.

Information about author:

Lashkul D. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Disease 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: lashkuld@gmail.com.

Поступила в редакцию 05.10.2016 г.



N. S. Mykhailovska, L. Ye. Miniailenko

The peculiarities of adiponectin and resistin interrelationships with the components of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease and concomitant nonalcoholic fatty liver disease

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words: Coronary Artery Disease, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Adiponectin, Resistin, Metabolic Syndrome.

Objective. To investigate the interrelationships between adiponectin and resistin levels with the components of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease and concomitant nonalcoholic fatty liver disease.

Methods. Cross-cohort analytical study involved 46 patients, the primarily selected group consisted of 24 patients, mean age 58 y (44.64) with documented coronary artery disease, stable exertional angina of II–III functional class combined with NAFLD; comparison selected group: 20 patients, mean age was 60.5 y (50.5; 65) with coronary artery disease without NAFLD. The control selected group consisted of 12 healthy individuals.

Results. A significant increase in the value of BMI by 13 % ($p < 0.05$), triglyceride levels by 36 % ($p < 0.05$) were observed in patients with coronary artery disease and NAFLD, there was valid ($p < 0.05$) increase in insulin levels compared to healthy individuals (4.75 times) and CHD patients without structural and functional changes in the liver (in 2.42 times). HOMA index levels were 5 times higher in comparison to healthy people and 2.35 times higher compared to patients with CHD ($p < 0.05$). The adiponectin serum level in patients with coronary heart disease and NAFLD was 60 % lower than among healthy individuals ($p < 0.05$), and 31.6 % ($p < 0.05$) than in the comparison group, while the level of resistin was 48 % higher in patients of the primarily selected group compared to the control selected group, and 27 % higher than in the comparison selected group ($p < 0.05$).

Conclusions. Patients with CHD associated with the nonalcoholic fatty liver disease are characterized by adipocytokine imbalance: the reduction of the adiponectin concentration and the elevation of the resistin levels if compared to the control selected group and CHD patients without liver disease. In patients with CHD combined with NAFLD, were determined multi-directional correlative interrelationships of adiponectin and resistin with components of metabolic syndrome, thus indicating pathogenesis links of found violations.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 25–30

Особливості взаємозв'язків адипонектину та резистину з компонентами метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки

Н. С. Михайловська, Л. Є. Міняйленко

Мета роботи – вивчення взаємозв'язку між рівнями адипонектину та резистину з компонентами метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.

Матеріали та методи. До поперечного когортного аналітичного дослідження в паралельних групах залучили 46 пацієнтів. Основну групу становили 24 хворих, медіана віку – 58 (44; 64) з документально підтвердженою ІХС: стабільною стенокардією напруження II–III функціонального класу (ФК) у поєднанні з НАЖХП; група порівняння – 20 хворих, середній вік – 60,5 (50,5; 65) з ІХС без НАЖХП. Контрольну групу становили 12 здорових осіб.

Результати. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця та НАЖХП спостерігали вірогідне збільшення ІМТ на 13 % ($p < 0,05$), рівня тригліцериду – на 36 % ($p < 0,05$) порівняно з хворими без патології печінки, рівня інсуліну – в 4,75 раза порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$) і в 2,42 раза порівняно з хворими на ІХС без структурно-функціональних змін у печінці ($p < 0,05$). Рівень індексу НОМА був у п'ятеро вищим порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05$) та у 2,35 раза вищим порівняно з пацієнтами з ІХС ($p < 0,05$). Рівень сироваткового адипонектину в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та НАЖХП був на 60 % нижчим, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$), і 31,6 %, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$), водночас рівень резистину був на 48 % вищим у хворих основної групи порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) і на 27 % вищим, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$).

Висновки. Хворим на ІХС, асоційовану з неалкогольною жировою хворобою печінки, притаманний дисбаланс адипоцитокінів: зменшення концентрації адипонектину та збільшення рівня резистину порівняно з контрольною групою та з хворими на ІХС без патології печінки. У хворих на ішемічну хворобу серця, що поєднана з неалкогольною жировою хворобою печінки, встановлені різноспрямовані кореляційні взаємозв'язки адипонектину та резистину з компонентами метаболічного синдрому, що свідчить про патогенетичний зв'язок виявлених порушень.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, адипонектин, резистин, метаболічний синдром.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 25–30

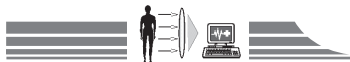
Особенности взаимосвязи адипонектина и резистина с компонентами метаболического синдрома у больных ИБС и сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени

Н. С. Михайловская, Л. Е. Миняйленко

Цель работы – изучение взаимосвязи между уровнями адипонектина и резистина с компонентами метаболического синдрома у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени.

Материалы и методы. К поперечному когортному аналитическому исследованию в параллельных группах привлечено 46 пациентов. Основную группу составили 24 больных, медиана возраста – 58 (44; 64) с документально подтвержденной ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) в сочетании с НАЖБП; в группу сравнения вошло 20 больных, средний возраст – 60,5 (50,5; 65), с ИБС без НАЖБП. Контрольную группу составили 12 здоровых лиц.

Результаты. У пациентов с ишемической болезнью сердца и НАЖБП наблюдались достоверное увеличение ИМТ на 13 % ($p < 0,05$), уровня триглицеридов на – 36 % ($p < 0,05$) по сравнению с больными без патологии печени, уровня инсулина – в 4,75 раза по сравнению



со здоровыми лицами ($p < 0,05$) и в 2,42 раза по сравнению с больными ИБС без структурно-функциональных изменений в печени ($p < 0,05$). Уровень индекса НОМА был в 5 раз выше по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$) и в 2,35 раза выше по сравнению с пациентами с ИБС ($p < 0,05$). Уровень сывороточного адипонектина у пациентов с ишемической болезнью сердца и НАЖБП был на 60 % ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$), и 31,6 %, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), в то время как уровень резистина был на 48 % выше у больных основной группы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и на 27 % выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Выводы. Больным ИБС, ассоциированной с неалкогольной жировой болезнью печени присущ дисбаланс адипоцитокинов: уменьшение концентрации адипонектина и увеличение уровня резистина по сравнению с контрольной группой и с больными ИБС без патологии печени. У больных ишемической болезнью сердца, коморбидной с неалкогольной жировой болезнью печени, установлены разнонаправленные корреляционные взаимосвязи адипонектина и резистина с компонентами метаболического синдрома, что свидетельствует о патогенетической связи выявленных нарушений.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, адипонектин, резистин, метаболический синдром.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 25–30

Introduction: coronary heart disease (CHD) is one of the most significant health and social problems in Ukraine and worldwide [1]. The abdominal type of obesity is one of the major reasons of metabolic disorders and independent risk factor for coronary heart disease development [2]. According to the Framingham Heart Study, the obesity reduces life expectancy by 6–7 years. The prevalence of coronary heart disease among men and women with obesity is 2.5 times higher than among people with normal body weight [3].

In recent years, more attention is paid to the study of the adipose tissue state because of the increased rate of comorbid and polymorbid diseases. It is proved that the adipose tissue is not only the excess of neutral fat but also one of the largest endocrine glands that produces about 10 different hormones (adipocytokines) and interacts with almost all body organs and systems. However, the interrelationships between adipocytokines and the development of coronary heart disease and comorbidities are studied insufficiently [4].

One of the diseases concomitant to the obesity is a nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) that occurs as hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [5]. According to the latest statistics, the NAFLD prevalence in Western Europe is 20–30 %, in Asia – 15 %, Russia – 27 %, including cirrhosis found in 3 % of patients with steatosis – 79.9 %, steatohepatitis – 17.1 % [6].

The statistical data on the prevalence of this disease in Ukraine are absent because of the asymptomatic disease course on the early and late stages; hence this complicates the diagnostics [7]. NAFLD is regarded as a condition associated with insulin resistance (IR), regardless of weight, body mass index (BMI), fat distribution and glucose tolerance [8].

In the development of IR, the important role is played by adipocytokine proteohormones formed in adipose tissue. The main adipocytokines that enhance the effect of insulin are leptin and resistin, tumor necrosis factor – alpha (TNF- α), interleukin-6, however, adiponectin contributes to insulin resistance [9].

Two of the adipocytokines playing a direct role in the remodeling of the myocardium are adiponectin and resistin. It was established that low adiponectin concentration in blood serum is associated with the increased risk of cardiovascular pathology; it is confirmed primarily in patients with NAFLD [10]. On the other hand, the low adiponectin concentration in blood serum is closely related to the high fat content in the liver, and with reduced metabolism of lipoproteins that contain large amounts of triglycerides. This low concentration may also influence the predisposition of coronary vessels towards the formation

of atheromas, thus influencing sufficiently the pathogenesis of acute coronary syndrome. Under this circumstance, the high level of adiponectin is associated with congestive heart failure and mortality caused by it [11]. The adiponectin inhibits the expression of vascular cell adhesion molecules (vascular cell adhesion molecule – VCAM-1) by the E-selectin endothelial cells, and the intercellular adhesion molecules (intercellular adhesion molecule – ICAM-1). Thus, the lack of adiponectin, which has the effect of vessels protection, negatively impacts the processes of atherogenesis [12].

At present, among all adipocytokines, big value is given to the study of the metabolic impact of resistin as a pathogenic factor in the development of obesity and insulin resistance. This adipocytokine is regarded as «intrahepatic cytokine» that affects the function and stimulates the anti-inflammatory effect in stellate cells of the liver, the key fibrosis modulators [13].

The anti-inflammatory effect of resistin on atherosclerosis confirms its participation in the development of endothelial dysfunction through the induction of endothelin-1 secretion. In the Italian Gtargano Heart Study (2013) the independent predictor role of resistin to increase mortality from all causes was discovered [14], in addition, it was found out that the elevation of resistin levels in blood plasma is associated with the increased risk of 5-year cardiovascular mortality. The mechanisms underlying the identified violations had not been yet clarified [15].

Today, a perspective and promising are studying of the clinical and pathogenetic significance of resistin and adiponectin in patients with nonalcoholic fatty liver disease combined with coronary artery disease, and the interrelationships of these substances with the components of metabolic syndrome.

Objective

To investigate the interrelationships between adiponectin and resistin levels with the components of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease and concomitant nonalcoholic fatty liver disease.

Materials and methods

The study was conducted in the Zaporizhzhia Central Clinical Hospital № 4, which is the clinical base of the Zaporizhzhia State Medical University Department of General Practice – Family Medicine.

Cross-cohort analytical study in parallel groups involved 46 patients, the primary selected group consisted of 24 patients, mean age 58 y (44, 64) with documented coronary artery disease, stable exertional angina of II–III functional class (FC) combined



with NAFLD; comparison selected group: 20 patients, mean age was 60.5 y (50.5; 65) with coronary artery disease without NAFLD. The control selected group consisted of 12 healthy individuals. Groups were comparable in age, sex, comorbidities nature, duration of CHD.

Exertional angina of FC II and III was diagnosed under the classification of the Canadian Heart Association. The presence of morphological and functional features of nonalcoholic fatty liver disease was determined with ultrasound examination of the liver, by the defining of its structure, size, thickness of its parts, density, ultrasound conduction, the state of the bile ducts and vascular pattern. NAFLD is diagnosed according to the following criteria: increased liver mass, increased echogenicity, reduced ultrasound conduction, reduced visualization of portal and hepatic veins branches.

Criteria for the patient to be included into the study were the next: informed consent of the patient, the presence of documented (verified) CHD and NAFLD. The patient could be excluded from the study under the following criteria: if he/she suffers alcoholic liver disease or cirrhosis, autoimmune and viral hepatitis; decompensated heart failure; acute coronary syndrome or acute cerebrovascular accident in less than 3 months prior to the study; congenital or acquired heart defects; cancer; autoimmune disorders.

In our work we followed the principles of bioethics: the main provisions of the European Convention on Human Rights and Biomedicine (from 04.04.1997), GCP (1996), Helsinki Declaration of the World Medical Association on ethical principles of scientific medical research involving human beings (1964–2000) and MOH of Ukraine № 281 of 01.11.2000. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. Before being included in the study, all participants provided written consent.

On the admission to the hospital all patients with coronary artery disease were subjected to a comprehensive examination under the generally accepted standards (MOH Ukraine № 436 of 03.07.2006). Anthropometric measurements included the definition of height, weight, body mass index: BMI = body

weight (kg)/height (m²). The assessment of total cholesterol level, triglycerides (TG), high-density lipoproteins (HDL) were performed with Biolatest assay kit (Czech Republic) by using automatic biochemical photometer-analyzer. The level of low-density lipoproteins (LDL) was calculated with the Friedewald formula (1972): LDL-C = Total cholesterol – (HDL cholesterol + TG/2.2). The atherogenic index (AI) was determined by the following formula: IA = (Total cholesterol – HDL cholesterol)/HDL cholesterol. To measure the degree of insulin resistance the index HOMA-IR was used, it is calculated on the basis of basal glucose (mmol/l) and basal insulin levels (mkED/ml) under the formula: (glucose × insulin)/22.5.

On the basis of Medical and Laboratory Training Center ZSMU (Director – M.D., Professor A. Abramov) with the help of standard ELISA reagent kits, the levels of insulin (Monobind, USA); adiponectin (Mediagnost, Germany), resistin (Mediagnost, Germany) were measured. All available reagents were used under the instructions for the analysis, added to the set.

Statistical data processing was carried out using the software package “Statistica 10.0”. (StatSoft Inc., № AXXR712D833214-FAN5) according to generally accepted practice. Analysis of the nature of the distribution of variables was assessed under the Kolmogorov-Smirnov’s criterion (D). Since all the analyzed data differed from a normal distribution, we used Mann-Whitney U-criterion to compare indexes from two independent samples. Assessment of the interrelationship between pairs of independent indexes, expressed in quantitative scale, was carried out due to the Spearman rank correlation coefficient (r). The assessment of the correlation coefficients probability was performed by comparing the calculated coefficients to the critical ones. All data are presented as median and distribution quartiles, Me (Q25; Q75). Differences were considered significant at p<0.05.

Results

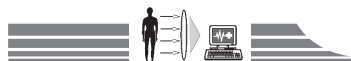
The expressiveness of the metabolic syndrome components depending on the NAFLD presence in patients with coronary artery disease is presented in *Table 1*.

Table 1

Expressiveness of metabolic syndrome components depending on the NAFLD presence in patients with coronary artery disease

Index, Unit (of measurement)	Control selected group (n=12)	CHD and NAFLD (n=15)	CHD (n=13)
BMI, kg/m ²	26.29 (24.08; 29.26)	32.44 (29.13; 37.62)**	28.73 (27.7; 31.88)
Waist, sm	80.66 (73.94; 96.42)#	94.82 (88.5; 105.1)**	89.13 (79.3; 101.6)
Systolic BP	125.0 (110.0; 130.0)	160.0 (160.0; 170.0)**	140.0 (130.0; 145.0)
Dyastolic BP	80.0 (70.0; 90.0)	95.0 (90.0; 100.0)	80.0 (65.0; 90.0)
General cholesterol, mmol/l	4.84 (4.57; 6.32)	5.67 (4.24; 6.29)	5.01 (4.21; 5.55)
LDL, mmol/l	2.86 (2.14; 4.29)	3.20 (2.79; 3.57)	3.91 (3.35; 4.1)
HDL, mmol/l	1.2 (1.12; 1.48)	0.96 (0.86; 1.34)	1.11 (0.75; 1.37)
TG, mmol/l	1.06 (1.05; 1.13)	2.27 (1.28; 2.75)**	1.66 (0.8; 1.95)
Atherogenicity index	2.45 (2.05; 3.19)	3.63 (3.42; 3.81)	3.03 (2.13; 3.76)
Insulin, mkOd/ml	3.57 (3.43; 5.33)	17.00 (6.33; 22.77)**	7.41 (0.57; 13.50)
Glucose, mmol/l	4.20 (4.1; 4.72)	5.00 (4.10; 5.80)	4.35 (3.90; 4.90)
HOMA-IR	0.66 (0.62; 0.99)	3.37 (1.50; 5.80)**	1.43 (0.68; 1.73)

Notes: * – the probability of indexes difference if compared to the control selected group (p<0.05); # – the probability of indexes difference if compared to the patients with coronary artery disease (p<0.05).



In patients with coronary artery disease and NAFLD, a significant increase in the value of BMI was observed compared to the patients with coronary heart disease by 13 % and to 22.25 % correspondingly if compared to the control selected group ($p < 0.05$).

The trend of increasing the total cholesterol and LDL cholesterol levels, atherogenic index and of reducing the HDL cholesterol in the primarily selected group compared to the patients with CHD and practically healthy individuals was observed. The triglyceride levels in patients with coronary artery disease and NAFLD was probably 2 times higher compared to the control selected group and 36 % – compared to the patients without liver disease pathologies ($p < 0.05$).

While analyzing the insulin resistance indicators the following changes were estimated: the credible difference in the glucose level between selected groups was not observed. In patients with coronary heart disease associated with NAFLD, there was valid ($p < 0.05$) increase in insulin levels compared to healthy individuals (4.75 times) and CHD patients without structural and functional changes in the liver (in 2.42 times). A similar tendency was observed regarding the HOMA index levels. It's 5 times increase in comparison to healthy people and 2.35 times increase compared to patients with CHD ($p < 0.05$) were estimated.

Therefore, in patients with combined coronary heart disease and NAFLD, the presence of all components of metabolic syndrome is observed, the most pronounced are following: abdominal obesity, hypertriglyceridemia, and hypertension.

The levels of adiponectin and resistin in patients with coronary artery disease depending on the NAFLD availability are presented in Table 2.

The imbalance of adipocytokines level in patients with coronary artery disease with concomitant NAFLD was discovered (Fig. 1). The adiponectin serum level in patients with coronary

heart disease and NAFLD was 60 % lower than among healthy individuals ($p < 0.05$), and 31.6 % ($p < 0.05$) lower than in the comparison selected group, while the level of resistin was 48 % higher than in patients of the primarily selected group compared to the control selected group, and 27 % higher than in the comparison selected group ($p < 0.05$). Under this, patients with coronary artery disease without NAFLD did not differ substantially in the levels of adiponectin and resistin from healthy individuals.

The observed interrelationships between hormones of fat tissue and indexes of carbohydrate and lipid metabolism, anthropometric parameters, insulin resistance in patients with coronary heart disease associated with NAFLD (Table 3).

As it is shown in Table 3, adipocytokines demonstrate multi-directional correlative relations with the components of metabolic syndrome.

Hypoadiponectinemia is associated with the increased BMI, CT, CAT expressiveness of insulin resistance, proatherogenic blood changes, while the increase in resistin levels is related to opposite changes.

The obtained data coincide with the results of international and domestic scientists. Thus, Y. Arita et al. (2003) specified that adiponectin plasma concentrations negatively correlate with BMI. Prospective studies have shown that adiponectin levels decreased progressively with the development of obesity, and on the contrary, under the weight reduction, the increase of circulating adiponectin levels is observed [16]. Adiponectin is mostly associated with abdominal fat tissue redistribution. Thus, according to me. M. Cnop et al. (2003) the level of blood serum adiponectin negatively correlates with the volume of intra-abdominal adipose tissue [17].

At the same time, the strong correlative dependence of adiponectin level with insulin sensitivity index is shown, that may indicate the interrelationship of low adiponectin level

Table 2

The levels of adiponectin and resistin in patients with coronary artery disease depending on the NAFLD availability

Index, Unit (of measurement)	Control selected group (n=12)	CHD and NAFLD (n=15)	CHD (n=13)
Adiponectin, mkg/ml	14.74 (14.3; 15.6)	5.93 (2.91; 8.03)*#	8.67 (5.35; 10.27)
Resistin, ng/ml	6.32 (5.04;7.98)	9.39 (5.04; 15.12)*#	7.35 (6.93; 9.45)

Notes: * – the probability of indexes difference if compared to the control selected group ($p < 0.05$); # – the probability of indexes difference if compared to the patients with coronary artery disease ($p < 0.05$).

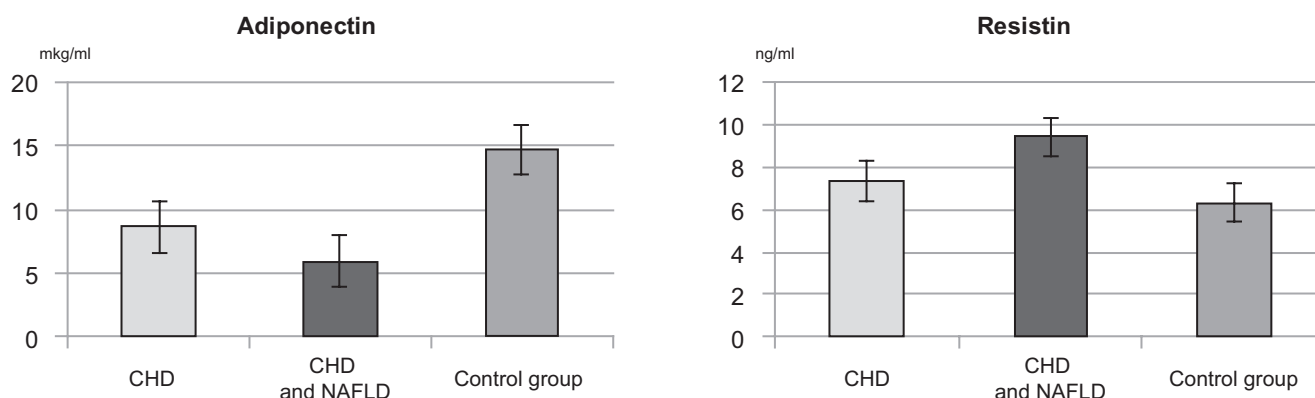


Fig. 1. The Concentration of adiponectin and resistin in patients with coronary heart disease, depending on the availability NAFLD.



Table 3

Correlative interrelationships between adiponectin and resistin and components of metabolic syndrome in patients with CHD associated with nonalcoholic fatty liver disease

Index	BMI	Waist	Systolic BP	Insulin	Glucose	HOMA	General cholesterol	TG	Atherogenicity index
Adiponectin	(r= -0.44; p<0.05)	(r= -0.68; p<0.05)	(r= -0.58; p<0.05)	(r= -0.47; p<0.05)	(r= -0.62; p<0.05)	(r= -0.42; p<0.05)	(r= -0.60; p<0.05)	(r= -0.55; p<0.05)	(r= -0.81; p<0.05)
Resistin	(r=+0.50; p<0.05)	(r=+0.63; p<0.05)	(r=+0.60; p<0.05)	(r=+0.42; p<0.05)	(r=+0.59; p<0.05)	(r= +0.35; p>0.05)	(r= +0.34; p>0.05)	(r=+0.42; p<0.05)	(r=+0.54; p<0.05)

with the development of insulin resistance [18]. According to S. A. Butrova et al. (2006), hypoadiponectinemia in men with abdominal obesity is associated with metabolic disorders, 42 % of patients were diagnosed hypertriglyceridemia 58 % – hypercholesterolemia and 52 % – insulin resistance. At low adiponectin level, the metabolic syndrome was diagnosed in 52 % of men with abdominal obesity [19]. In a number of studies, the clinical significance of hypoadiponectinemia as a risk factor for cardiovascular disease was evidenced. According to Y. Matsuzawa (2010), the low level of adiponectin is the independent risk factor for coronary heart disease and NAFLD [18]. According to the results of G. Musso and C. Finelli (2013), low levels of adiponectin in patients with NASH correlate to the development of the disease [20]. Clinical studies verified that NAFLD patients have reduced adiponectin level and it correlates oppositely with the severity of inflammation and liver damage [21]. It is proved that adiponectin reduces the degree of steatosis under the high-energy diet, obesity, and insulin resistance [22]. A. T. Teplyakov et al. (2015) suggested that the continuous running of resistin-induced inflammation plays a significant role in the development of insulin resistance [23].

Today, numerous studies that link the pathological role of obesity with elevated levels of circulating resistin are conducted. C. H. Sheng et al. (2013) elicited a positive correlative relationship between the degree of obesity, insulin resistance and increase in the levels of resistin [24]. However, it was discovered in the study of J.V. Silha et al. (2004) that resistin does not correlate with BMI, but its relationship with IP is significant.

In their studies, E. Tsochatzis and C. Pagano (2009) showed that serum levels of resistin in patients with NAFLD are higher than in the control selected group, and positively correlate with inflammation and liver fibrosis severity [25].

Conclusions

1. In patients with coronary artery disease, combined with NAFLD the increased levels of triglycerides, systolic blood pressure, body mass index, waist circumference, HOMA index were determined compared to those of the control selected group and in patients with coronary artery disease without liver pathology.

2. Patients with CHD associated with the nonalcoholic fatty liver disease are characterized by adipocytokine imbalance: the reduction of the adiponectin concentration and the elevation of the resistin levels if compared to the control selected group and CHD patients without liver disease.

3. Multi-directional correlative interrelationships of adiponectin and resistin with components of metabolic syndrome were determined in patients with coronary heart disease combined with nonalcoholic fatty liver disease, thus indicating pathogenesis links of found violations.

Prospects for further research: the study of the interrelationships of hormones of adipose tissue with the clinical course of CHD associated with nonalcoholic fatty liver disease and the development of criteria for the selection of optimal treatment regimens of these patients is an important area for further research.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

References

- Horbas, I. M. (2010). Otsinka poshyrenosti ta kontroliu faktoriv ryzyku sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan sered naseleння ta likariv [Evaluation of prevalence and control of risk factors for cardiovascular disease in the population and doctors]. *Liky Ukrainy*, 1, 4–9. [in Ukrainian].
- Serkova, V. K., Kobrynychuk, Y. L., & Romanova, V. A. (2011). Leptin u bol'nykh ishemicheskoy bolezni serdca v sochetanii s sakharnym diabetom [Leptin in patients with coronary heart disease combined with diabetes]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 3, 19–23. [in Ukrainian].
- Knight, J. A. (2011). Diseases and Disorders Associated with Excess Body Weight. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 41(2), 107–140.
- Serediuk, N. M., & Vatseba, M. O. (2013). Rol markeriv symtemnoi imunozapalnoi aktyvatsii, leptynu ta adyponektynu u perebihu esentsialnoi arterialnoi hipertenzii v poiednanni z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia, ozhyrinniam ta podahroiu [Role of markers of systemic immunoinflammatory activation, leptin and adiponectin in the course of essential hypertension in combination with ischemic heart disease, obesity and gout]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*, 13(3), 260–263. [in Ukrainian].
- Fadeenko, G. D., Solomenceva, T. A., Dovganyuk, I. E', & Sytnik, K. A. (2014). Rannie priznaki ateroskleroza u bol'nykh s nealkogol'noj zhirovoy bolezni'yu pecheni [The early signs of atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. *Suchasna gastroenterologhiia*, 4(78), 32–37. [in Ukrainian].
- Balukova, E. V., Baryshnikova, N. V., & Belousova, L. N. (2016). Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: sovremennoye sostoyaniye problemy [Nonalcoholic fatty liver disease: state of the art]. *Farmateka*, 2, 63–68. [in Russian].
- Vdovychenko, V. I., & Aksentychuk, H. B. (2013). Poshyrenist nealkoholnoi zhyrovoy khvoroby pechinky sered pomerlykh, yaki strazhdaly na tsukrovyy diabet 2 typu [Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among the dead, who suffered from type 2 diabetes mellitus]. *Suchasna gastroenterologhiia*, 1(69), 41–46. [in Ukrainian].



8. Corey, K., & Vuppalanchi, R. (2012). Assessment and management of comorbidities (including cardiovascular disease) in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Liver Disease*, 1(4), 114–116. doi: 10.1002/cld.26.
9. Mitchenko, O. I., Romanov, V. Yu., Yanovska, K. O. Gelmedova, M. M., & Yakushko, L. V. (2011). Adypokiny ta yikh spivvidnoshennya u khvorykh z metabolichnym syndromom [Adipokins and their ratios in patients with metabolic syndrome]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 6, 71–78. [in Ukrainian].
10. Ohashi, K., Ouchi, N., & Matsuzawa, Y. (2012). Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie*, 94(10), 2137–2142. doi: 10.1016/j.biochi.2012.06.008.
11. Wild, S., Byrne, C., Tzoulaki, I., Lee, A., Rumley, A., Lowe, G., & Fowkes, F. (2009). Metabolic syndrome, haemostatic and inflammatory markers, cerebrovascular and peripheral arterial disease: The Edinburgh Artery Study. *Atherosclerosis*, 203(2), 604–609. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.028.
12. Matsuzawa, Y. (2010). Adiponectin: A Key Player in Obesity Related Disorders. *CPD*, 16(17), 1896–1901. doi: 10.2174/138161210791208893.
13. Babak, O. Ya., Kolesnikova, E. V., & Kravchenko, N. A. (2011). Moduliruyushchaya rol' adipocitokinov v razvitii nealkogol'noj zhirovoj bolezni pečeni [The modulating role of adipocytokines in the development of nonalcoholic fatty liver disease]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 2, 84–91. [in Ukrainian].
14. Menzaghi, C., Bacci, S., Salvemini, L., Mendonca, C., Palladino, G., Fontana, A., et al. (2013). Serum Resistin, Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*, 8(6), e64729. doi: 10.1371/journal.pone.0064729.
15. Marcy Silver, Y. (2013). Resistin Is a Novel Biomarker for a Risk of Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Diseases & Diagnosis*, 01(04).
16. Kosygina, A. V. (2011). Adipocitokiny v nauchnoj i klinicheskoy praktike [Adipocytokines in research and clinical practice]. *Ozhirenie i metabolizm*, 1, 32–39. [in Russian].
17. Aleidi, S., Issa, A., Bustanji, H., Khalil, M., & Bustanji, Y. (2015). Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(3), 250–256. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2014.11.011>.
18. Panchyshyn, J. M., Kondratuk, M. O., Guk-Leshnevska, Z. O., & Zenin, V. V. (2013). Chastota ozhyrinnia u khvorykh iz sertsevoiu nedostatnistiu [Prevalence of obesity in patients with heart failure]. *Medychna hidrolohiia ta reabilitatsiia*, 11(2), 63–67. [in Ukrainian].
19. Butrova, S. A. (2013). Ot e'pidemii ozhireniya k e'pidemii sakharnogo diabeta [From the obesity epidemic to epidemic of diabetes]. «Novosti medicyny i farmacii» *Gastroe'nterologiya*, 2, 19–24. [in Ukrainian].
20. Finelli, C. (2013). What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? *World Journal of Gastroenterology*, 19(6), 802–12. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.802.
21. Kovalova, J. O. (2010). Funktsionalnyj stan endoteliiu u khvorykh na stabil'nu stenokardiiu z nadlyshkovoju masoiu tila ta ozhyrinniam [Functional state of endothelium in patients with stable angina overweight and obesity]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 1, 143–146. [in Ukrainian].
22. Kravchenko, N. A., & Klimenko, N. N. (2012). Mekhanizmy razvitiya kardiometabolicheskogo sindroma pri ozhirenii [Mechanisms of development of cardio metabolic syndrome, obesity]. *Problemy endokrynoi patolohii*, 1, 84–93. [in Ukrainian].
23. Teplyakov, A. T., Akhmedov, Sh. D., Suslova, T. Ye., Andriyanova, A. V., Kuznetsova, A. V., Protopopova, N. V., et al. (2015). Vliyaniye rezistora na techenie ishemicheskoy bolezni serdca u paciyentov s sakharnym diabetom 2-go tipa [Influence of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Byulleten' sibirskoj medicyny*, 14(5), 73–82. [in Russian].
24. Sheng, C., Du, Z., Song, Y., Wu, X., Zhang, Y., Wu, M., et al. (2013). Human Resistin Inhibits Myogenic Differentiation and Induces Insulin Resistance in Myocytes. *BioMed Research International*, 2013, 1–8.
25. Tsochatzis, E., Papatheodoridis, G., & Archimandritis, A. (2009). Adipokines in Nonalcoholic Steatohepatitis: From Pathogenesis to Implications in Diagnosis and Therapy. *Mediators of Inflammation*, 2009, 1–8. doi: 10.1155/2009/831670.

Information about authors:

Mykhailovska N. S., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of General Practice – Family Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Miniailenko L. Ye., PhD student at the Department of General Practice – Family Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: luba89@gmail.com.

Відомості про авторів:

Михайловська Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Міняйленко Л. Є., аспірант каф. загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: luba89@gmail.com.

Сведения об авторах:

Михайловская Н. С., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей практики – семейной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Миняйленко Л. Е., аспирант каф. общей практики – семейной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: luba89@gmail.com.

Поступила в редакцию 28.09.2016 г.



V. A. Visir, G. I. Makurina

Clinical efficiency and dermoprotection of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate drug in case of psoriasis: from the antioxidation point of view

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words: Antioxidants, PASI Index, Life Quality, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine Succinate, Clinical Study.

Objective. To study the clinical significance of oxidative processes modulation within frames of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate dermatropic efficiency assessment in patients with psoriasis affected by arterial hypertension.

Materials and methods. The results of this study are based on data of comprehensive examination and supervision of 30 patients suffering from psoriasis with different clinical forms such as normal levels of blood pressure (the control group) or in combination with hypertension (the study group).

Results. The comparative description of the antioxidative therapy efficiency was performed by the end of treatment. The findings showed significantly positive antioxidant-dependent mechanisms of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate clinical efficiency in patients with psoriasis affected by arterial hypertension.

In case of patients with combined psoriasis and essential hypertension course 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate therapy caused reliable decrease of free-radical oxidation intensification in particular nitrosative (reliable decrease of nitrotyrosine) and oxidative (negative dynamics of endothelin-1 and positive dynamics as to glutathione metabolism) stresses. That, in its turn, decreased the evidence of apoptotic and inflammatory processes (caspase-8 and TNF- α regress) both directly and indirectly by means of mediating anti-inflammatory effect on endothelium cells and macrophages of anticoagulant proteinase through endothelial protein C receptor (EPCR) with production of components and structures of extracellular matrix and disturbance of microcirculation. Thus, it determines the key pathogenetic aspects of psoriasis. The decrease of VEGF expression indicators level (vascular endothelial growth factor) and serotonin, associated with this combined therapy, had stipulated statistically significant positive clinical and subjective effect in form of regress of dermatological changes (PASI index), decrease of itch (optimization of serotonin biosynthesis and reduction of methionine conversion (with homocysteine formation)) and improvement of life quality.

Conclusions. Taking into account potential influence of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on these pathophysiological predictors and pathogenesis, which are to some extent involved in formation and progression of psoriatic disease, use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate is sufficiently effective in conditions of psoriasis therapy optimization.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 31–38

Клінічна ефективність і дермопротекція 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату при псоріазі: погляд із позицій антиоксидації

V. A. Visir, G. I. Makurina

Рекомендації щодо терапії пацієнтів, які страждають одночасно на псоріаз та артеріальну гіпертензію, вкрай нечисленні.

Мета роботи – вивчити клінічну значущість модуляції оксидативних процесів у рамках оцінювання дерматотропної ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у хворих на псоріаз на тлі артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи. Результати цього дослідження засновані на даних комплексного обстеження та спостереження за 30 пацієнтами, які страждають на різні клінічні форми псоріазу як з нормальними цифрами артеріального тиску (контрольна група), так і в поєднанні з артеріальною гіпертензією у вигляді гіпертонічної хвороби (основна група).

Результати. Здійснили порівняльну характеристику антиоксидантної ефективності терапії наприкінці лікування. Дані показали доволі позитивні антиоксидант-залежні механізми клінічної ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у хворих на псоріаз на тлі артеріальної гіпертензії.

У хворих із поєднаним перебігом псоріазу та гіпертонічної хвороби терапія 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом сприяла вірогідному зниженню проявів інтенсифікації вільно-радикального окислення, зокрема нітрозуючого (вірогідне зменшення нітротирозину) та оксидативного (негативна динаміка ендотеліну-1 і позитивна щодо метаболізму глутатіону) стресів, що, своєю чергою, зменшувало вираженість апоптотичних і запальних процесів (регрес каспаз-8 і ФНП-альфа) як безпосередньо, так і опосередковано через дію антикоагулянтної протеїнази на клітини ендотелію та макрофаги через ендотеліальний рецептор протеїну С (EPCR), регулюючи продукцію компонентів і структур екстрацелюлярного матриксу з порушенням мікроциркуляції, детермінуючи таким чином ключові патогенетичні аспекти розвитку псоріазу. Зниження рівня показників експресії VEGF (регулятор утворення мікросудин) і серотоніну на тлі цієї комбінованої терапії зумовлювало статистично значущий позитивний клінічний і суб'єктивний ефект у вигляді регресу дерматологічних змін (індекс PASI), зменшення свербіж (оптимізація біосинтезу серотоніну та редукція конвертації метіоніну з утворенням гомоцистеїну), поліпшення якості життя.

Висновки. З урахуванням потенційного впливу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на відзначені патофізіологічні предиктори та ланки патогенезу, які в однаковій мірі залучаються при формуванні та прогресуванні псоріазу, можна зробити висновок: застосування цього препарату є доволі перспективним у плані оптимізації терапії досліджуваного дерматозу.

Ключові слова: антиоксиданти, індекс PASI, якість життя, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, клінічне дослідження.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 31–38

Клиническая эффективность и дермопротекция 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината при псориазе: взгляд с позиций антиоксидации

V. A. Visir, G. I. Makurina

Рекомендации относительно терапии пациентов, страдающих одновременно псориазом и артериальной гипертензией, крайне малочисленны.



Цель работы – изучить клиническую значимость модуляции оксидативных процессов в рамках оценки дерматотропной эффективности 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината у больных с псориазом на фоне артериальной гипертензии.

Материалы и методы. Результаты этого исследования основаны на данных комплексного обследования и наблюдения за 30 пациентами, страдающими различными клиническими формами псориаза как с нормальными цифрами артериального давления (контрольная группа), так и в сочетании с артериальной гипертензией в виде гипертонической болезни (основная группа).

Мы провели сравнительную характеристику антиоксидантной эффективности терапии к окончанию лечения. Полученные данные показали достаточно позитивные антиоксидант-зависимые механизмы клинической эффективности 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината у больных с псориазом на фоне артериальной гипертензии.

Результаты. У больных с сочетанным течением псориаза и гипертонической болезни терапия 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинатом способствовала достоверному снижению проявлений интенсификации свободно-радикального окисления, в частности нитрозирующего (достоверное уменьшение нитротирозина) и оксидативного (негативная динамика эндотелина-1 и позитивная в отношении метаболизма глутатиона) стрессов, что в свою очередь уменьшало выраженность апоптотических и воспалительных процессов (регресс каспазы-8 и ФНО-альфа) как напрямую, так и косвенно, опосредуя противовоспалительное действие антикоагулянтной протеиназы на клетки эндотелия и макрофаги через эндотелиальный рецептор протеина С (EPCR), регулируя продукцию компонентов и структуру экстрацеллюлярного матрикса с нарушением микроциркуляции, детерминируя таким образом ключевые патогенетические аспекты развития псориаза. Снижение уровня показателей экспрессии VEGF (регулятор образования микрососудов) и серотонина на фоне этой комбинированной терапии обуславливало статистически значимый позитивный клинический и субъективный эффект в виде регресса дерматологических изменений (индекс PASI), уменьшения зуда (оптимизация биосинтеза серотонина и редукция конвертирования метионина с образованием гомоцистеина), улучшения качества жизни.

Выводы. С учётом потенциального влияния 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината на указанные патофизиологические предикторы и звенья патогенеза, которые в той или иной степени вовлекаются при формировании и прогрессировании псориаза, можно сделать вывод, что применение этого препарата является достаточно перспективным в плане оптимизации терапии изучаемого дерматоза.

Ключевые слова: антиоксиданты, индекс PASI, качество жизни, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, клиническое исследование.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 31–38

Relevance

Psoriatosis, being one of the most widespread chronic diseases in the world, has its share of approx, 2–3 % of the world people in structure of general disease incidence and it makes 12–15 % in the structure of general dermatologic diseases incidence [1,2]. During last years there was formed the vector of serious and torpid psoriasis forms growth that is undoubtedly interesting for researchers and specialists. This dermatosis is considered as genetically determined disease which proceeds as inflammatory process in derma with disorder of proliferation and differentiation of keratinocytes under effect of different trigger factors [3,4]. In spite of many researches none of the existing hypotheses is recognized up to now. The most widespread hypotheses are genetic, neurogenic, viral, metabolic and immunologic [5–7].

Taking into account all updated etiology and pathogenesis concepts obtained due to scientific researches of the last years the psoriasis is considered as typical pathologic inflammatory process in conditions of antioxidant defense systems functional insufficiency and overexpression of apoptotic receptors and also disorder of thiol-disulfide balance. It permits us to make corrections in existing psoriasis treatment regimens, taking into account the above mentioned pathogenetic links [8]. Hyperstimulation of malpighian layer cells proliferation in case of inflammation and in conditions of high antioxidative activity lead to the abrupt increase of speed for movement of keratinocytes to the outside under apoptotic influence of atmospheric oxygen and its reactive species causing the apoptotic death of keratinocytes with evident expression of apoptotic receptors [9,10]. Oxidative stress of keratinocytes which didn't pass the differentiation stage – is the trigger mechanism for formation of defective corneal layer – the psoriatic process key link. Besides the antioxidative system activity is considerably changed in particular due to increase in ceruloplasmin concentration and decrease in α -to-

copherol, that indicates the available inflammatory syndrome. Free radicals which are formed due to lipid peroxidation have very important pathogenetic role in inflammation of epidermis development in case of psoriasis [11,12].

In case of comorbide conditions, in particular, if the patient simultaneously has psoriasis and essential hypertension at the beginning of oxidative stress development the moderately increased oxidative activity of plasma and erythrocytes is compensated by rise of vitamin E effect in plasma and effect of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase in erythrocytes. Progress of comorbide pathology is accompanied by intensification of free-radical oxidation and decrease of thiol-disulfide ratio which are not compensated by activation of the main antioxidative systems of plasma and erythrocytes [13,14]. Decompensated stage of the oxidative stress which is typical for more serious category of patients includes the evident intensification of all pro-oxidant reactions, total depression of antioxidative systems, high oxidation rate of low density lipoproteins, endogenous toxemia and disorder of the cell cytosolic and membranous structures. Oxidative and modified low density lipoproteins and proteins – the substances of low and medium molecular mass, metabolites of free-radical oxidation are the factors of endogenous intoxication [15].

Considering peculiarities of pathogenesis of psoriasis combined with essential hypertension, one of the key aspects in complex treatment regimen with comorbide pathology is the drugs with evident antioxidative and antihypoxant effects. Based on earlier performed researches of different pathogenetic links in order to increase efficiency of psoriasis therapy the nootropic drug “Semax” and hepatoprotector with evident antidepressant effect “Geptor” are started to be included into complex treatment regimen additionally to the standard therapy [16]. “Semax” has evident antioxidant, antihypoxant, psychostimulation and neurotrophic effect. The drug has direct effect on molecular



trigger mechanisms, normalizes cytokine balance, increases the level of anti-inflammatory factors, decreases formation of nitric oxide, causes suppression of lipid peroxidation processes, activates synthesis of superoxide dismutase and decreases the level of cyclic guanosine monophosphate. "Geptor" has detoxic, regenerative, antioxidative, antifibrosing and neuroprotective properties. It fills up deficiency of ademetionine and stimulates its generation in organism, first of all in the liver and brain [17].

Among existing drugs of antioxidative group in the modern medicine the attention is paid to the drugs with multi-modal complex effect as to the oxidative stress, for example: succinic acid derivative – ethylmethylhydroxypyridine succinate (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate). 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate as the most important component of Krebs cycle and reactions of adenosine triphosphate (ATP) biosynthesis and as antioxidant is especially interesting due to its available double protective mechanism – blocking of free radicals formation and their "trap" owing to inhibition of lipid peroxidation at the earliest stages and, respectively, normalization of oxidative phosphorylation processes and ATP synthesis. Besides, this drug activates the most important link of the organism antioxidative system-superoxide dismutase enzyme, normalizes content of lipid fractions, decreases cholesterol/phospholipids index in the cell membranes, decreases parameters of the membrane microdensity, i.e. it has wide range of effect as membrane stabilizer [18,19].

Today there is no doubt in importance and actuality of new chemical compounds search which have antioxidative properties and on the basis of which there can be created the medicinal drugs which are perspective for treatment of such diseases as psoriasis and essential hypertension as separate nosologic units and in combined mutually aggravating course. Taking into account the connection between chemical structure and targets of antioxidant effect is the required background for targeted search of new antioxidants with certain targets of effect and preliminary specified properties for more effective treatment of appropriate diseases, in development of which the key role belongs to some links of free-radical oxidation for obtaining the reliable results of dermoprotective effect.

Objective. To study clinical significance of oxidative processes modulation within frames of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate dermatotropic effect assessment in patients with psoriasis associated with arterial hypertension.

Materials and methods

Results of the present study are based on data of complex examination and dynamic supervision of 30 patients with different clinical forms of psoriasis (PS) at the progressive stage (widespread vulgar, exudative and diffuse psoriasis) in combination with essential hypertension (EH) (age was from 25 to 70, 18 men and 12 women, duration of PS and EH was 4.1 ± 0.7 and 7.2 ± 0.9 years respectively). Patients were treated in department of Zaporizhzhia Regional Dermatovenerologic Clinical Dispensary of Zaporizhzhia Region Council; and they suffered from arterial hypertension (AH) in form of essential hypertension (EH).

Lesion of the skin was widespread in 65 % of patients. The majority of patients (more than 70 %) had repeated relapses within year. According to anamnesis the aggravating psoriasis

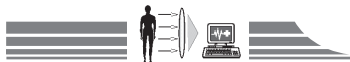
heredity was identified in 4 patients. The winter type of psoriasis was identified in 16 patients, the summer type – in 2, undifferentiated type – in 12.

Psoriasis was detected according to Adapted Clinical Guide (2013) for psoriasis diagnostics and treatment. Essential hypertension was detected respectively in accordance with Recommendations of Cardiologist Association of Ukraine (2013). All patients gave written consent for participation in the research. According to information of complex clinical-anamnestic and instrument-laboratory examination all patients have no data as to the presence of chronic kidney diseases or lesion of kidney vessels. In order to estimate psoriasis severity there was used Psoriasis Area and Severity Index (PASI) which is objective clinical system for determination of the body surface affected area and intensity of the main dermatosis symptoms. In order to estimate life quality of patients the Dermatology Life Quality Index (DLQI) was determined through filling in the Dermatology Life Quality Index questionnaire.

All patients had standard treatment in conditions of dermatological department (desensitizing, anti-inflammatory, sedative drugs, hepatoprotectors, A, C vitamins groups and 2 % salicylic and sulphur-salicylic ointments for external application) with simultaneously traditional adequate antihypertensive individually selected therapy.

All patients were divided by random on 2 groups, 15 persons each, comparable under the main clinical and dermatological parameters. In the first group the traditional therapy was added by 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate) in dose of 4 ml (200 mg) intravenously, by drop infusion 1 time per day within 10 days with further oral dosing of 500 mg (course duration is 1 month). Determination of TNF- α and Caspase-8 levels in the blood serum was performed by indirect enzyme-linked immunosorbent assay using sets of Bender MedSystems GmbH (Austria) according to instructions to the sets in vitro conditions. High sensitivity and accuracy of determination was stipulated by special binding of antigens with appropriate antibodies immobilized at the bottom of microwell that ensures capture of the target protein. The captured protein was detected by means of biotin-conjugated antibodies. Amplification of generated signal was performed by means of horseradish peroxidase enzyme (HRP) with further colorimetric determination at the wave length of 450 nm. Intensity of color developed after incubation with tetramethylbenzidine (TMB) substrate was proportional to quantity of antigen in the sample. For quantitative determination of TNF- α and Caspase-8 content in the blood serum samples the appropriate standard curves were used. Results of quantitative determination of TNF- α were shown in pg/ml and for Caspase-8 – in ng/ml.

Determination of endothelin-1, homocysteine, vascular-endothelial growth-stimulating factor A (VEGF-A), protein C endothelial receptor (EPR), serotonin in the blood serum was performed by method of indirect enzyme-linked immunosorbent assay using sets of Bender MedSystems GmbH (Austria) and determination of nitrotyrosine was performed by means of set of Hycultbiotech (Netherlands) according to instructions to the sets in vitro conditions. Research was performed based on immunological department of Training Medical and Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical University by means of



Digiscan SA 400 flatbed semi-automatic immunoenzymometric analyser of Asys Hitech (Austria, serial No.70384, the Head is Abramov A.V.).

The level of renewed and oxidated glutathione with further calculation of its ratio was estimated fluorometrically. The principle of the method is based on interaction of ortho-phthalic anhydride with renewed glutathione resulting in formation of fluorescent complex which is registered fluorometrically. In studied groups the activity of superoxide dismutase (SOD) was determined. The principle of the method is based on the fact that SOD competes with nitroblue tetrazolium (NBT) for superoxide radicals being formed due to aerobic interaction of NADH and phenazine methosulfate (PhMS). As the result of this reaction NBT is renewed to hydrazine tetrazole. If SOD is presented the percent of NBT renewal is changed.

Obtained studied values are presented in such form: sample average value \pm standard error of the average value. Normality of distribution was estimated under criteria of Kolmogorov-Smirnov (D). The results are presented as the average value and standard error of representativeness of sample average value and as median and interquartile range (25–75 percentiles if difference from the normal disturbance is). Comparison of groups according to qualitative character and during study of indices incidence degrees was performed by means of χ^2 criterion with analysis of contingency Tables. Estimation of differences was performed by means of Wilcoxon criterion. The results of research were processed using statistical license software package “Statistica® for Windows 6.0” (StatSoft Inc., No. AXXR712D833214FAN5) at the department of Medical Information Science of ZSMU and also by means of SPSS 16.0, Microsoft Excel 2013. Separate statistical procedures and algorithms are implemented as specially written macros in the appropriate programs. The differences are considered reliable at the significance level of $p < 0.05$.

Results and discussion

Analysis of dynamics in indicators of index PASI and assessment of the life quality under DLQI showed the reliable positive effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate addition to the traditional treatment regimen of PS. Thus, assessment of severity of psoriatic lesion under PASI scale during course of treatment with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate revealed the successive decrease in number of the studied index points of all patients. The average value of DLQI after treatment with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate was more reduced than in case of traditional therapy; this fact indicates the more evident improvement of life quality in the 1st group of patients. There was noted that figures of PASI and DLQI shifts in the 1st group were higher than in the 2nd one; this fact indicates the more evident dynamics of psoriasis solution for patients who had taken 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate comparing to disease course of patients who had been treated according to the standard regimen. The indicator of reliable effectiveness of therapy – decrease of PASI by 75 % (PASI 75) was revealed in 66.7 % of patients, the rest 4 patients – decrease of PASI by 50 % in comparison with the therapy start and 1 patient – decrease below PASI 50 that is stipulated by psoriasis arthropica presence; in such case it is difficult to estimate the condition because it is subjective aspect (sense of

pain and restraint). Rate of obtaining PASI 75 was statistically significantly higher than in the 1st group comparing to the 2nd one ($\chi^2=9.87$ if $p < 0.05$).

In group of patients who had taken 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate together with complex therapy the leveling of the main symptoms (erythema, infiltration, desquamation etc.) was more intensive than in the control group ($\chi^2=11.7$ if $p < 0.01$) and clinical signs of PS in the 1st group completely disappeared or significantly decreased, especially itch. Clinical dynamics in the second group was less evident and indicant, moreover in 7 cases the condition remained almost without dynamics.

The important result of the work was the change of the patient staying in hospital department duration: treatment duration associated with use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate made 18.4 ± 0.63 in average and after the standard therapy it made 24.9 ± 0.91 bed-days that indicates statistically significant ($p < 0.05$) decrease in therapy terms in group of patients who had taken this drug.

We performed the comparative analysis of the therapy anti-oxidative effectiveness by the end of treatment. Obtained data showed sufficiently positive antioxidant –dependent mechanisms of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate clinical effectiveness in patients with psoriasis associated with arterial hypertension.

Let's consider the obtained values of patients in the study groups influenced by therapy. The results of groups are shown in *Table 1*.

As can be seen from the data, there was a tendency to reduce the level of caspase-8 at 42.86 % ($p > 0.05$) after applying standard regimen 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, not exceeding in absolute values the level of caspase-8 to the end of treatment than the level of caspase-8 in patients without this drug prescription in the second group (7.69 %); that indicates the decrease of its role as proximal caspase in death of the epidermis cells by means of tumor necrosis factor (TNF) family receptors activation. Epidermal keratinocytes of the skin are programmed for spontaneous death which progresses from stratum to corneous layer of epidermis. These cells express all known caspases including caspase-8 and can be activated by ligands of TNF family by means of caspase depending way. Activation of this caspase-mediated process of the cell death enables pathological damage of epidermis. It is noted that reliable ($p < 0.05$) synchronous 28.54 % TNF- α level decrease in the first group of patients using 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, and in the second group this indicator decreased to 9.41 % that confirms the idea about more active course of inflammatory process in the skin if TNF- α value is greater and without use of antioxidants in treatment regimen. Ability of TNF- α to attack different cells in the skin leads to induction of other inflammatory cytokines, chemokines and such growth factors as 5, 6, 7 types molecules of endothelial adhesion.

After course of treatment of the first group patients with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate there was noticed reliable decrease of such indicator level as VEGF (vessel endothelium growth factor) by 26.04 % ($p < 0.05$) and in the second group the decrease of VEGF level made 8.11 %. Decrease of VEGF indicators leads to reduction of endothelium cells hyper-



Table 1

Studied indicators of the examined persons influenced by the therapy

Indicator, units of measurement	1 group		Value of differences	2 group		Value of differences
	Initially (n=15)	After therapy (n=15)		Initially (n=15)	After therapy (n=15)	
Caspase-8, ng/ml	0.14 (0.12–0.16)	0.11 (0.07–0.15)	-21.43 %	0.13 (0.11–0.18)	0.14 (0.12–0.16)	+7.69 %
Level of TNF- α , pg/ml	21.44 (16.2–22.8)	15.32 (12.61–18.41)*	-28.54 %	22.31 (18.3–25.21)	20.21 (17.5–23.73)	-9.41 %
VEGF, pg/ml	434.21 (344.4–523.6)	321.14 (264.6–382.5)*	-26.04 %	509.67 (411.3–623.8)	468.36 (264.66–582.4)	-8.11 %
Nitrotyrosine, nmole/ml	11.61 \pm 1.29	8.07 \pm 0.97*	-30.49 %	12.53 \pm 1.09	14.51 \pm 1.57	+15.80 %
Serotonin, ng/ml	190.13 \pm 18.26	121.09 \pm 10.6*	-36.31 %	178.1 \pm 23.2	167.0 \pm 14.96	-6.23 %
Endothelin-1, pmole/ml	0.88 \pm 0.09	0.53 \pm 0.06*	-39.77 %	0.81 \pm 0.08	0.73 \pm 0.09	-9.88 %
Homocysteine, mmole/ml	16.12 \pm 0.94	12.33 \pm 1.05*	-23.51 %	15.57 \pm 1.1	17.07 \pm 1.34	+9.63 %
Endothelial protein C receptor, ng/ml	950.71 \pm 38.14	713.45 \pm 41.6*	-24.96 %	914.69 \pm 45.1	908.2 \pm 52.68	-0.71 %

Note: * – $p < 0.05$ in comparison with initial values.

proliferation, invasion of endothelial cells in vascular matrix, limits formation of new capillaries; that in general slows down the pathological angiogenesis process with combined course of psoriasis and EH. At that the more obvious decrease of VEGF indicator was noticed after application of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate antioxidant.

With 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate treatment the patients of both groups also had decrease in serotonergic systems activity that became apparent in reliable ($p < 0.05$) decrease in serotonin level in the first group by more than 1/3 (36.31 %) in the first group and in the second group by 6.23 % that indicates considerable increase in efficiency of psoriasis standard therapy combined with EH, if 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate is used in the treatment regimen, because serotonin is very important in cell apoptosis regulation in case of psoriasis. The level of such considerable indicator of nitrosative stress in organism as nitrotyrosine has decreased after performed treatment. In the first group the indicator is reliably ($p < 0.05$) decreased by 30.49 % and in the second one – by 15.80 % that shows limitation of nitrosation processes and consequently decrease of epidermis cell death and damage of vascular endothelium that generally leads to stable disease remission.

Endothelin-1 is biologically active peptide of wide application range which is one of the most important regulators of endothelium functional condition and morphologically coupled with blood, on the one part, and coupled with muscular vessel wall, on the other part. Its vasoconstrictive effects are accompanied by changes of system and regional hemodynamics. During complex treatment there was noticed the decrease of endothelin-1 level reliably ($p < 0.05$) by 39.77 % in group of patients with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate therapy and without use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate the endothelin-1 decrease level made 9.88 % that yields to indicators of the first group patients in treatment effectiveness.

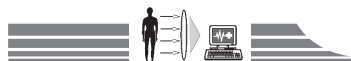
Endothelial protein C receptor (EPCR, CD201) is membrane protein, receptor having the important role in activation of protein C: EPCR intensifies activation of protein C at the effect of thrombin-thrombomodulin complex and participates in transfer

of the signal mediated by protein C which controls the blood coagulation. Endothelial receptor of protein C is considerably expressed in endothelial cells of coronary arteries and skin capillaries. Treatment of patients with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate has reliably decreased in the indicator of endothelial protein C receptor by 24.96 % ($p < 0.01$) and therapy without 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate use – by 0.71 %. These results permit to make conclusion about absence of considerable influence of the standard psoriasis and EH therapy without use of antioxidants on EPCR indicator and severity of comorbide pathology course.

Therapy of psoriasis and EH with use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate has decreased values of homocysteine reliably ($p < 0.05$) by 23.51 % in the blood of patients and without 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate use – by 9.63 % that also shows decrease of oxidative stress processes activity and limitation of pathological process in epidermis. Reliable positive connections between level of homocysteine and EH was confirmed by many researches, besides homocysteine is the predictive marker of fatal outcome due to cardiovascular diseases.

Changes of glutathione metabolism by the end of therapy course are shown in *Table 2*.

After use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in the standard therapy there was determined the logically reliable increase of renewed thiols by 27.65 % ($p < 0.05$) in the first group of patients and in the second group there was noticed only tendency to increase of renewed thiol level which made 4.52 % (reactions is not valid). Level of oxidated glutathione was reliably ($p < 0.05$) decreased in the first control group by 33.01 % after treatment and in the second group – was decreased by 11.76 %. Increase of reserves of renewed thiols in organism indicates the considerable reserve of antioxidative system and positive influence of performed treatment. High redox-activity of glutathione and simultaneously considerable stability to oxygen oxidation, significant concentration in the cell and ability to save its renewed condition make it the very important redox-buffer of the cell internal environment. During protection of the cell



Dynamics of glutathione metabolism of the examined patients on treatment

Indicator, units of measurement	1 group		% Value of differences	2 group		% Value of differences
	Initially (n=15)	After therapy (n=15)		Initially (n=15)	After therapy (n=15)	
Renewed glutathione, $\mu\text{mol/l}$	15.3 \pm 0.41	19.53 \pm 0.46*	+27.65 %	15.5 \pm 0.45	16.2 \pm 0.29	+4.52 %
Oxidated glutathione, $\mu\text{mol/l}$	3.12 \pm 0.05	2.09 \pm 0.07*	-33.01 %	3.4 \pm 0.04	3.8 \pm 0.05	+11.76 %
Ratio of renewed./oxid. form, c.u.	4.9 \pm 0.23	9.34 \pm 0.29*	+90.61 %	4.56 \pm 0.21	4.26 \pm 0.15	-6.58 %
SOD, c.u./mg protein/min	21.13 \pm 1.24	52.56 \pm 1.09*	+148.75%	20.41 \pm 1.51	21.63 \pm 1.94	+5.98 %

Note: * – $p < 0.05$ in comparison with initial values.

structures from free radicals glutathione is the electrons supplier for peroxidases.

Increment of renewed/oxidated glutathione forms ratio in the first group of patients made 90.61 % reliably ($p < 0.05$) after 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate therapy and the second group was marked by less significant dynamics in change of the studied indicator after standard therapy which made 6.58 %. This fact confirms our conclusions about increase of antioxidative system reserve after 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate use and limit of oxidative stress processes in organism. Also in the first experimental group SOD reserves in organism increased by 148.75 % reliably ($p < 0.05$) after treatment with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate and in the second group SOD activity increased by 5.98 % after treatment. SOD as polyfunctional compound catalyzes dismutation reaction of superoxide-anion radical with formation of hydrogen peroxide and oxide, ensuring protection of organism from biological oxidants and stability of the cell in oxidative stress conditions. Increase of SOD mentioned by us probably has adaptive character in oxidation conditions in case of PS. According to performed analysis of contingency matrices within frames of carrying out the correlation adaptometry for assessment of clinical therapy effectiveness there were obtained data stated that: in the first group after treatment with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate the structure of tightness of correlation interactions was less evident and reliable than in the second group. It is informatively and objectively indicated by value of calculated weight of correlation column G (the 1st group is 8.7 before the treatment and 6.4 after the treatment; the 2nd group is 9.1 before the treatment and 8.5 after the treatment) that shows efficiency of performed therapy for both groups but more apparent and evident for the first group.

Discussion of the obtained results

It is important to mention that 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate is the drug with unique clinical and pharmacological range. It is based on original triple mechanism of direct influence drug action on oxidative metabolism processes of the organism cells. First of all, this influence refers the correction of basic biochemical processes in the skin cells, endothelium of vessels damages due to activity of ischemic and autoimmune factors and consists of direct antioxidative action (binding of free radicals – reactive oxygen species and hydroperoxides formed in hypoxia conditions) and protection of the cell membranes (the external and internal membranes – mitochondrial ones). It enables realization of protective effect relative to the main membrane-bound enzymes (adenylate cyclase, phosphodiester-

ase, etc.) Besides 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate has indirect antioxidative influence (activation of natural antioxidative system – catalase and superoxide dismutase enzymes, glutathione biosynthesis), activates the main link of Krebs cycle – succinate dehydrogenase enzyme and, respectively, succinate dependent reactions which directly determine accumulation of macroergic phosphates (adenosine triphosphates, adenosine diphosphate) that, in its turn, leads to decrease of lactate concentration and prevents development of lactate acid acidosis and serious shifts of acid-base balance. One of the important moments in multiple-factor mechanism of this drug action is its ability to improve the blood rheological properties and also evident hypo-lipid effect.

Prescription of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate for the patients with such combined pathology as essential hypertension and psoriasis can stimulate decrease of objective and subjective symptoms and improvement of life quality due to favorable influence on pathogenetic mechanisms of oxidative stress. 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate also can inhibit the formation of free radicals with activation of synthesis of prostaglandins and leukotrienes – the main link of the cell damage at the further stages of pathophysiological reactions in case of psoriasis and essential hypertension. Effective use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in psoriasis treatment in conditions of formed essential hypertension is also stipulated by high safety level of this drug. Adverse reactions are rare and appear only in form of nausea, dry mouth, sleepiness, excitation or skin allergic reactions and risk of any serious complications development is absent if this drug is used. Moreover, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate has the minimum potential to interact with other drugs that permits to use it safely in conditions of combined therapy with other drugs of immuno-vaso- and cardiotropic type of action.

Thus, in case of patients with psoriasis and essential hypertension 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate therapy stimulated the reliable decrease of free-radical oxidation intensification signs, in particular, nitrosative (reliable decrease of nitrotyrosine) and oxidative (negative dynamics of endothelin-1 and positive dynamics relative to glutathione metabolism) stresses. In its turn it decreased evidence of apoptotic and inflammatory processes (caspase-8 and TNF- α regress) both directly and indirectly by means of mediating anti-inflammatory effect on endothelium cells and macrophages of anti-coagulant proteinase through endothelial protein C receptor (EPCR) with production of extracellular matrix components and structures and disturbance of microcirculation.



Thus, it determines the key pathogenetic aspects of PS development. Also the decrease of VEGF indicators expression level (regulator of microcirculation vessel formation) and serotonin, associated with this combined therapy, had stipulated statistically significant positive clinical and subjective effects in form of dermatological changes regress (PASI index), decrease of itch (optimization of serotonin biosynthesis and reduction of methionine conversion (with homocysteine formation)) and improvement of life quality.

Talking into account potential influence of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on the mentioned pathophysiological predictors and pathogenesis links which to some extent are involved during formation or progress of psoriasis, the use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate is rather perspective for psoriasis therapy optimization. Obtained facts and available argumentation of this therapy strategy in literature open new possibilities for use of antioxidants and potential ways for realization of their positive effect in case of PS, especially combined with EH.

Conclusions

1. With initial comparability of key oxidative parameters in both groups after the complex drug therapy there were noticed more evident and reliable positive differences of final values of oxidative stress markers. The values of oxidation markers (oxidized glutathione and nitrotyrosine) in subgroup of the standard therapy without 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in one month were 2.5 times ($p < 0.05$) higher and by 1/3 ($p > 0.05$)

higher than in the group with added 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate. It was accompanied also by activation of protective antioxidative systems – differences of superoxide dismutase blood serum concentration values after treatment increased by 148.75 % in the group with combined treatment ($p > 0.05$) and nearly by 6 % with the traditional therapy.

2. Use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate for patients with psoriasis significantly increases effectiveness of the therapy that is shown by higher PASI 75 indicator; in the main group it appears higher than in the control one ($\chi^2 = 9.87$ if $p < 0.05$) and also it improves life quality that is shown by decrease in DLQI indicators.

3. Combined therapy caused the maximum decrease in markers of cytokine activation and apoptosis, improvement of tryptophan and methionine metabolism and also normalization of the cell relations and microvascular processes according to dynamics of these pathological processes markers in parallel downward trend apoptosis marker.

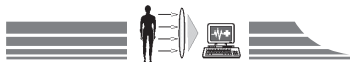
4. Results of additional treatment with antioxidants indicate the high clinical efficiency of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate combined with traditional therapy.

Perspective goal is assessment of the late results of psoriasis treatment associated with use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

References

- (2014) Cardiovascular psoriasis comorbidities, treatment with atorvastatin. *J. of the American Academy of Dermatology*, 70(1), 165–175.
- Yeung, H., Takeshita, J., Mehta, N. N., Kimmel, S. E., Ogdie, A., Margolis, D. J., et al. (2013) Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol*, 149(10), 1173–1179. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5015.
- Sunitha, S., Rajappa, M., Thappa, D. M., Chandrashekar, L., Muni-samy, M., & Revathy, G. (2016) Is the Ratio of Antibodies Against Oxidized LDL to Oxidized LDL an Indicator of Cardiovascular Risk in Psoriasis? *Oman Med J*, 31(5), 390–393. doi: 10.5001/omj.2016.78.
- Peluso, I., Cavaliere, A., & Palmery, M. (2016) Plasma total antioxidant capacity and peroxidation biomarkers in psoriasis. *J BiomedSci*, 23(1), 52. doi: 10.1186/s12929-016-0268-x.
- Gu, X., Nylander, E., Coates, P. J., & Nylander, K. (2015) Oxidation reduction is a key process for successful treatment of psoriasis by narrow-band UVB phototherapy. *ActaDermVenereol*, №95(2), 140–146. doi: 10.2340/00015555-1905.
- Karbach, S., Croxford, A. L., Oelze, M., Schüller, R., Minwegen, D., Wegner, J., et al. (2014) Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Arterioscler ThrombVascBiol*, 34(12), 2658–2668. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304108.
- Candel, S. de Oliveira, S., López-Muñoz, A., García-Moreno, D., Espín-Palazón, R., Tyrkalska, S. D., et al. (2014) Tnf α signaling through tnfr2 protects skin against oxidative stress-induced inflammation. *PLoS Biol*, 12(5), e1001855. doi: 10.1371/journal.pbio.1001855.
- Borska, L., Andrys, C., Krejsek, J., Palicka, V., Chmelarova, M., Hamakova, K. et al. (2014) Oxidative damage to nucleic acids and benzo(a)pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide-DNA adducts and chromosomal aberration in children with psoriasis repeatedly exposed to crude coal tar ointment and UV radiation. *OxidMedCellLongev*, 2014, 302528. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/302528>.
- Prussick, R., Prussick, L., & Gutman, J. (2013) Psoriasis Improvement in Patients Using Glutathione-enhancing, Nondenatured Whey Protein Isolate: A Pilot Study. *J Clin Aesthet Dermatol*, 6(10), 23–26.
- Kothiwala, S. K., Khanna, N., Tandon, N., Naik, N., Sharma, V. K., Sharma, S., & Sreenivas, V. (2016) Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular changes in patients with chronic plaque psoriasis and their correlation with disease severity: A hospital-based cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 82(5), 510–518. doi: 10.4103/0378-6323.183638.
- Yeung, H., Takeshita, J., Mehta, N. N., Kimmel, S. E., Ogdie, A., Margolis, D. J., et al. (2013) Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol*, 149(10), 1173–9. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5015.
- Menter, A. (2016) Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*, 22(8), 216–224.
- Cea-Calvo, L., Vanaclocha, F., Belinchónetal, I., Rincón, Ó., Juliá, B., Puig, L. (2016) Under diagnosis of Cardiovascular Risk Factors in Out patients with Psoriasis Followed at Hospital Dermatology Offices: The PSO-RISK Study. *Acta Derm Venereol*, 2016. doi: 10.2340/00015555-2434.
- Ganzetti, G., Campanati, A., Molinelli, E., & Offidani, A. et al (2016) Psoriasis, non-alcoholic fatty liver disease, and cardiovascular disease: Three different diseases on a unique background. *World J Cardiol*, 8(2), 120–131. doi: 10.4330/wjc.v8.i2.120.
- Egeberg, A., Khalid, U., Gislason, G. H., Mallbris, L., Skov, L., Hansen, P. R. (2016) Impact of Depression on Risk of Myocardial Infarction, Stroke and Cardiovascular Death in Patients with Psoriasis: A Danish Nationwide Study. *Acta Derm Venereol.*, 96(2), 218–221. doi: 10.2340/00015555-2218.
- Machado-Pinto, J., Diniz Mdos, S., & Bavoso, N. C. (2016) Machado-Pinto J. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol*, 91(1), 8–14. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164169.



17. De Vecchis, R., Baldi C., & Palmisani, L. (2016) Protective effects of methotrexate against ischemic cardiovascular disorders in patients treated for rheumatoid arthritis or psoriasis: novel therapeutic insights coming from a meta-analysis of the literature data. *Anatol J Cardiol.*, 16(1), 2–9. doi: 10.5152/akd.2015.6136.
18. Reich, K., Mrowietz, U., Radtke, M. A., Thaci, D., Rustenbach, S. J., Spehr, C., & Augustin, M. (2015) Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry Pso Best. *Arch Dermatol Res*, 307(10), 875–83. doi: 10.1007/s00403-015-1593-8.
19. Tarkin, J. M., & Rudd, J. H. (2015) Psoriasis: More Than Just Skin Deep. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 35(12), 2487–2488. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306560.

Information about authors:

Vizir V. A., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Makurina G. I., MD, PhD, Associate Professor, Department of Dermatovenerology and Cosmetology with the Course of Dermatovenerology and Aesthetic Medicine of the Postgraduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine,

E-mail: makurina.g@yandex.ua.

Відомості про авторів:

Візір В. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Макуріна Г. І., канд. мед. наук, доцент каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: makurina.g@yandex.ua.

Сведения об авторах:

Визир В. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Макурина Г. И., канд. мед. наук, доцент каф. дерматовенерологии и косметологии с курсом дерматовенерологии и эстетической медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: makurina.g@yandex.ua.

Поступила в редакцию 03.10.2016 г.



N. Yu. Reznichenko

Psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis in males: functioning of sympathoadrenal and vagoinular systems

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words: *Psoriasis, Eczema, Atopic Dermatitis, Males.*

Psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis are the most common diseases among patients of dermatovenerological profile. The study of the etiology and pathogenesis of chronic dermatoses, and the grounded choice of their treatment are extremely important problems of modern medicine.

Aim of this work was to study the peculiarities of functioning of sympathoadrenal and vagal-insular systems in male patients with psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis.

Materials and methods. 115 healthy males and males who suffered from psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis were examined. The men were distributed in the study groups depending on their age and the presence of chronic dermatoses. We investigated levels of adrenaline, norepinephrine, dioxyphenylalanine, dopamine in urine, as well as the levels of insulin and cortisol in blood. The calculation of hormones and mediators ratios of the sympathoadrenal and autonomic systems was performed.

Results. Sympathoadrenal system was less active and its reserve capacity was lower in males with psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis. We also fixed the acceleration of biosynthesis of catecholamines. The speed of transformation of dioxyphenylalanine and dopamine to their metabolites was higher in patients with psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis. The high tension of glucocorticoid function of adrenal glands and increased activity of autonomic system; the intensive violations of autonomic homeostasis; the reduction of activity of compensatory organism reactions were found in male patients with chronic dermatoses. The disorganized relationships in neurogenic link of adaptation in patients with chronic dermatoses were fixed. An antagonistic relationship was also revealed between different branches of nervous system in patients with psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis. These data reflected the violations of adaptation in patients with chronic dermatoses.

Conclusions. The obtained results indicate the existence of irregularities in the functioning of the sympathoadrenal and autonomic systems. The results of investigation substantiate the feasibility of corrective measures in male patients with chronic dermatoses (such as psoriasis, chronic eczema, atopic dermatitis), by the using of drugs that improve metabolism in the brain.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 39–42

Псоріаз, хронічна екзема та атопічний дерматит у чоловіків: функціонування симпатoadреналової та вагоінсулярної систем

Н. Ю. Резніченко

Псоріаз, хронічна екзема та атопічний дерматит – найпоширеніші захворювання серед пацієнтів дерматовенерологічного профілю. Вивчення етіології та патогенезу цих хронічних дерматозів, а також обґрунтований вибір оптимальної їх терапії є надзвичайно актуальною проблемою сучасної медицини.

Мета роботи – вивчити особливості функціонування симпатoadреналової та вагоінсулярної систем у хворих на псоріаз, хронічну екзему та атопічний дерматит чоловіків.

Матеріали та методи. Обстежили 115 здорових і хворих на псоріаз, хронічну екзему та атопічний дерматит чоловіків, яких включили в дослідні групи залежно від їхнього віку та наявності хронічного дерматозу. Вивчали добову екскрецію адреналіну, норадреналіну, ДОФА, дофаміну з сечею, рівень інсуліну та кортизолу в сироватці крові. Виразовували коефіцієнти співвідношення рівнів гормонів і медіаторів симпатoadреналової та вагоінсулярної систем.

Результати. У чоловіків, які хворі на псоріаз, хронічну екзему та атопічний дерматит, встановили зниження активності та резервних можливостей симпатoadреналової системи при прискоренні біосинтезу катехоламінів на етапах перетворення ДОФА в дофамін і дофаміну в норадреналін. У пацієнтів із хронічними дерматозами встановили високий ступінь напруження глюкокортикоїдної функції надниркових залоз і підвищення активності вагоінсулярної системи; виражене порушення вегетативного гомеостазу; зниження активності компенсаторних реакцій організму. Встановили високий ступінь напруження ендокринної ланки та дискоординовані взаємовідносини в нейрогенній ланці адаптації в пацієнтів із хронічними дерматозами. Антагоністичні взаємовідносини виявлені також між елементами нейрогенної ланки адаптації (симпатичним і парасимпатичним відділами) у хворих на псоріаз, хронічну екзему та атопічний дерматит.

Висновки. Результати свідчать про наявність порушень у функціонуванні симпатoadреналової та вагоінсулярної систем, доводять доцільність здійснення корегувальних заходів у чоловіків, які хворі на хронічні дерматози (псоріаз, хронічну екзему, атопічний дерматит), шляхом застосування препаратів, що поліпшують обмін у головному мозку.

Ключові слова: *псоріаз, екзема, атопічний дерматит, чоловіки.*

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 39–42

Psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis in men: functioning of sympathoadrenal and vagoinular systems

N. Yu. Reznichenko

Psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis represent the most widespread diseases among patients of dermatovenerological profile. The study of the etiology and pathogenesis of these chronic dermatoses, as well as the substantiated choice of their therapy are extremely important problems of modern medicine.

Goal of the work – to study the peculiarities of functioning of sympathoadrenal and vagal-insular systems in male patients with psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis.



Материалы и методы. Обследовано 115 здоровых и больных псориазом, хронической экземой и атопическим дерматитом мужчин. Мужчины были распределены в исследуемые группы в зависимости от их возраста и наличия хронического дерматоза. Изучалась суточная экскреция адреналина, норадреналина, ДОФА, дофамина с мочой, уровень инсулина и кортизола в сыворотке крови. Проведён расчёт коэффициентов соотношения гормонов и медиаторов симпатoadренальной и вагоинсулярной систем.

Результаты. У больных псориазом, хронической экземой и атопическим дерматитом мужчин установлено снижение активности и резервных возможностей симпатoadренальной системы при ускорении биосинтеза катехоламинов на этапах превращения ДОФА в дофамин и дофамина в норадреналин. У больных хроническими дерматозами мужчин установлена высокая степень напряжения глюкокортикоидной функции надпочечников и повышение активности вагоинсулярной системы; выраженные нарушения вегетативного гомеостаза; снижение активности компенсаторных реакций организма. Установлена высокая степень напряжения эндокринного звена и дискоординированные взаимоотношения в нейрогенном звене адаптации у пациентов с хроническими дерматозами. Антагонистические взаимоотношения выявлены также между элементами нейрогенного звена адаптации (симпатическим и парасимпатическим отделами) у больных псориазом, хронической экземой и атопическим дерматитом.

Выводы. Результаты свидетельствуют о наличии нарушений в функционировании симпатoadренальной и вагоинсулярной систем, обосновывают целесообразность проведения корректирующих мероприятий у мужчин, больных хроническими дерматозами (псориазом, хронической экземой, атопическим дерматитом), путём применения препаратов, которые улучшают обмен в головном мозге.

Ключевые слова: псориаз, экзема, атопический дерматит, мужчины.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 39–42

The most urgent problems of medicine in general and dermatology in particular include psoriasis and chronic allergic skin disease (eczema, atopic dermatitis). Despite the differences in etiology and pathogenesis these diseases have similar mechanisms of development. First of all it concerns age-related changes of the human body, gender peculiarities, hormonal changes and activity of the nervous system [1,2]. Currently, we find in the literature a large amount of data on newly conducted research relevant to the etiology and pathogenesis of psoriasis, chronic eczema, atopic dermatitis. Reports of Ukrainian and foreign authors say about new ideas on the effective management of chronic dermatological diseases. But, unfortunately, at the moment there are no effective methods of control of psoriasis and chronic allergic diseases of the skin, which could provide prolonged remission [1–3]. A significant gap in the modern data on the pathogenesis of chronic eczema, atopic dermatitis and psoriasis is lack of information about the influence of various components of the nervous and endocrine systems. Therefore, we believe, that further investigation of sympathoadrenal and autonomic systems in patients suffering from chronic dermatological diseases is extremely necessary.

The objective of investigation

To study the peculiarities of sympathoadrenal and autonomic systems functioning in male patients with psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis.

Materials and methods

We examined 115 males, who either suffered from psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis, or did not have any manifestations of dermatological pathology and formed control group. The examined men were divided into 2 groups according to their age: group I – 25–44 years old (17 persons); group II – 45–64 years old (98 persons). 45–64-year-old males were divided into 2 subgroups according to presence or absence of dermatological diseases. Subgroup A consisted of 33 healthy males, subgroup B included 65 males with psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis. We investigated the levels of adrenaline (A), norepinephrine (NA), dioxypheylalanine (DOPA), dopamine (DA) in urine, as well as the levels of insulin (I) and cortisol (C) in blood. The activity of sympathoadrenal system was checked by levels of catecholamines and dioxypheylalanine. Their concentration reflects the activity of

suprarenal glands and hypothalamus. The calculation of ratios of hormones and mediators of the sympathoadrenal and autonomic systems was performed. To compare the data in different groups we used paired Student’s t-test with the calculation of arithmetic mean value (M) and the standard error of the arithmetic average (m). The normality of data distribution was checked using the Shapiro-Wilk test at the significance level of 0.01. When we evaluated the received data, the level of significance was taken as 0.05 (the differences between the data were considered reliable at $p < 0.05$, with only exception – the Shapiro-Wilk test). Statistical processing of results was performed using software Statistica 6.1 (StatSoft Inc., № AGAR909E415822FA).

Results and discussion

The levels of adrenaline, norepinephrine, dioxypheylalanine, dopamine in urine, and the levels of insulin, cortisol in blood were evaluated in males of different research groups and subgroups (the obtained results are presented at Table 1). The ratios of hormones and mediators (A/NA, DA/DOPA, NA/DA, NA/I, C/I, DOPA/DA+NA+A), which reflect functioning of sympathoadrenal and autonomic systems, are shown on Figure 1.

Table 1

Levels of adrenaline, norepinephrine, dopamine, dioxypheylalanine, cortisol and insulin in males according to the age and presence of chronic dermatosis

Indicator	Group I	Group II	
		Subgroup IIA	Subgroup IIB
Adrenaline, nmol/day	35.9±0.36	35.4±0.96	30.1±0.7#
Norepinephrine, nmol/day	82.22±0.63	92.21±1.39*	91.5±0.69
Dopamine, nmol/day	1678±13.8	1625±30.3	1411±17.2#
DOPA, nmol/day	193±1.7	210.8±2.67*	172.4±2.2#
Cortisol, nmol/L	274.8±1.4	321.2±2.7*	376.4±2.8#
Insulin, mIU/mL	6.91±0.02	7.17±0.07*	7.35±0.02#

Notes: * – statistically significant differences ($P < 0.05$) when compared with group I; # – statistically significant differences ($P < 0.05$) when compared with subgroup IIA.

The presented data show that the excretion of adrenaline, dioxypheylalanine and dopamine in patients with psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis was significantly lower than

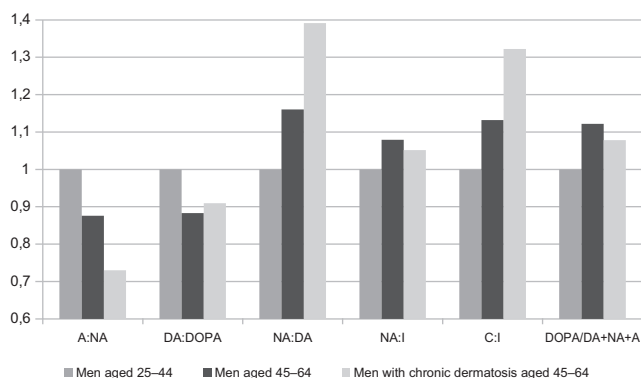


Fig. 1. The ratio of hormones and mediators in males from different groups (the ratios of group I are taken per 1 for convenience).

in healthy men. These results indicate the decrease in functional activity and reserve capacity of the sympathoadrenal system of patients with chronic dermatoses. At the same time we fixed the acceleration of the synthesis of catecholamines at the stages of dioxyphenylalanine-dopamine and dopamine-norepinephrine (coefficients of activity of synthesis norepinephrine/dopamine were higher in patients with psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis than in healthy males). The activity of the enzymes dioxyphenylalanine-decarboxylase and dopamine-beta-oxidase in patients with chronic dermatoses was greater than their activity in healthy males. The reduced ratio of dioxyphenylalanine/dopamine+norepinephrine+adrenaline (in comparison with males from subgroup IIA) indicated a higher transition speed of dioxyphenylalanine into catecholamines. A marked dissociation in the activity of units of the sympathoadrenal system was observed, which was evidenced by the prevalence of tonus of nerve link over the hormonal one (ratio adrenaline/norepinephrine was significantly lower in patients with psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis than in healthy males). Acceleration of biosynthesis of catecholamines at the stages of dioxyphenylalanine-dopamine and dopamine-norepinephrine in combination with reduced activity and backup capabilities of sympathoadrenal system was a consequence of depletion of catecholamines, and, primarily, norepinephrine in tissues (feedback mechanism).

The results of the study of excretion and biosynthesis of catecholamines grounded the conclusion that reverse reaction of sympathoadrenal system to the action of the stressor was unusual in nature and manifested itself by a decrease in the activity of sympathoadrenal system with a predominance of the nervous link tonus above hormonal one in patients with psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis.

Levels of cortisol and insulin in blood of patients with psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis were significantly higher than the levels in healthy males. The coefficient norepinephrine/insulin was almost the same and the index cortisol/insulin was

higher than in healthy males.

The results of the quantitative analysis confirm the high tension of endocrine system and indicate the discoordinating nature of its relationship with the elements of neurogenic link of adaptation (antagonistic – with the nervous link of adrenergic system and synergistic with parasympathetic link). Antagonistic relationships occur between the elements of neurogenic link of adaptation (sympathetic and parasympathetic departments).

Previous investigations [4–6] concerned the functioning of the central and autonomic nervous system in healthy males of different ages. The decrease in the index adrenaline/noradrenaline in men aged 45–64 years was the result of the increased excretion of noradrenaline, which indicated the prevalence of tone and reactivity of nervous link of adrenergic system over hormonal link. The results of other studies [4–6] showed the increase in functional activity and the reserve capacity of sympathoadrenal system, which was accompanied by dissociation of the activity of its links (noradrenaline type of dissociation). The studies of the functional state of autonomic nervous system in men of older age groups revealed synergistic increase in activity of its sympathetic and parasympathetic links.

So, our research for the first time showed that males with psoriasis, atopic dermatitis and chronic eczema aged 45–64 years had the expressed disturbances of autonomic homeostasis, which was manifested by inhibition of the sympathetic nervous system activity and increased tone and reactivity of the parasympathetic nervous system, a high degree of tension of the adrenal glands glucocorticoid function.

Conclusions

1. The study showed the decrease in activity and reserve capacity of the sympathoadrenal system, the acceleration of biosynthesis of catecholamines at the stages of transformation of dioxyphenylalanine to dopamine and dopamine to norepinephrine (which to some extent indicated a decline in tissue catecholamine reserves); a high degree of tension of the glucocorticoid function of the adrenal glands and increased activity of autonomic system; the significant violations in autonomic homeostasis (which manifested by inhibition of the sympathoadrenal system activity and increased tonus and reactivity of the parasympathetic system); the decrease in the activity of compensatory organism reactions in males with psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis.

2. The fixed violations of sympathoadrenal and autonomic systems functioning grounded the necessity of nootropic drugs using in complex treatment of males, who suffered from psoriasis, chronic eczema and atopic dermatitis.

Prospects for further research: to study the effectiveness of correction of the sympathoadrenal and vagal-insular systems functioning violations on clinical course of chronic dermatoses.

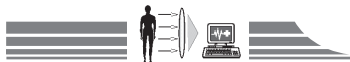
Conflict of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Kalyuzhnaya, L. D. (2011). Atopicheskiy dermatit [Atopic dermatitis]. *Medix. – Antiaging*, 4(22), 24–27. [in Ukrainian].
2. Fedotov, V. P., & Kirienko, V. A. (2014). Ispol'zovanie nano-immunomodulyatora v kompleksnoj terapii psoriaticheskoy bolezni u lic izbytochnym vesom [The use of nano-immunomodulator

in complex treatment of psoriasis in patients with obesity]. *Dermatologhiia ta venerologhiia*, 3, 106–108. [in Ukrainian].

3. Kytasevich, Ya. F., & Mashtakova, I. A. (2012). Racional'nyj vybor topicheskogo steroida [Rational choice of the topical steroid]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologhii, venerologhii, kosmetologhii*, 1(44), 55–58. [in Ukrainian].



4. Reznichenko, N. Yu. (2013). Zminy sympato-adrenalovoi ta vahoinsuliarnoi system u meshkantsiv hiperurbanizovanykh mist [The changes of sympatho-adrenal and vagal-insular systems in citizens of hyperurbanised cities]. *Aktualni problemy akusherstva i hinekologii klinichnoi imunologii ta medychnoi henetyky*, 26, 454–463. [in Ukainian].
5. Belyaev, G. M. (2012). Sovremennoe predstavlenie o patogeneze psoriaticheskoj artropatii i lechenii e 'tikh bol'nykh [The modern idea of the pathogenesis of psoriatic arthropathy, and treatment of these patients]. *Dermatolohiia ta venerolohiia*, 2(56), 7–26. [in Ukainian].
6. Dashchuk, A. M., Pustova, N. O., & Dobrzhanska, E. I. (2010). Stan neuroendokrynnoi systemy u khvorykh na psoriaz [The state of neuroendocrine system in patients with psoriasis]. *Dermatolohiia ta venerolohiia*, 3, 75. [in Ukainian].

Information about author:

Reznichenko N. Yu., MD, PhD, DSci, Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology with the Course of Dermatovenereology and Aesthetic Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: nreznichenko@mail.ru

Відомості про автора:

Резніченко Н. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: nreznichenko@mail.ru.

Сведения об авторе:

Резниченко Н. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. дерматовенерологии и косметологии с курсом дерматовенерологии и эстетической медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: nreznichenko@mail.ru.

Поступила в редакцию 05.10.2016 г.



S. R. Vildanov¹, A. O. Nykonenko², I. V. Rusanov¹, O. S. Nykonenko^{1,2}

Ureteric stent in renal transplantation: to be or not to be?

¹State establishment: «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education
Ministry of Health Protection in Ukraine»,

²Zaporizhzhia State Medical Universit, Ukraine

Key words: Kidney Transplantation, Allografts, Urinary Fistula, Stents.

Urological complications after kidney transplantation is still now one of the main reasons of worsening operation results. Most surgeons pay a lot of attention to the urinary fistulae. At verifiable urinary fistulae the next tactics significantly depends on the presence of urinary stent.

Subject of the work: to study the effectiveness of implantation as for double J-stents at kidney transplantation for prophylaxis of urinary fistulae.

Materials and methods. The analyzed results of kidney transplantation among 66 patients from 2012 to 2016. There were 37 (56.1 %) men, the average age of patients was 33.4±12.4 years. All the patients on early after surgical period were done the monitoring of clinic-biological indexes, ultrasonic examination with scanning of renal allograft. As for the aim of the work all the patients were divided into two groups.

The main group included 35 (53 %) recipients with kidney allografts, everyone of them was set uretero-bladder anastomosis on the double J-stent during the period from 11.2013 to 06.2016. The average age of patients was 32.6±9.2 years, there were 17 (48.6 %) men, 18 women (51.4 %).

Controlling group involved 31 (47 %) patients. During the period from 01.2012 to 10.2013 at kidney transplantation urinary stents were not used among the patients. The average age of recipients was 34.3±15.3 years, there were 20 (64.5 %) men, 11 women (35.5 %).

Results. According to the analysis of our clinic material the implantation of J-stent at kidney transplantation for prophylaxis of urinary fistulae is reliably ($p<0.05$) effective. In our research there is no connection ($p>0.05$) with the infection of urinary tracks with the presence of urinary stent.

Conclusions. Implantation of J-stent is effective and safe method of surgical prophylaxis of urinary fistulae and it can be routinely applied at kidney transplantation.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 43–46

Сечовідний стент при трансплантації нирки: бути чи не бути?

S. P. Vildanov, A. O. Nykonenko, I. V. Rusanov, O. S. Nykonenko

Урологічні ускладнення після трансплантації нирки залишаються однією з основних причин погіршення результатів операції. Більшість хірургів приділяють найпильнішу увагу сечовим затьокам. Під час верифікованого сечового затьоку подальша тактика більшою мірою залежить від наявності сечовідного стенту.

Мета роботи – вивчити ефективність імплантації подвійних J-подібних сечовідних стентів при пересадці нирки для профілактики сечового затьоку.

Матеріали та методи. Проаналізовані результати трансплантації нирки 66 хворих за період 2012–2016 рр. Чоловіків було 37 (56,1 %), середній вік – 33,4±12,4 року. Всім пацієнтам у ранньому післяопераційному періоді виконувався моніторинг клініко-біохімічних показників, ультразвукове дослідження з дуплексним скануванням ниркового алотрансплантату. Згідно з метою роботи пацієнти були поділені на дві групи. Основну групу становили 35 (53 %) реципієнтів ниркового алотрансплантату, яким у період з 11.2013 по 06.2016 р. сечовідно-міхуровий анастомоз формували на подвійному J-подібному сечовідному стенті. Середній вік пацієнтів – 32,6±9,2 року, чоловіків було 17 (48,6 %), жінок – 18 (51,4 %). Контрольна група включала 31 (47 %) пацієнта, яким у період з 01.2012 по 10.2013 р. під час трансплантації нирки сечовідні стенти не застосовували. Середній вік реципієнтів – 34,3±15,3 року, чоловіків було 20 (64,5 %), жінок – 11 (35,5 %).

Результати. Згідно з аналізом нашого клінічного матеріалу імплантація подвійного J-подібного сечовідного стенту під час пересадки нирки для профілактики сечового затьоку є вірогідно ($p<0,05$) ефективною. У нашому дослідженні відсутній зв'язок ($p>0,05$) інфекції сечовідільних шляхів із наявністю сечовідного стенту.

Висновки. Імплантація подвійного J-подібного сечовідного стенту – ефективний і безпечний метод хірургічної профілактики сечового затьоку та може рутинно застосовуватися при пересадці нирки.

Ключові слова: трансплантація нирки, алотрансплантати, сечовий затьок, стенти.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 43–46

Мочеточниковый стент при трансплантации почки: быть или не быть?

S. P. Vildanov, A. A. Nykonenko, I. V. Rusanov, A. S. Nykonenko

Урологические осложнения после трансплантации почки остаются одной из основных причин ухудшения результатов операции. Большинство хирургов уделяют самое пристальное внимание мочевым затёкам. При верифицированном мочевом затёке дальнейшая тактика в большей степени зависит от наличия мочеточникового стента.

Цель работы – изучить эффективность имплантации двойных J-образных мочеточниковых стентов при пересадке почки для профилактики мочевого затёка.

Материалы и методы. Проанализированы результаты трансплантации почки 66 больных за период 2012–2016 гг. Мужчин было 37 (56,1 %), средний возраст пациентов – 33,4±12,4 года. Всем пациентам в раннем послеоперационном периоде выполнялся мониторинг клинико-биохимических показателей, ультразвуковое исследование с дуплексным сканированием почечного аллотрансплантата.

Согласно цели работы пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 35 (53%) реципиентов почечного аллотрансплантата, которым в период с 11.2013 по 06.2016 г. мочеточниково-пузырный анастомоз формировали на двойном J-образном мочеточниковом стенте. Средний возраст пациентов был 32,6±9,2 года, мужчин – 17 (48,6 %), женщин – 18 (51,4 %). Контрольная



группа включала 31 (47 %) пациента, у которого в период с 01.2012 г. по 10.2013 г. при трансплантации почки мочеточниковые стенты не использовались. Средний возраст реципиентов составил $34,3 \pm 15,3$ года, мужчин – 20 (64,5 %), женщин – 11 (35,5 %).

Результаты. Согласно анализу нашего клинического материала имплантация двойного J-образного мочеточникового стента при пересадке почки для профилактики мочевого затёка является достоверно ($p < 0,05$) эффективной. В нашем исследовании отсутствует связь ($p > 0,05$) инфекции мочевыводящих путей с наличием мочеточникового стента.

Выводы. Имплантация двойного J-образного мочеточникового стента является эффективным и безопасным методом хирургической профилактики мочевого затёка и может рутинно применяться при пересадке почки.

Ключевые слова: трансплантация почки, аллотрансплантаты, мочевого затёк, стенты.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 43–46

The risk of surgical complications is the highest one during the first days after the operation. Surgical complications have a big influence on the direct results of transplantation itself [1,2]. So, annual survival of kidney allografts without presence of surgical complications is 93 %, with their presence is 75 % [3].

Urological complications after kidney transplantation is still now one of the main reasons of worsening operation results. The most frequent complications are urinary fistulae, stenosis and inability of neoanastomosis which can be found among 4–30 % of recipients. At the same time they are the cause of death among nearly 50 % of patients. A lot of authors link it with the dystrophic processes in the wall of bladder caused by the fact that it does not work during long period of time [4].

Most surgeons pay a lot of attention to the urinary fistulae. This kind of urological complication after transplantation can be seen among 1.5–4 % of recipients. As a rule, urinary fistulae develops during the early time period after transplantation, on the background of the most aggressive starting immunosuppression and that is why they are the most dangerous as for septic complications [5].

In turn, joining infectious-septic component in the urinary fistulae creates additional danger for arrosion of vascular anastomosis. Performing surgical interference with the aim of reconstruction of urinary tract on a such unfavourable background also ends the development of secondary complications [5,6].

At verifiable urinary fistulae the next tactics significantly depends on the presence of urinary stent. If there is a drainage in the wound, urinary catheter and J-stent, the mentioned drainages are in the wound till the stopping of urine leaking from it. If there is no drainage in the wound, puncture drainage will perform. For lack of putting stent and catheter, if it is possible to localise fistula, it is worth trying nephrostomy and/or vesical catheter and double J-stent. In case if the conservative tactics is not successful during three weeks, open surgical interference with reconstruction of urinary tract mainly on the urinary stent must be done [1,6–9].

The effectiveness of using double J-stents with prophylactic aim is controversial and requires the following studying.

Subject of the work: to study the effectiveness of implantation of double J-stents at kidney transplantation for prophylaxis of urinary fistulae.

Object of study and methods of investigation

During the period from 2012 to 2016, 66 patients were done kidney transplantation in the clinic of transplantology of State establishment: «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education. Ministry of Health Protection in Ukraine» on the

base of interregional centre of transplantology. There were 37 (56.1 %) men, the average age of patients was 33.4 ± 12.4 years. Monitoring of clinic-biological indexes, ultrasonic examination with scanning renal allografts were done among all the patients on early after surgical period.

In all cases neoureterovesicostomia with anti-reflux protection was formed followed by the methods, developed in the clinic [10]: the bottom of a bladder was picked out from the paravesical adipose tissue, muscular layer and mucous membrane were being dissected throughout 1.5 cm, uretero-bladder anastomosis was formed by putting the continual stitch with the suture which resolves itself. Between muscular layer of the bladder, the edge of anastomosis and the part of ureter above 7–9 mm from the angle of anastomosis two additional ligatures were setting. The ureter valve of donor kidney was formed at closing the ligatures. Ligatures were put in the back part of anastomosis. Muscular-muscular stitch on the bladder was set above the zone of anastomosis.

As for the aim of the work all the patients were divided into two groups:

The main group included 35 (53 %) recipients with kidney allografts, everyone of them was set uretero-bladder anastomosis on the double J-stent during the period from 11.2013 to 06.2016. The average age of patients was 32.6 ± 9.2 years, there were 17 (48.6 %) men.

Controlling group involved 31 (47 %) patients. During the period from 01.2012 to 10.2013 at kidney transplantation urinary stents were not used among the patients. The average age of recipients was 34.3 ± 15.3 years, there were 20 (64.5 %) men.

Continual normally divided records were shown with the average value and standard deviation ($M \pm SD$). For the description of frequency data the percentages were used, the differences among groups were valued with the help of χ^2 -test and Fisher's exact test. Statistical data processing was done with the help of crosstabs analysis, disperse and correlational analysis.

All types of analysis were performed with the usage of programmes of statistical analysis Microsoft Office Excel 2007 i "Statistica 6,0" for Windows (StatSoft. Inc., USA) v.6.1 license № AXXR712D833214FAN5. Differences between groups, prognostic value of criterion, correlational dependence were reliable at $P < 0.05$. In all cases values P were bidirectional.

Results and their discussion

According to the analysis of our clinic material the implantation of J-stent at kidney transplantation for prophylaxis of urinary fistulae is reliably ($p < 0.05$) effective (Tables 1, 2).

Necessity of implantation double J-stents at kidney transplantation is under discussion as for literature data.

Some authors think that at renewal continuity of urinary tracks with the usage of urinary stent, probability of urinary



Table 1

Characteristic of comparing groups

Data, unit of measurement	Main group (n=35)	Controlling group (n=31)
Patient with obesity, n (%) (BMI>30 kg/m ²)	2 (5.7 %)	2 (6.5 %)
Deceased donor, n (%)	8 (22.9 %)	8 (25.8 %)
Living unconnected organ donor (husband or wife), n (%)	4 (11.4 %)	4 (12.9 %)
Neoureterovesicostomia on the urinary stent, n (%)	35 (100 %)	0 (0 %)
Urinary fistulae, n (%)	0 (0 %)*	4 (12.9 %)*
True bacteriuria (>/105 colonies/ml), n (%)	3 (8.6 %)	2 (6.5 %)

Note: * – differences between groups are statistically significant (p<0.05).

Table 2

Characteristic of patients with urinary fistulae

Risk factors, unit of measurement	Patients with urinary fistulae n=4
Patient with obesity, n (%) (BMI >30 kg/m ²)	0 (0 %)
Deceased donor, n (%)	1 (25 %)
Living unconnected organ donor (husband or wife), n (%)	0 (0 %)
Neoureterovesicostomia without urinary stent, n (%)	4 (100 %)
Day of appearing urinary fistulae after kidney transplantation, day	19.0±18.2

complications is less significantly than at without J-stent anastomosis [11–16].

During early post operational period it is possible to find urinary fistulae in 3–5 % cases, when double J-stents are not used [8].

A double J-stent may be placed to protect the anastomosis, particularly in cases of tricky anastomoses. Several transplant

groups use a double J-stent routinely (6–8) and remove it 2–4 weeks later (level of evidence: 2b). Absolute evidence for using double J-stents is too short or bad vascularized ureter (in that case uretero-uretero anastomosis is used), transplantation of the third graft or among children (level of evidence: 3) [8].

In accordance to the literature data, implantation of urinary stents can cause the infection of urinary tracks [17–19]. Another sources refute this statement [13–16,20] and indicate to the connection of true bacteriuria (>/105 colonies/ml [21]) after kidney transplantation not with the presence of stent but among the female recipients, long usage of bladder catheter and postponed function of renal allograft [14,15].

In our research there is no connection (p>0.05) of urinary tracks' infection with the presence of urinary stent (Table 1).

Some authors think that it is essential to use urinary stents only among the patients with obesity (body mass index – BMI>30kg/m²), at deceased organ donation and among the recipients with renal allograft from living unconnected organ donor [18,22].

According to our data, recipient's obesity, kidney allograft from deceased or living unconnected organ donor do not influence (p>0.05) on the frequency of formation of urinary fistulae (Tables 1, 2).

So, implantation of double J-stent is effective and safe method of surgical prophylaxis of urinary fistulae and it can be routinely applied at kidney transplantation.

Conclusions

1. Formation of neoureterovesicostomia on urinary stent at kidney transplantation is effective and safe method of surgical prophylaxis of urinary fistulae .

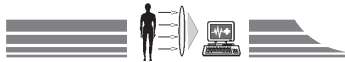
2. Urinary tracs' infection after transplantation is not linked with the presence of urinary stent.

3. Implantation of a double J- stent can be routinely used at kidney transplantation.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

References

- Danovitch, G. M. (Ed) (2010) Handbook of Kidney Transplantation. Lippincott Williams & Wilkins Handbook Series.
- Humar, A., & Matas, A. J. (2008) Surgical complications after kidney transplantation. *Semin. Dial*, 18, 505–510.
- Hernández, D., Rufino, M., Armas, S., González, A., Gutiérrez, P., Barbero, P., et al. (2006) Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era. *Nephrol. Dial. Transplant*, 10, 2908–2915. doi: 10.1093/ndt/gfl338.
- Yankovoj, A. G., Vatazin, A. V., Smolyakov, A. V., Sinyutin, A. A., Stepanov, V. A., & Grankin, V. I. (2014) *Transplantaciya pochki u pacientov s nevrologicheskimi zabollevaniami [Kidney transplantation among the patients with urological diseases]*. Moscow: MRSRCI. [in Russian].
- Zokoev, A. K. (2010) *Izolirovannaya i sochetannaya peresadka pochek i podzheludochnoj zhelezy (Dis... dokt. med. nauk)*. [Isolated and simultaneous transplantation of kidney and pancreas. Dr. med. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].
- Zavgorodny, S. N. (2004) *Khirurgichni aspekty likuvannia terminalnoi stadii khronichnoi nyrkovoi nedostatnosti (Dis... dokt. med. nauk)* [Surgical aspects of terminal kidney insufficiency treatment. Dr. med. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- Pilotovich, V. S., & Kalachic, O. V. (2009) *Khronicheskaya bolezn' pochek. Metody zamestitel'noj terapii pochek [Chronic kidney disease. Methods of replacement kidney therapy]*. Moscow. [in Russian].
- Kälble, T., Alcaraz, A., Budde, K., Humke, U., Karam, G., Lucan, M., et al (2010) Guidelines on Renal Transplantation. *European Association of Urology*, 90.
- Abhinav, H., Matas, A. J., & William, D. (2006) Payne Atlas of organ transplantation. London.
- Zavhorodnii, S. M., Pastukhov, O. V., Poliakov, M. M., Horelyk, O. O., Laktionov, I. A. (patentee) (2009) Patent Ukrainy 44631 MPK (2009) A61V 17/00 shliakhy formuvannia anastomozu sechovoho mikhura z antyrefliuksnomu zakhysti pry peresadtsi donorskoi nyvky [Patent of Ukraine on the useful model 44631 IPC (2009) A61V 17/00 The way of formation urinary-bladder anastomosis with anti-reflux protection at kidney donor transplantation]. *Biuletin*, 19. [in Ukrainian].
- Mangus, R. S., & Haag, B. W. (2004) Stented versus nonstented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant*, 4, 1889. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00595.x.
- Guvence, N., Oskay, K., Karabulut, I., & Ayli, D. (2009) Effects of ureteral stent on urologic complications in renal transplant recipients: a retrospective study. *Ren Fail.*, 31(10), 899–903. doi: 10.3109/08860220903216105.



13. Indu, K. N., Lakshminarayana, G., Anil, M., Rajesh, R., George, K., Ginil, K., et al. (2012) Is early removal of prophylactic ureteric stents beneficial in live donor renal transplantation? *Indian J Nephrol.*, 22(4), 275–9. doi: 10.4103/0971-4065.101247.
14. Gomes, G., Nunes, P., Castelo, D., Parada, B., Patrão, R., Bastos, C., et al. (2013) Ureteric stent in renal transplantation. *Transplant Proc.*, 45(3), 1099–101. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.086.
15. Chordia, P., Schain, D., & Kayler, L. (2013) Effects of ureteral stents on risk of bacteriuria in renal allograft recipients. *Transpl Infect Dis.*, 15(3), 268–75.
16. Fockens, M. M., Alberts, V. P., Bemelman, F. J., Laguna Pes, M. P., & Idu, M. M. (2016) Internal or External Stenting of the Ureterovesical Anastomosis in Renal Transplantation. *Urol Int.*, 96(2), 152–6. Doi: 10.1159/00044070.
17. Ranganathan, M., Akbar, M., Ilham, M. A., Chavez, R., Kumar, N., & Asderakis, A. (2009) Infective complications associated with ureteral stents in renal transplant recipients. *Transplant Proc.*, 41(1), 162–4. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.10.022.
18. Fayek, S. A., Keenan, J., Haririan, A., Cooper, M., Barth, R. N., Schweitzer, E., et al. (2012) Ureteral stents are associated with reduced risk of ureteral complications after kidney transplantation: a large single center experience. *Transplantation*, 93(3), 304–8. doi: 10.1097/TP.0b013e31823ec081.
19. Harza, M., Baston, C., Preda, A., Olaru, V., Ismail, G., Domnisor, L., et al. (2014) Impact of ureteral stenting on urological complications after kidney transplantation surgery: a single-center experience. *Transplant Proc.*, 46(10), 3459–62. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.08.051.
20. Mathe, Z., Treckmann, J. W., Heuer, M., Zeiger, A., Sauerland, S., Witzke, O., & Paul, A. (2010) Stented ureterovesical anastomosis in renal transplantation: does it influence the rate of urinary tract infections? *Eur J Med Res.*, 15, 297–302.
21. Dolgov, V. V., & Menshikov, V. V. (Eds) (2012) *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: nacional'naya direktiva [Clinical laboratory diagnosis: national guideline]*. (Vol. 2). Moscow: GEOTAR-Media. [in Russian].
22. Sinangil, A., Celik, V., Barlas, S., Akin, E. B., & Ecdar, T. (2014) Should transplant ureter be stented routinely or not? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 18(23), 3551–6.

Information about authors:

Vildanov S. R., postgraduate student, Department of transplantology and endocrine surgery with the course of cardiovascular surgery, State establishment: «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health Protection in Ukraine», E-mail: vildanov009@gmail.com.

Nykonenko A. O., MD, PhD, DSci., Professor, Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: nikonandra@gmail.com.

Rusanov I. V., PhD, Associate Professor, Department of transplantology and endocrine surgery with the course of cardiovascular surgery, State establishment: «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health Protection in Ukraine».

Nykonenko O. S., MD, PhD, DSci., Professor, Academician of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Corresponding member of the Academy of Sciences of Ukraine, Rector of State establishment: «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health Protection in Ukraine», Head of Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: 00106@mail.ru.

Відомості про авторів:

Вільданов С. Р., очний аспірант каф. трансплантології та ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти міністерства охорони здоров'я України». E-mail: vildanov009@gmail.com.

Никоненко А. О., д-р мед. наук, професор каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: nikonandra@gmail.com.

Русанов І. В., канд. мед. наук, доцент каф. трансплантології та ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти міністерства охорони здоров'я України».

Никоненко О. С., д-р мед. наук, професор, академік НАМН України, чл.-кор. НАН України, ректор ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти міністерства охорони здоров'я України», зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: 00106@mail.ru.

Сведения об авторах:

Вильданов С. Р., очный аспирант каф. трансплантологии и эндокринной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования министерства здравоохранения Украины», E-mail: vildanov009@gmail.com.

Никоненко А. А., д-р мед. наук, профессор каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: nikonandra@gmail.com.

Русанов И. В., канд. мед. наук, доцент каф. трансплантологии и эндокринной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования министерства здравоохранения Украины».

Никоненко А. С., д-р мед. наук, профессор, академик НАМН Украины, чл.-кор. НАН Украины, ректор ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования министерства здравоохранения Украины», зав. каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: 00106@mail.ru.

Поступила в редакцию 04.10.2016 г.



И. А. Аникин

Безопасность и эффективность применения центральных венозных катетеров в отделении интенсивной терапии новорождённых

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: *центральный венозный катетер, новорождённый, катетер-ассоциированная инфекция.*

На сегодняшний день обеспечение длительного венозного доступа у новорождённых является актуальной проблемой интенсивной терапии. Центральные венозные катетеры, имплантируемые периферически (PICC-line), широко используются как среднесрочный сосудистый доступ у новорождённых детей в отделениях интенсивной терапии.

Цель работы – изучить частоту осложнений, связанных с использованием центральных венозных доступов, в отделении интенсивной терапии новорождённых.

Материалы и методы. В исследовании изучались особенности и безопасность использования различных центральных венозных доступов у новорождённых. Исследование носит характер ретроспективного, с количественным анализом результатов. Для сравнительной оценки безопасности выделены группы PICC-line и CVCSI доступов, проанализированы выявленные осложнения у 361 новорождённого, который получал комплексную интенсивную терапию в связи с заболеваниями перинатального периода.

Результаты. В связи с тем, что некоторым младенцам доступ устанавливали повторно, суммарное число наблюдений составило 395. Учитывали случаи развития катетер-ассоциированной инфекции с учётом наставлений «Центра по контролю и профилактике заболеваний» (США). Изучалось количество механических и инфекционных осложнений, связанных с использованием венозных катетеров. Количество окклюзий катетеров на фоне проведения инфузионной терапии достоверно не отличалось в группах, при этом обструкция катетера тромбами была самым частым осложнением в группе PICC-line. Эксплуатация CVCSI выявила достоверно большее количество тромбозов системы верхней полой вены, а также большее количество инфекционных осложнений. Количество случаев КАИ в группе новорождённых с PICC-line оказалось практически в 4 раза меньше, чем у младенцев с CVCSI венозными доступами. Случаи летальных исходов у пациентов не связывались с использованием венозных доступов, несмотря на то, что общее количество осложнений в группе CVCSI было достоверно большим.

Выводы. Полученные результаты указывают на то, что периферически имплантируемые катетеры позволяют обеспечить практически весь комплекс задач по внутривенному введению препаратов при большем уровне безопасности и простоте катетеризации. Данный способ можно рекомендовать как рутинный для применения в большинстве отделений интенсивной терапии новорождённых.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – № 5 (98). – С. 47–52

Безпека та ефективність застосування центральних венозних катетерів у відділенні інтенсивної терапії новонароджених

І. О. Анікін

На сьогодні забезпечення тривалого венозного доступу в новонароджених є актуальною проблемою інтенсивної терапії. Центральні венозні катетери, що імплантуються периферично (PICC-line), широко використовуються як середньостроковий судинний доступ у новонароджених дітей у відділеннях інтенсивної терапії.

Мета роботи – вивчити частоту ускладнень, що пов'язані з використанням центральних венозних доступів у відділенні інтенсивної терапії новонароджених.

Матеріали та методи. Вивчали особливості та безпеку використання різних центральних венозних доступів у новонароджених. Дослідження мало характер ретроспективного, з кількісним аналізом результатів. Для порівняльного оцінювання безпеки виділені групи PICC-line та CVCSI доступів, проаналізовані ускладнення в 361 новонародженого, які отримували комплексну інтенсивну терапію у зв'язку із захворюваннями перинатального періоду.

Результати. Зважаючи на те, що деяким немовлятам доступ встановлювали повторно, сумарна кількість спостережень становила 395. Враховували випадки розвитку катетер-асоційованої інфекції з урахуванням настанов «Центру з контролю та профілактики захворювань» (США). Вивчали кількість механічних та інфекційних ускладнень, що пов'язані з використанням венозних катетерів. Кількість механічних обструкцій катетерів на тлі інфузійної терапії не відрізнялась у групах, при цьому обструкція катетера тромбами була найчастішим ускладненням у групі PICC-line. Експлуатація CVCSI виявила вірогідно більшу кількість тромбозів системи верхньої порожнистої вени, а також більшу кількість інфекційних ускладнень. Кількість випадків КАІ у групі новонароджених із PICC-line виявилася практично вчетверо меншою, ніж у немовлят із CVCSI венозними доступами. Випадки смертей у пацієнтів не зв'язувалися з використанням венозних доступів, незважаючи на те, що загальна кількість ускладнень у групі CVCSI була вірогідно більшою.

Висновки. Результати вказують, що периферично імплантовані катетери дають можливість забезпечити практично увесь комплекс завдань щодо внутрішньовенного введення препаратів при більшому рівні безпеки та простоті встановлення. Цей спосіб можна рекомендувати як рутинний для застосування у більшості відділень інтенсивної терапії новонароджених.

Ключові слова: *центральный венозный катетер, новонароджений, катетер-асоційована інфекція.*

Запорізький медичний журнал. – 2016. – № 5 (98). – С. 47–52

Safety and effectiveness of central venous catheters usage in newborns intensive care unit

I. A. Anikin

To date, ensuring long-term venous access in newborns is an actual problem of intensive therapy. Central venous catheters, which implantable peripherally (PICC-line), are widely used as a medium-term vascular access in newborns in the department of intensive care.



Aim. To study the incidence of complications associated with the use of central venous access in newborns intensive care department.

Materials and methods. Characteristics and safety of various central venous access in newborns were studied. The study is retrospective, with a quantitative analysis of the results. The safe practice PICC-line and CVCSI accesses groups were compared, revealed complications in 361 newborns, who received complex intensive therapy in connection with diseases of the perinatal period, were analyzed.

Results. Due to the fact that some babies accessed re-established catheters, the total number of observations was 395. We took the complications of catheter-related infection, taking into account the instructions of the Center for Disease Control and Prevention (the USA). We searched the number of mechanical and infectious complications, which were associated with venous catheters. The number of catheter occlusion, against the background of infusion therapy was not significantly different in the groups, and the obstruction of the catheter by thrombus was the most frequent complication in the PICC-line group. CVCSIs revealed fairly large number of system thrombosis of the superior vena cava, and a great number of infectious complications. KAI Number of cases in the group of newborns with PICC-line was almost 4 times less than in infants with CVCSI venous access. Cases of death in patients did not associate with venous access, despite the fact that the total amount of complications in CVCSI group were significantly higher.

Conclusion. The received results have shown that peripherally implanted catheters have a higher level of security and ease of installation. This method will be able to recommend as a routine for use in the most departments of newborns.

Key words: Central Venous Catheter; Newborn; Catheter-Associated Infection.

Zaporozhye medical journal 2016; № 5 (98): 47–52

Обеспечение стабильного венозного доступа у новорождённых, особенно у недоношенных, является весьма актуальной проблемой интенсивной терапии. Это обусловлено потребностью в проведении антибиотикотерапии, парентерального питания и восполнении дефицита жидкости у новорождённых в основном в первые две недели жизни. Для проведения интенсивной терапии активно используются центральные венозные катетеры (ЦВК) – тоннельные либо нетоннельные, установленные путём чрескожной пункции магистральных или периферических вен. Различные венозные доступы имеют свои преимущества и недостатки. Побочные эффекты, связанные с эксплуатацией ЦВК, разделяют на инфекционные и механические. К первым чаще всего относят флебиты и катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИ), ко вторым – тромбозы, экстравазацию, повреждение мягких тканей и подлежащих органов. По данным научной литературы, механические неблагоприятные события возникают у 5–19 % младенцев с ЦВК, а инфекционные – от 5 до 26 % [1]. Именно инфицирование ЦВК с формированием КАИ является распространённой госпитальной инфекцией и причиной позднего неонатального сепсиса в отделениях интенсивной терапии (45–55 % всех инфекционных осложнений) [2,3]. Риск развития КАИ у новорождённых значительно выше, чем у взрослых (соответственно 9,6 и 4,6 случаев на 1000 катетер/дней) [4], а смертность от этого осложнения может достигать 38 % [5]. К инфицированию приводит обилие инвазивных вмешательств, незрелость иммунной системы у недоношенных детей и частые контакты с медицинским персоналом отделения.

Одним из наиболее удобных способов достижения центральных вен является постановка периферически имплантируемых центральных венозных катетеров (PICC-line). Данные катетеры устанавливаются пункционным методом по Сельдингеру, своим дистальным концом доходят до верхней или нижней полой вены. Впервые катетеры данного типа были использованы в Северной Америке в 90-х годах XX века. Периферическое введение позволяет продлить время эксплуатации данного типа катетеров до 6 месяцев.

На сегодняшний день центральные венозные катетеры, имплантируемые периферически, используются как среднесрочный сосудистый доступ у новорождённых детей в

отделениях интенсивной терапии всего мира. В нашей стране для обеспечения сосудистого доступа у новорождённых данные катетеры пока используются лишь в нескольких стационарах. Выявление осложнений, связанных с установкой и эксплуатацией центральных катетеров, является важным шагом в обеспечении выхаживания новорождённых. Американская академия педиатрии рекомендует рутинно проводить анализ и обнаружение подобных осложнений для уменьшения числа последних [6].

В связи с большой важностью использования всех видов центральных катетеров в отделении интенсивной терапии новорождённых в работе представлены выявленные неблагоприятные события, связанные с обеспечением центрального сосудистого доступа.

Цель работы

Выявить частоту механических и инфекционных осложнений, связанных с использованием различных центральных венозных доступов в отделении интенсивной терапии новорождённых.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование, включавшее количественный и описательный анализ историй заболевания пациентов, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии новорождённых КУ «Запорожская областная детская клиническая больница» ЗОС с 1 июля 2014 года по 30 июля 2016 года. В исследование включён 361 пациент, которому устанавливались центральные венозные катетеры для проведения антибиотикотерапии, а также инфузионной терапии и парентерального питания на протяжении более 7 суток. Новорождённые имели различный вес и срок гестации и требовали проведения интенсивной терапии в связи с критическими состояниями перинатального периода, из которых 68 (17 %) требовали хирургического лечения. Критерии исключения: наличие катетера, введённого через пупочную вену, а также случаи, когда ребёнок переводился в другое учреждение с катетером, что затрудняло его дальнейшую экспертизу. При анализе историй болезни учитывали данные клинических исследований, инструментальных (вид респираторной поддержки, степень дотации кислорода, показатели гемодинамики, температуры тела, рентгенографию, сонографические методы), лабораторных (клинический анализ крови, мочи, ликвора



по показаниям и так далее). Использовали бактериологические методы, при помощи которых выделяли гемокультуру у носителей ЦВК. Анализ производился при помощи автоматического бактериологического анализатора «Vitek 2» и сред для культивации микроорганизмов производства «bioMérieux» (Франция).

Использованы следующие методы центральной катетеризации: катетеры PICC-line (Peripherally Inserted Central Catheter) – 306 (78 %) и центральные венозные катетеры, установленные путём пункции центральной вены (CVCSI) (Central Venous Catheter Through Surgical Insertion) – 89 (22 %) наблюдений. При этом в последнем способе 65 (73 %) раз пунктировали подключичную вену, 19 (21 %) – внутреннюю яремную вену и у 5 (6 %) младенцев путём пункции канюлировали бедренную вену. Выбор способа катетеризации верхней или нижней полой вены производился с учётом нозологии пациентов и стабильности гемодинамики. Место ввода катетера чаще было продиктовано техническими возможностями. Манипуляции во всех наблюдениях выполнялись только врачом, по общепринятым показаниям и противопоказаниям, со строгим соблюдением асептических требований. Мероприятия по уходу за катетерами и предупреждение развития КАИ проводили с учётом наставлений «Центра по контролю и профилактике заболеваний» (CDC) США. Для количественной характеристики КАИ, согласно рекомендациям CDC, использован показатель числа случаев нозокомиального сепсиса на 1000 дней катетеризации [7].

Для контроля места расположения дистального конца катетера всегда производилась рентгенография проекции предполагаемого нахождения дистального конца катетера с контрастированием йодосодержащим веществом, вводимым в объёме 1 мл сразу после постановки венозного доступа.

Всегда использовали полиуретановые PICC-line катетеры двух размеров 24G–261 (85 %) и 28G–46 (15 %) производства «VYGON». Для катетеризации через магистральные вены использовали полиуретановые одноканальные катетеры калибра 22G (B. BRAUN Medical) – 80 (90 %) и 9 (10 %) – двухканальные калибра 20G (ARROW). Полиуретановые катетеры использовали ввиду их меньшей стоимости. Кроме того, полиуретан, который по своим свойствам менее гибкий, чем силикон, облегчал введение катетера.

В исследовании учитывали частоту успешных катетеризаций, локализацию пунктируемой вены и дистального конца катетера после успешной имплантации. В процессе эксплуатации оценивали проходимость катетера, наличие или отсутствие признаков инфекции кожи и мягких тканей в области пункции, признаков генерализованной катетер-ассоциированной инфекции, наличие клинических признаков тромбоза, тромбофлебита, а также длительность использования катетера и причины его удаления. С целью обеспечения воспроизводимости результатов при проведении наблюдения за КАИ использовали лабораторное подтверждение инцидентов инфекции у пациентов с ЦВК.

Подтверждённой инфекцией кровотока считали случаи выявления в одном или нескольких посевах крови патогенного или условно-патогенного микроорганизма на фоне функционирования катетера либо сочетание клинических и лабораторных данных: лихорадка ($>37,5$ °C), озноба или

гипотензии в сочетании с гемокультурой. Выделение микроорганизмов с поверхности удалённых катетеров не использовалось. При получении гемокультуры катетер удаляли. Для расчёта показателя заболеваемости КАИ учитывалась информация об общем числе пациентов, общем количестве дней катетеризации центральных сосудов за определённый период и частоте выделения гемокультуры.

Анализ данных произведён с помощью описательной статистики. Категории описаны в абсолютных числах и относительных процентах. Нормально распределённые данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, в случае ненормального распределения – в виде медианы и межквартильного диапазона. Сопоставление двух выборок по частоте встречаемости признака производили при помощи ϕ -критерия углового преобразования Фишера. Математический расчёт осуществлён пакетом программы Statistica for Windows 6.1.RU.

Результаты и их обсуждение

Следует отметить, что группу составил 361 младенец, однако PICC-line катетеры устанавливались повторно в 8 случаях, а замена катетера через центральную вену дважды осуществлялась у 9 детей. Таким образом, общее число наблюдений составило 395: в группе 1 (PICC-line) – $n=306$, в группе 2 (CVCSI) – $n=89$. Характеризуя контингент пациентов, следует отметить, что 51 % новорождённых родились раньше срока, срок гестации составил $33,82 \pm 4,2$ недели, а средний вес – $2040,52 \pm 466,2$ г. Большинство новорождённых были женского пола – 57,9 %. Летальность среди пациентов составила 24 (6,8 %) младенца, из которых PICC-line использованы у 10 (2,8 %) а CVCSI – у 14 (4 %). Это можно объяснить тяжестью состояния новорождённых второй группы, которая требовала больших объёмов инфузионной терапии, переливания компонентов крови и одновременного использования симпатотоников, что влияло на выбор способа катетеризации. Летальные исходы не связывались с наличием катетера, а были обусловлены заболеваниями перинатального периода. Средняя длительность стояния PICC-line составила 22 (10–47) дня, а максимально венозный доступ без замены использовался 54 дня. CVCSI удалялись раньше – на 13 (6–25) день. Данные о механических и инфекционных осложнениях представлены в *таблице 1*.

Гидроторакс с накоплением инфузионного раствора с ипсилатеральной стороны по отношению к катетеру отмечен в 2 (2,45 %) случаях во второй группе.

Это грозное осложнение развивалось после использования CVCSI больше 24 часов и, вероятно, объяснимо перфорацией стенки вены при тракциях катетера. В группе PICC-line подобного не отмечено, что связано с меньшей подвижностью катетера. Избежать подобных инцидентов более надёжно фиксируя катетер на коже в месте ввода и уменьшив число манипуляций с ним.

Несмотря на то, что все новорождённые после установки ЦВК получали гепарин, окклюзия катетеров являлась частым событием в обеих группах (12,09 % и 10,11 % соответственно), при этом статистически достоверной разницы не выявлено. Например, в исследовании Т. Franceschi и соавт. (2010) у 241 новорождённого не указано на случаи окклюзии CVCSI при 19,44 % инцидентов с PICC-line досту-

Таблица 1

Осложнения при использовании PICC-line и CVCSI венозных доступов у новорождённых в отделении интенсивной терапии

Выявленные осложнения	PICC-line, n=306	CVCSI, n=89
Гидроторакс	0 (0 %)	2 (2,45 %)
Окклюзия катетера	37 (12,09 %)	9 (10,11 %)
Разрыв стенки катетера	17 (5,56 %)	0 (0 %)
Тромб в верхней полой вене	1(0,33 %)	3(3,37 %)**
Случайное удаление	7 (2,29 %)	3 (3,37 %)
Неправильное положение дистального конца катетера, натёчник	7 (2,29 %)	0 (0 %)
Флебит периферической вены (гиперемия кожи над периферической веной)	2 (0,65 %)	0 (0 %)
Гиперемия кожи в области введения катетера	3 (1 %)	18(20,22%)**
Сепсис+положительная культура крови	20 (6,54 %)	13 (14,6 %)*
Сепсис+отрицательная культура крови	5 (1,63 %)	4 (4,49 %)*
Потребность в повторной установке катетера	8 (2,7 %)	9 (9,2 %)**
Всего	107(34,97 %)	61(68,54 %)**
Частота КАИ (на 1000 катетер/дней)	3,71	14,69

Примечания: * – показатели достоверно отличаются между группами (p<0,05); ** – показатели достоверно отличаются между группами (p<0,01).

пами [8]. Авторы свои результаты аргументировали малым диаметром PICC доступов. Отличие результатов данного исследования можно объяснить тем, что PICC-line имеют сравнительно меньший просвет (24G либо 28G) и большую длину (до 25 см) относительно 22G и 12 см у CVCSI, а это способствует быстрейшему отложению фибрина и кристаллов медикаментов. Также в наших наблюдениях отмечено 25 (68 %) случаев закупорки PICC-line диаметром 28G. Окклюзию CVCSI можно связать с введением препаратов крови через этот вид катетеров и большим риском ретроградного потока крови, особенно при частых заборах крови для исследований.

Разрыв стенки катетера зарегистрирован в 5,56 % (n=17). Данное осложнение происходило вне сосуда и только у новорождённых, получавших PICC-line калибра 28G. Все катетеры до разрыва функционировали больше 168 часов. Повреждённые катетеры были удалены.

В некоторых исследованиях отмечается, что у новорождённых с PICC-line катетерами встречаются редкие осложнения в виде пневмоторакса, гидроторакса, а также тромбозы полых вен [9]. В данном анализе выявлено достоверно большое возникновение тромбов в системе верхней полой вены при использовании CVCSI: 3 (3,37 %) против 1 (0,33 %), p<0,01. Тромбы носили пристеночный характер, не вызывали гемодинамических осложнений и не требовали

оперативного удаления. Выявление данного осложнения и динамическое наблюдение проводилось путём сонографии. Терапия осуществлялась лечебными дозами гепарина.

Эпизоды случайного удаления катетеров персоналом достоверно не отличались в группах. Риск подобного осложнения повышается у активных новорождённых. Неправильное расположение дистального конца катетера выявлено в 7 (2,29 %) случаях лишь при применении PICC-line доступов. Осложнение диагностировано путём проведения контрастной рентгенографии. Таким инцидентам способствует то, что катетер в полые вены продвигается вслепую, и во всех случаях неправильное положение катетера возникало при пункции вен верхних конечностей. В 3 (0,98 %) наблюдениях из 7 вышеуказанных отмечено формирование натёчника в области шеи и подмышечной впадине, что связано с началом инфузионной терапии до выполнения рентгенологического контроля.

Гиперемия кожи над периферической веной по ходу стояния PICC-line отмечена как редкое осложнение – n=2 (0,65 %). Удаление катетера приводило к исчезновению симптомов флебита. Данный факт мы связывали с попаданием талька в момент установки катетера, которым обрабатываются стерильные хирургические перчатки. Использование перчаток без талька позволило в дальнейшем избежать подобных случаев.

Гиперемия кожи в месте ввода катетера относится к инфекционным осложнениям, связана с дефектами ухода за кожной раной. В данном исследовании гиперемия и отёк места пункции достоверно чаще выявлены при эксплуатации CVCSI. При этом показатель составил 18 (20,22 %) против 3 (1 %) в группе 1, p<0,01. Решение об удалении катетера при вышеуказанном осложнении принималось индивидуально.

Поздний сепсис новорождённого, который развивается на фоне установленного ЦВК, является наиболее грозной нозокомиальной инфекцией ввиду высокого риска летальных исходов. Несмотря на современные достижения в области выхаживания новорождённых, его частота во всех клиниках остаётся достаточно высокой [10]. В данном исследовании случаи КАИ регистрировались как клинические проявления сепсиса, которые сопровождались положительной либо отрицательной гемокультурой. Сепсис с выделением возбудителя достоверно чаще развивался у новорождённых с CVCSI, что составило 13 (14,6%) случаев против 20 (6,54 %) в группе 1 (p<0,05). Клинически установленный сепсис с тем же уровнем статистической значимости выявлен чаще у младенцев с катетерами, введёнными через магистральные вены, – 4 (4,49 %) в сравнении с периферически установленными катетерами – 5 (1,63 %). Эти данные аналогичны результатам, приведённым в исследованиях многих авторов, однако доказанных объяснений в настоящее время не имеют [8]. Анализ выделенных из крови возбудителей выявил преобладание мультирезистентных продуцентов β-лактамаз в обеих группах. Выделялась следующая грамотрицательная флора: *Klebsiella pneumoniae* –16 (48,48 %); *Acinetobacter baumannii* – 3 (9,09 %); *Escherichia coli* – 3 (9,09 %); *Pseudomonas aeruginosa* – 2 (6,06 %); *Stenotrophomonas maltophilia* – 2 (6,06 %). Грамположительные возбудители



выделялись реже: *Staphylococcus haemolyticus* – 3 (9,09 %); *Enterococcus faecium* – 1 (3,03 %). Также выявлены грибы рода *Candida* – 3 (9,09 %). При развитии клиники сепсиса катетеры были удалены. КАИ требовала антибиотикотерапии с учётом чувствительности микрофлоры.

Потребность в повторной катетеризации достоверно чаще возникала у новорождённых с CVCSI ($p < 0,01$). Это вероятнее всего связано с достоверно большим общим количеством осложнений, требующих удаления катетера, которые возникают при использовании этого вида ЦВК – 61 (68,54 %) в сравнении с PICC-line – 107 (34,97 %), $p < 0,01$.

Подводя итог, отметим, что частота КАИ при использовании PICC-line венозных доступов составила 3,71 случая на 1000 катетер/дней, что практически в 4 раза меньше в сравнении с CVCSI – 14,69 случая на 1000 катетер/дней. Это является одним из главных аргументов в пользу того, что периферически вводимый центральный венозный катетер в настоящее время является наиболее удобным и безопасным способом обеспечения длительного венозного доступа у новорождённых, особенно у младенцев с низким весом.

Выводы

1. Наиболее частым осложнением при использовании PICC-line венозных доступов выявлена окклюзия катетера, что составило 12,09 %. При применении CVCSI венозных доступов достоверно чаще развивались инфекционные осложнения, в том числе «поздний» сепсис новорождённого: 14,6 % случая против 6,54 % в группе PICC-line ($p < 0,05$). Также достоверно высоким выявлен риск тромбоза в системе верхней полой вены в группе CVCSI ($p < 0,01$).

2. Установка центральных венозных доступов должна сопровождаться рентгенологическим и сонографическим контролем положения дистального конца катетера до начала инфузионной терапии, что позволит предупредить развитие механических осложнений.

3. Использование PICC-line у новорождённых сопровождалось достоверно меньшим количеством осложнений (34,97 %) в сравнении с CVCSI (68,54 %), $p < 0,01$.

4. Центральные катетеры, имплантируемые через периферические вены, позволяют обеспечить практически весь комплекс задач по внутривенному введению препаратов при большем уровне безопасности и простоте установки. Данный способ можно рекомендовать как рутинный для применения в большинстве отделений интенсивной терапии новорождённых.

Перспективы дальнейших исследований состоят в изучении факторов и причин, которые приводят к большим случаям КАИ при использовании CVCSI, а также поиске возможностей более универсального использования PICC-line у новорождённых, требующих проведения интенсивной терапии.

Конфликт интересов: отсутствует.

В статье продемонстрированы результаты собственных наблюдений. Автор не получает каких либо предпочтений от производителей медицинского расходного инвентаря. Ссылки на производителей использованы лишь для демонстрации материалов, которые использованы для катетеризации сосудов.

Список литературы

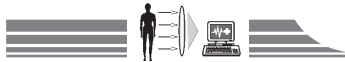
- Mcgee D.C. Preventing complications of central venous catheterization / D.C. Mcgee, M.K. Gould // *N. Engl J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1123–33.
- Risk Factors of Catheter-related Bloodstream Infection With Percutaneously Inserted Central Venous Catheters in Very Low Birth Weight Infants: A Center's Experience in Taiwan / J-F. Hsu, M.H. Tsai, H.R. Huang, et al. // *Pediatrics Neonatology.* – 2010. – Vol. 51(6). – P. 336–342.
- Accuracy of hospital administrative data in reporting central line associated bloodstream infections in newborns / S.W. Patrick, M.M. Davis, A.B. Sedman, et al. // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 13. – P. 75–80.
- Device-associated infections rates in adult, pediatric, and neonatal intensive care units of hospitals in the Philippines: International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings / J.A. Navoa-Ng, R. Berba, Y.A. Galapia et al. // *Am J Infect. Control.* – 2011. – Vol. 39. – P. 548–554.
- Device-associated infection rates in pediatric and neonatal intensive care units in El Salvador: Findings of the INICC / L.A. Duenas, C.B de Casares, V.D. Rosenthal, L.J. Machuca // *J Infect Dev. Ctries.* – 2011. – Vol. 5. – P. 445–451.
- Principles of patient safety in pediatrics / C.M. Lannon, B.J. Coven, F.L. France, et al. // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 107(6). – P. 1473–1477.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections: 2011. [Электронный ресурс] / O'Grady, N. P., Alexander, M., Burns, L. A., Patchen Dellinger, E., Garland, J., Heard, S. O. et al. – Режим доступа: <http://www.cdc.gov/hicpac/BSI/BSI-guidelines-2011.html>.
- Franceschi A.T. Adverse events related to the use of central venous

catheters in hospitalized newborns / A.T. Franceschi, M.L. da Cunha // *Revista Latino-Am. Enfermagem.* – 2010. – Vol. 18(2). – P. 196–202.

- Pettit J. Assessment of infants with peripherally inserted central catheters: Part 1. Detecting the most frequently occurring complications / J. Pettit // *Adv Neonatal Care.* – 2002. – Vol. 2(6). – P. 304–319.
- Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network / B.J. Stoll, N. Hansen, A.A. Fanaroff, et al. // *Pediatrics.* – 2002. – Vol. 110(2). – P. 285–291.

References

- Mcgee, D. C., & Gould, M. K. (2003). Preventing complications of central venous catheterization. *N. Engl J. Med.*, 348, 1123–33. doi: 10.1056/NEJMra011883.
- Hsu, J-F., Tsai, M. H., Huang, H. R., Lien, R., Chu, S. M., & Huang, C. B. (2010). Risk Factors of Catheter-related Bloodstream Infection With Percutaneously Inserted Central Venous Catheters in Very Low Birth Weight Infants: A Center's Experience in Taiwan. *Pediatrics Neonatology*, 51(6), 336–342. doi: 10.1016/S1875-9572(10)60065-4.
- Patrick, S. W., Davis, M. M., Sedman, A. B., Meddings, J. A., Hieber, S., Lee, G. M., et al. (2013). Accuracy of hospital administrative data in reporting central line associated bloodstream infections in newborns. *Pediatrics*, 13(8), 75–80.
- Navoa-Ng, J. A., Berba, R., Galapia, Y. A., Rosenthal, V. D., Villanueva, V. D., Tolentino, M. C., et al. (2011). Device-associated infections rates in adult, pediatric, and neonatal intensive care units of hospitals in the Philippines: International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings. *Am J Infect. Control*, 39, 548–554. doi: 10.1016/j.ajic.2010.10.018.



5. Duenas, L. A., de Casares, C. B., Rosenthal, V. D., & Machuca, L. J. (2011). Device-associated infection rates in pediatric and neonatal intensive care units in El Salvador: Findings of the INICC. *J Infect Dev. Ctries*, 5, 445–451.
6. Lannon, C. M., Coven, B. J., France, F. L., Hickson, G. B., Miles, P. V., Swanson, J. T., et al. (2001). Principles of patient safety in pediatrics. *Pediatrics*, 107(6), 1473–1477.
7. O'Grady, N. P., Alexander, M., Burns, L. A., Patchen Dellinger, E., Garland, J., Heard, S. O. et al. (2011). Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. Retrieved from <http://www.cdc.gov/hicpac/BSI/BSI-guidelines-2011.html>.
8. Franceschi, A. T., & da Cunha, M. L. (2010). Adverse events related to the use of central venous catheters in hospitalized newborns. *Revista Latino-Am. Enfermagem*, 18(2), 196–202. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692010000200009>.
9. Pettit, J. (2002). Assessment of infants with peripherally inserted central catheters: Part 1. Detecting the most frequently occurring complications. *Adv Neonatal Care*, 2(6), 304–319.
10. Stoll, B. J., Hansen, N., Fanaroff, A. A., Wright, L. L., Carlo, W. A., Ehrenkranz, R. A., et al. (2002). Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics*, 110(2), 285–291.

Сведения об авторе:

Аникин И. А., канд. мед. наук, доцент каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: anikin1974@ukr.net.

Відомості про автора:

Анікін І. О., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: anikin1974@ukr.net.

Information about author:

Anikin I. O., Assistant of professor of department of pediatric surgery and anesthesiology Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: anikin1974@ukr.net.

Поступила в редакцию 01.09.2016 г.



К. Н. Милица, А. И. Маслов

Абдоминальное ожирение как фактор риска развития колоректальных аденом

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Ключевые слова: колоноскопия, полипы кишечника, ожирение, ИМТ.

Ожирение является фактором риска для многих заболеваний, в том числе и заболеваемости колоректальным раком.

Цель работы – изучить взаимосвязь конституциональных особенностей (рост, вес, окружность талии) пациентов с выявлением полипов толстой кишки (ПТК) при скрининговой колоноскопии.

Материалы и методы. В период 2013–2015 гг. обследованы бессимптомные по изучаемому фактору пациенты в возрасте от 18 до 75 лет. Критериями исключения стали: рак любой локализации в анамнезе; оперативные вмешательства в течение последних двух лет; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, НЯК); аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, ВИЧ СПИД, СКВ); диабет; хроническое заболевание печени или почек; семейный полипоз.

Результаты. У пациентов с ожирением достоверно выше, чем у лиц с нормальным весом, вероятность наличия аденомы (ОШ=6,0; ДИ: 2,2–16,7); множественности полипов (вероятность того, что будет ≥ 3 полипов, составила 6,4; ДИ: 1,4–29,9). У обследуемых с окружностью талии в самом высоком тертиле (>115 см) было в 4,6 раза больше шансов выявить ≥ 3 полипов, чем у пациентов с окружностью талии в самом низком тертиле (<96 см). Вероятность обнаружения аденомы у лиц с окружностью талии в самом высоком тертиле была в 6,2 раза выше, чем в низком тертиле.

Выводы. Висцеральное ожирение ассоциировано с количеством и морфотипом полипов толстой кишки. Данный тип ожирения достоверно повышает риск развития аденом толстого кишечника.

Наличие у пациентов ожирения, особенно висцерального, является показанием к более тщательному колоноскопическому обследованию правой половины толстой кишки. С целью своевременной диагностики аденом толстой кишки и профилактики колоректального рака лицам, страдающим ожирением, целесообразно рекомендовать скрининговую колоноскопию уже с возраста 50 лет.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 53–57

Абдоминальне ожиріння як фактор ризику розвитку колоректальних аденом

К. М. Милиця, О. І. Маслов

Ожиріння є фактором ризику для багатьох захворювань, зокрема на колоректальний рак.

Мета роботи – вивчити взаємозв'язок конституціональних особливостей (зріст, вага, об'єм талії) пацієнтів із виявленням поліпів товстої кишки (ПТК) при скринінговій колоноскопії.

Матеріали та методи. У 2013–2015 рр. обстежили безсимптомних (за фактором, що досліджували) пацієнтів віком 18–75 років. Критеріями виключення стали: рак будь-якої локалізації в анамнезі, оперативні втручання протягом останніх двох років, запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, НВК), аутоімунні захворювання (ревматоїдний артрит, ВІЛ СНІД, ВКВ), діабет, хронічне захворювання печінки або нирок, сімейний поліпоз.

Результати. У пацієнтів з ожирінням вірогідно вища, ніж в осіб із нормальною вагою, ймовірність аденоми (ВШ=6,0; ДИ: 2,2–16,7); множинності поліпів (імовірність того, що буде ≥ 3 поліпів, становила 6,4; ДИ: 1,4–29,9). В осіб з об'ємом талії в найвищому тертилі (>115 см) було в 4,6 рази більше шансів виявити ≥ 3 поліпів, ніж у пацієнтів з об'ємом талії в найнижчому тертилі (<96 см). Імовірність виявлення аденоми в осіб з об'ємом талії в найвищому тертилі була в 6,2 рази вищою, ніж у низькому тертилі.

Висновки. Висцеральне ожиріння асоційоване з кількістю та морфотипом поліпів товстої кишки. Такий тип ожиріння вірогідно підвищує ризик розвитку аденом товстого кишечника.

Наявність у пацієнтів ожиріння, особливо висцерального, є показником до ретельнішого колоноскопичного обстеження правої половини товстої кишки. З метою своєчасної діагностики аденом товстої кишки та профілактики колоректального раку особам, які страждають на ожиріння, доцільно рекомендувати скринінгову колоноскопию, починаючи з 50 років.

Ключові слова: колоноскопія, поліпи кишечника, ожиріння, ІМТ.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 53–57

Abdominal obesity as the colorectal adenomas risk factor

K. M. Mylytsya, O. I. Maslov

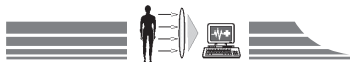
Obesity is a risk factor for many diseases, including colorectal cancer.

Aim: to study association of the constitutional features (height, weight, waist circumference) with detection of colon polyps on the screening colonoscopy.

Materials and methods. Constitutional features (height, weight, waist circumference) of 145 patients were assessed with detection of colon polyps on the screening colonoscopy for the period from 2013 to 2015. Exclusion criteria were: cancer of any location in history, surgery within the past two years, the inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis), autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, HIV, AIDS, SLE), diabetes, chronic liver or kidney disease, family polyposis.

Results. the presence of adenomas (OR = 6.0 CI: 2.2–16.7); multiplicity of polyps (the possibility that there will be ≥ 3 polyps was 6.4, CI: 1.4–29.9) were significantly higher in obese patients than in those with normal weight. Subjects with a waist circumference in the highest tertile (>115 cm), were 4.6 times more likely to identify ≥ 3 polyps than those with waist circumference in the lowest tertile (<96 cm). The probability of detection of adenomas in patients with a waist circumference in the highest tertile were 6.2 times higher than in the lowest tertile.

Conclusions. Visceral obesity is associated with a morphological type and number of colon polyps. The presence of visceral obesity significantly increases the risk of colon adenomas. Increased visceral fat layer is an indication for colonoscopy especially of the right half of



the colon examination. Screening colonoscopy should be recommended for the obese patients after 50 y. o. in order to diagnose adenomas of the colon and colorectal cancer.

Key words: Colonoscopy, Polyyps Intestinal, Obesity, BMI.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 53–57

Распространённость ожирения резко возросла за последние 20 лет во многих развитых странах [1,6,8]. Ожирение является фактором риска для многих заболеваний, включая рак. В том числе ожирение относят к фактору риска заболеваемости колоректальным раком (КРР) [7,9,11,12], однако механизмы, приводящие к повышению этого риска, до конца не раскрыты. Так, несмотря на то, что большинство случаев колоректального рака развивается из аденоматозных полипов [2,15], связь между ожирением и полипами толстой кишки не была изучена в достаточной степени [4,13,14].

Жировая ткань является эндокринным органом, продуцирующим ряд гормонов и цитокинов, которые объединены названием адипокины [3]. Адипокины обладают выраженной биологической активностью. Жировая ткань в целом и висцеральная жировая ткань в частности считается ключевым регулятором системного воспаления [10]. Висцеральные адипоциты продуцируют провоспалительные адипокины, что сопровождается снижением продукции противовоспалительных адипокинов [10]. Предполагается, что повышение уровня воспалительных адипокинов способствует процессу канцерогенеза [5].

Цель работы

Выявление взаимосвязи фенотипических признаков висцерального ожирения (индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии) с развитием полипов толстой кишки.

Материалы и методы исследования

В период 2013–2015 гг. были обследованы бессимптомные по изучаемому фактору пациенты в возрасте от 18 до 75 лет. Средний возраст на момент выявления бессимптомных полипов составил 56 ± 14 лет. Мужчин – 49 (34 %), женщин – 96 (66 %). Перед проведением колоноскопии получено письменное информированное согласие от каждого пациента. Включение пациентов в исследование проводилось методом случайной выборки.

Критериями исключения стали: рак любой локализации в анамнезе, оперативные вмешательства в течение последних двух лет, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, НЯК), аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, ВИЧ СПИД, СКВ), диабет, хроническое заболевание печени или почек, семейный полипоз.

Основным методом исследования являлась колоноскопия, которая выполнялась видеокколоноскопом Olympus CF 200HL по стандартной методике. Проводилась тотальная колоноскопия в 94 %. Во время проведения колоноскопии определялся сегмент толстой кишки (ТК), в котором были обнаружены полипы. Биоптат, собранный во время колоноскопии, направлялся на гистопатологическую верификацию.

Дополнительно всем пациентам проводилась антропометрия. Во время исследования выполнялись измерения для расчёта индекса массы тела и фиксировалась окружность

тали. Рост, вес, окружность талии измерялись по стандартной методике. ИМТ рассчитывали как вес (кг), делённый на рост в квадрате (m^2).

Полученные результаты обрабатывались с помощью методов статистического анализа. В качестве отправных точек использовались следующие показатели: ИМТ, окружность талии, число полипов, тип полипа, локализация полипа. ИМТ был разделён на три категории: нормальный ($18,5 \leq \text{ИМТ} < 25$), избыточный вес ($25 \leq \text{ИМТ} < 30$) и ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30$). При анализе выявления полипов и аденом толстой кишки ИМТ рассматривался как непрерывная переменная.

Количество полипов распределяли по четырём категориям: 0, 1, 2 или ≥ 3 . Тип полипа распределяли по трём категориям: нет полипов, гиперпластический полип(ы) или аденома(ы). Аденомы имеют более высокий риск развития колоректального рака по сравнению с гиперпластическими полипами [15]. При наличии у обследуемого обоих типов образований его относили в группу аденом.

В данном исследовании для определения принадлежности полипов к левым или правым отделам ТК как ориентир выбрали селезёночный изгиб. Для определения локализации использовали 3 категории: 1 – 0 (отсутствие полипов), 2 – указывалось наличие ≥ 1 полипа в указанной локализации (проксимальные отделы, дистальные полипы толстой кишки), 3 – ≥ 3 полипов.

Топодиагностика проводилась в проксимальных и дистальных отделах ТК. Проксимальные (правые) отделы толстой кишки включают: слепую кишку, восходящую ободочную кишку и поперечно-ободочную кишку. Дистальные (левые) отделы толстой кишки включают: нисходящую толстую кишку, сигмовидную кишку и прямую кишку.

Отношения шансов (Odds ratios (OR)) были определены с использованием логистической регрессии. Все группы были скорректированы с учётом возраста и пола. Статистические показатели обрабатывались при помощи лицензионного программного обеспечения MS EXCEL, Statistica 8.0 for Windows (StatSoft Inc., USA). Достоверными принимались значения при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Из 145 обследованных у 61 (42 %) выявлены полипы; у 26 (17,9 %) обнаружено ≥ 3 полипов. Пять (3,4 %) пациентов (один с избыточной массой тела и 4 с ожирением) имели более 5 полипов. У 45 (31 %) обследуемых обнаружены и гистологически верифицированы аденомы толстой кишки (АТК). 15 (10,3 %) пациентов имели развитую аденому («advanced adenoma»): большие аденомы (≥ 10 мм) и те, которые имели по крайней мере 25 % ворсинчатого строения и/или содержали высокую степень интраэпителиальной неоплазии (ИЭН). Все они страдали ожирением.

55 (37,9 %) из обследуемых страдали ожирением, 54 (37,3 %) имели избыточный вес и только четверть обследо-



ванных – 36 (24,8 %) – имели нормальный вес. Статистические исследования показали, что вероятность наличия аденомы у больных с ожирением достоверно выше, чем у лиц с нормальным весом (ОШ=6,0; ДИ: 2,2–16,7, p=0,0011) (рис. 1А). Вероятность того, что больной ожирением будет иметь ≥3 полипов, составила 6,4 (ДИ: 1,4–29,9, p=0,014) по сравнению с таковой у лиц с нормальным весом (рис. 1В). Распределение ИМТ и окружности талии в зависимости от количества обнаруженных полипов представлено в таблице 1.

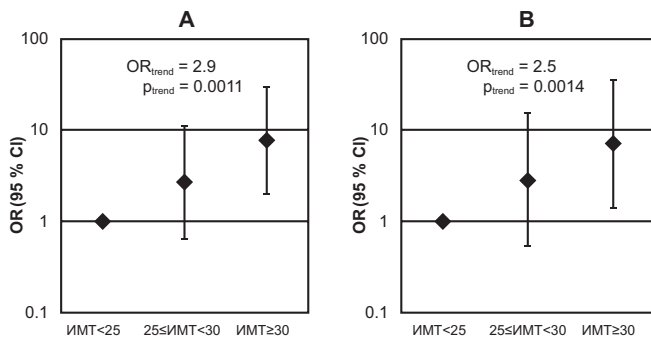


Рис. 1. Связь ИМТ с количеством полипов (А) и с наличием аденомы толстой кишки (В).

Примечания: А – ОШ иметь аденому у больных с ожирением (ИМТ ≥ 30) в 6,0 раза больше, чем у пациентов с нормальным весом (ИМТ < 25); В – ОШ иметь ≥ 3 полипов у больных с ожирением (ИМТ ≥ 30) в 6,4 раза больше, чем у пациентов с нормальным весом (ИМТ < 25).

Помимо общего числа и типа полипов ИМТ был также связан с расположением полипов. Обследуемые с ожирением по сравнению с лицами с нормальным весом имели в 1,2 раза большую вероятность наличия полипа и в 1,2 раза – АТК в проксимальных (справа) отделах ТК. Для дистальных отделов ТК ОШ – 1,1 для наличия полипа и 1,1 – для АТК (табл. 2).

Основной показатель висцерального ожирения (показатель окружности талии) был также связан с количеством полипов и наличием у пациентов аденомы (табл. 3). Результаты исследования показали, что у пациентов с избыточной массой тела, но без висцерального ожирения вероятность полипообразования минимальна. А у обследуемых с окружностью талии в самом высоком тертиле (>115 см) было в 4,6 (ДИ: 1,3–16,8) раза больше шансов выявить ≥ 3 полипов, чем у пациентов с окружностью талии в самом низком тертиле (<96 см), p < 0,05. Также прослеживалась связь между морфологическим строением полипа и висцеральным ожирением. Так, вероятность обнаружения аденомы у лиц с окружностью талии в самом высоком тертиле была в 6,2 (ДИ: 1,9–19,9) раза выше, чем в низком тертиле (p < 0,05).

Таким образом, в ходе исследования была выявлена взаимосвязь между ИМТ, окружностью талии и количеством и типом полипов ТК. Полученные данные свидетельствуют о прогностическом значении данных фенотипических признаков как факторов риска развития АТК и КРР. Как показано в работе Q. Веп и других, чем выше ИМТ и

Таблица 1

Распределение обследуемых по количеству полипов

Показатели, единицы измерения	Отсутствие полипов	≥1 полипа	1 полип	2 полипа	≥3 полипов
Количество, шт.	n=84	n=61	n=23	n=12	n=26
ИМТ, кг/м ²	28,4 (21,7–39,1)	31,3 (19,2–45,6)	30,6 (22,0–42,8)	30,3 (20,6–42,9)	32,5 (19,2–45,6)
Окружность талии, см	102 (76–140)	109 (76–146)	107 (76–138)	109 (79–132)	111 (81–146)

Таблица 2

Связь ожирения* с наличием полипов и аденом толстой кишки в левых и правых отделах толстой кишки

	Проксимальные отделы		Дистальные отделы	
	ОШ (95 % ДИ)	p	ОШ (95 % ДИ)	p
Полипы	1,2 (1,1–1,3)	<0,05	1,1 (1,02–1,2)	<0,05
АТК	1,2 (1,1–1,3)	<0,05	1,1 (1,03–1,2)	<0,05

Примечание: * – обследуемые с ожирением по сравнению с лицами с нормальным весом.

Таблица 3

Распределение обследуемых по типу полипов

Показатель, единицы измерения	Отсутствие полипов	≥1 полипа	Гиперпластический полип	Аденома
Количество, шт.	n=84	n=61	n=14	n=47
ИМТ, кг/м ²	28,4 (21,7–39,1)	31,3 (19,2–45,6)	29,5 (22,0–40,9)	32,3 (19,2–45,6)
Окружность талии, см	102 (76–140)	109 (76–146)	105,6 (86–146)	110,7 (77–146)



окружность талии, тем больший объём жировой ткани, и, следовательно, большее количество вырабатываемых ею адипокинов, провоспалительных цитокинов [4]. Роль провоспалительных цитокинов в канцерогенезе уже не вызывает сомнений, поэтому любое состояние, связанное с их повышенной продукцией, формирует риск образования опухоли [3,5]. Проведённое исследование показало, что висцеральное ожирение также должно рассматриваться как фактор риска формирования КРР, а следовательно, требует внедрения проведения базовой колоноскопии как скрининговой составляющей его профилактики уже с 50 лет. Безусловно, патогенез развития и доброкачественных и злокачественных опухолей толстого кишечника остаётся предметом дискуссии и требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Принципы организации и критерии качества колоноскопии, выполняемой с целью скрининга колоректального рака / В.В. Веселов, Е.Д. Федоров, Б.Х. Самедов и др. // Проект рекомендаций Российского эндоскопического общества для врачей-эндоскопистов, гастроэнтерологов, терапевтов, онкологов и хирургов. – Москва, 2014. – №33.
2. Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака / В.И. Никишаев, А.П. Патий, И.Н. Тумак, И.А. Коляда // Украинський журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2012. – №16. – №1. – С. 35–55.
3. Balistreri C.R. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases / C.R. Balistreri, C. Caruso, G. Candore // *Mediators Inflamm.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 802078.
4. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis / Q. Ben, W. An, Y. Jiang, et al. // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142. – P. 762–772.
5. Coussens L.M. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? / L.M. Coussens, L. Zitvogel, A.K. Palucka // *Science.* – 2013. – Vol. 339. – P. 286–291.
6. Flegal K.M. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010 / K.M. Flegal, M.D. Carroll, B.K. Kit, C.L. Ogden // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307. – P. 491–497.
7. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index / D.J. Harriss, G. Atkinson, K. George, et al. // *Colorectal Dis.* – 2009. – Vol. 11. – P. 547–563.
8. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002 / A.A. Hedley, C.L. Ogden, C.L. Johnson, et al. // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 2847–2850.
9. Larsson S.C. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies / S.C. Larsson, A. Wolk // *Am J Clin Nutr.* – 2007. – Vol. 86. – P. 556–565.
10. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis / C.J. Lyon, R.E. Law, W.A. Hsueh // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144. – P. 2195–2200.
11. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies / Y. Ma, Y. Yang, F. Wang, et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – e53916.
12. Moghaddam A.A. Obesity and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 31 studies with 70,000 events / A.A. Moghaddam, M. Woodward, R. Huxley // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* – 2007. – Vol. 16. – P. 2533–2547.
13. Body mass index category as a risk factor for colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis / K. Okabayashi, H. Ashrafiyan, H. Hasegawa, et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 1175–1185.
14. The association between obesity and colorectal adenoma: systematic review and meta-analysis / F. Omata, G.A. Deshpande,

Выводы

1. Висцеральное ожирение ассоциировано с количеством и морфотипом полипов ТК.
2. Наличие висцерального ожирения достоверно повышает риск развития аденом толстого кишечника.
3. Ожирение у пациентов, особенно висцеральное, является показанием к более тщательному колоноскопическому обследованию правой половины толстой кишки.
4. С целью своевременной диагностики аденом толстой кишки и профилактики колоректального рака лицам, страдающим ожирением, целесообразно рекомендовать скрининговую колоноскопию уже с возраста 50 лет.

Конфликт интересов: отсутствует.

- S. Ohde, et al. // *Scand J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48. – P. 136–146.
15. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths / A.G. Zauber, S.J. Winawer, M.J. O'Brien, et al. // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 687–696.

References

1. Veselov, V. V., Fedorov, E. D., Samadov, B. Kh., et al. (2014) Principi organizacii i kriterii kachestva kolonoskopii vypolny-aemoj s cel'yu skringinga kolorektal'nogo raka [Principles of organization and quality criteria for colonoscopy performed to screen for colorectal cancer]. *Proe'kt rekomendacii rossijskogo e'ndoskopicheskogo obschestva dlya vrachej e'ndoskopistov, gastroe'nterologov, terapevtov, onkologov, khirurgov*, 33. Moscow. [in Russian].
2. Nikishaev, V. I., Patij, A. R., Tumak, I. N., & Kolyada, I. A. (2012) E'ndoskopicheskaya diagnostika rannego kolorektal'nogo raka [Endoscopic diagnosis of early colorectal cancer]. *Ukrainskyi zhurnal maloinvazivnoi ta endoskopichnoi khirurgii*, 16(1), 35–55.
3. Balistreri, C. R., Caruso, C., & Candore, G. (2010) The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm*, 2010, 802078. doi: 10.1155/2010/802078.
4. Ben, Q., An, W., Jiang, Y., Zhan, X., Du, Y., Cai, Q.C., et al. (2012) Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology*, 142, 762–772. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.050.
5. Coussens, L. M., Zitvogel, L., & Palucka, A. K. (2013) Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science*, 339, 286–291. doi: 10.1126/science.1232227.
6. Flegal, K. M., Carroll, M. D., Kit, B. K., & Ogden, C. L. (2012) Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA*, 307, 491–497. doi: 10.1001/jama.2012.39.
7. Harriss, D. J., Atkinson, G., George, K., Cable, N. T., Reilly, T., Haboubi, N., et al. (2009) Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis*, 11, 547–563. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01766.x.
8. Hedley, A. A., Ogden, C. L., Johnson, C. L., Carroll, M. D., Curtin, L. R., Flegal, K. M. (2004) Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA*, 291, 2847–2850. doi:10.1001/jama.291.23.2847.
9. Larsson, S. C., & Wolk, A (2007) Obesity and colon and rectal cancer risk: a metaanalysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*, 86, 556–565.
10. Lyon, C. J., Law, R. E., & Hsueh, W. A. (2003) Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*, 144, 2195–2200.
11. Ma, Y., Yang, Y., Wang, F., Zhang, P., Shi, C., Zou, Y., & Qin, H. (2013) Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One*, 8, e53916. doi: 10.1371/journal.pone.0053916.



12. Moghaddam, A. A., Woodward, M., & Huxley, R. (2007) Obesity and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16, 2533–2547.
13. Okabayashi, K., Ashrafian, H., Hasegawa, H., Yoo, J. H., Patel, V. M., Harling, L., et al. (2012) Body mass index category as a risk factor for colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 107, 1175–1185. doi: 10.1038/ajg.2012.180.
14. Omata, F., Deshpande, G. A., Ohde, S., Mine, T., & Fukui, T. (2013) The association between obesity and colorectal adenoma: systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*, 48, 136–146. doi: 10.3109/00365521.2012.737364.
15. Zauber, A. G., Winawer, S. J., O'Brien, M. J., Lansdorp-Vogelaar, I., van Ballegooijen, M., Hankey, B.F. et al. (2012) Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*, 366, 687–696. doi: 10.1056/NEJMoa1100370.

Сведения об авторах:

Милица К. Н., канд. мед. наук, ассистент каф. хирургии и проктологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», E-mail: kmsurgeon@yahoo.com.

Маслов А. И., очный аспирант каф. хирургии и проктологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Відомості про авторів:

Милиця К. М., канд. мед. наук, асистент каф. хірургії та проктології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», E-mail: kmsurgeon@yahoo.com.

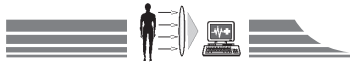
Маслов О. І., очний аспірант каф. хірургії та проктології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Information about authors:

Mylytsya K. M., PhD, assistant professor of Chair of Surgery and Proctology, State Institution “Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine”, E-mail: kmsurgeon@yahoo.com.

Maslov O. I., Aspirant, of Chair of Surgery and Proctology, State Institution “Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine”.

Поступила в редакцию 07.10.2016 г.



А. В. Ченец

Сравнительная иммуногистохимическая характеристика экспрессии прогностических маркеров в неметастатической и метастатической инвазивной эндометриодной аденокарциноме тела матки

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: карцинома эндометрия, рецепторы эстрогена- α , рецепторы прогестерона, p53, p16, Ki-67, каспаза 3, матриксная металлопротеаза 9, тканевой ингибитор металлопротеазы-1.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин рак эндометрия находится на шестом месте в мире.

Цель работы – сравнить экспрессию рецепторов эстрогена- α и рецепторов прогестерона, регуляторных протеинов p16 и p53, маркера пролиферации Ki-67 и фермента апоптотической деградаци каспазы 3, матриксной металлопротеазы 9 (ММП 9) и её тканевого ингибитора ТИМП-1 в опухолевых и стромальных клетках инвазивной эндометриодной аденокарциномы эндометрия без метастазов и в инвазивной эндометриодной аденокарциноме с метастазами в лимфатические узлы.

Материалы и методы. ИГХ и компьютерно-морфометрическими методами изучены инвазивная $pT_{1-4}N_0M_xG_{1-3}$ эндометриодная аденокарцинома эндометрия (ЭАЭ) без метастазов у 56 женщин 42–83 лет и инвазивная $pT_{1-4}N_{1-2}M_xG_{1-3}$ ЭАЭ с метастазами в лимфатические узлы у 30 больных 48–79 лет.

Результаты. В опухолевых клетках эндометриодной аденокарциномы эндометрия с метастазами в регионарные лимфатические узлы имеет место статистически значимо более высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогенов- α в сравнении с уровнем экспрессии этих рецепторов в клетках эндометриодной аденокарциномы без метастазов. Уровни экспрессии рецепторов прогестерона как в опухолевых, так и в стромальных клетках инвазивной эндометриодной аденокарциномы эндометрия с метастазами в регионарные лимфоузлы снижены по сравнению с соответствующими уровнями экспрессии рецепторов прогестерона в соответствующих клетках эндометриодной аденокарциномы без метастазов. В стромальных клетках эндометриодной аденокарциномы эндометрия с метастазами в регионарные лимфатические узлы статистически значимо ниже уровень экспрессии каспазы 3 в сравнении с уровнем экспрессии этого апоптотического фермента в клетках стромы эндометриодной аденокарциномы эндометрия без метастазов. В эндометриодной аденокарциноме эндометрия с метастазами в регионарные лимфатические узлы статистически значимо снижены уровни экспрессии ММП 9 и ТИМП-1 в опухолевых и стромальных клетках в сравнении с уровнем экспрессии этих маркеров в соответствующих клетках неметастатической эндометриодной аденокарциномы эндометрия.

Выводы. В метастатической эндометриодной аденокарциноме эндометрия определяется более высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогена- α в опухолевых клетках, более низкий уровень экспрессии каспазы-3 в стромальных клетках и более низкий уровень экспрессии рецепторов прогестерона, ММП 9 и ТИМП-1 в опухолевых и стромальных клетках по сравнению с неметастатической эндометриодной аденокарциномой эндометрия. Полученные данные могут быть использованы для индивидуального прогнозирования наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах при эндометриодной аденокарциноме эндометрия.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 58–63

Порівняльна імуногістохімічна характеристика експресії прогностичних маркерів у неметастатичній і метастатичній інвазивній ендометріодній аденокарциномі тіла матки

О. В. Ченець

У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення в жінок рак ендометрію посідає шосте місце у світі.

Мета роботи – порівняти експресію рецепторів естрогену- α та рецепторів прогестерону, регуляторних протеїнів p16 і p53, маркера проліферації Ki-67 і ферменту апоптотическої деградації каспази 3, матриксної металопротеази 9 (ММП 9) та її тканинного інгібітора ТИМП-1 у пухлинних і стромальних клітинах інвазивної ендометріодної аденокарциноми ендометрію без метастазів і в інвазивній ендометріодній аденокарциномі з метастазами в лімфатичні вузли.

Матеріали та методи. ІГХ і комп'ютерно-морфометричними методами вивчили інвазивну $pT_{1-4}N_0M_xG_{1-3}$ ендометріодну аденокарциному ендометрію (ЕАЕ) без метастазів у 56 жінок 42–83 років та інвазивну $pT_{1-4}N_{1-2}M_xG_{1-3}$ ЕАЕ з метастазами в лімфатичні вузли у 30 хворих 48–79 років.

Результати. У пухлинних клітинах ендометріодної аденокарциноми ендометрію з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли наявний статистично значуще вищий рівень експресії рецепторів естрогенів- α порівняно з рівнем експресії цих рецепторів у клітинах ендометріодної аденокарциноми без метастазів. Рівні експресії рецепторів прогестерону як у пухлинних, так і у стромальних клітинах інвазивної ендометріодної аденокарциноми ендометрію з метастазами в регіонарні лімфовузли знижені порівняно з відповідними рівнями експресії рецепторів прогестерону у відповідних клітинах ендометріодної аденокарциноми без метастазов. У стромальних клітинах ендометріодної аденокарциноми ендометрію з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли статистично значуще нижчий рівень експресії каспази 3 порівняно з рівнем експресії цього апоптотического ферменту у клітинах стромы ендометріодної аденокарциноми ендометрію без метастазів. В ендометріодній аденокарциномі ендометрію з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли статистично значуще знижені рівні ММП 9 і ТИМП-1 у пухлинних і стромальних клітинах порівняно з рівнем експресії цих маркерів у відповідних клітинах неметастатичної ендометріодної аденокарциноми ендометрію.

Висновки. У метастатичній ендометріодній аденокарциномі ендометрію визначається вищий рівень експресії рецепторів естрогену- α в пухлинних клітинах, нижчий рівень експресії каспази 3 у стромальних клітинах і нижчий рівень експресії рецепторів прогестерону, ММП 9 і ТИМП-1 у пухлинних і стромальних клітинах порівняно з неметастатичною ендометріодною аденокарциномой ендометрію. Дані, що отримали, можуть бути використані для індивідуального прогнозування наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах при ендометріодній аденокарциномі ендометрію.

Ключові слова: карцинома ендометрію, рецептори естрогену- α , рецептори прогестерону, p53, p16, Ki-67, каспаза 3, матриксна металопротеаза 9, тканинний інгібітор металопротеази-1.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 58–63



Comparison of immunohistochemical characteristics of prognostic markers expression in non-metastatic and metastatic invasive endometrioid endometrial carcinoma

A. V. Chepets

Endometrial cancer occupies the sixth place among oncological morbidity structure in women worldwide.

The aim. To compare the expression levels of estrogen receptors – α and progesterone receptors, regulatory proteins p16 and p53, a marker of proliferation Ki-67 and the apoptotic degradation enzyme caspase-3, matrix metalloproteinase 9 (MMP 9) and its tissue inhibitor TIMP-1 in tumor and stromal cells of the invasive non-metastatic endometrioid endometrial carcinoma and also in invasive metastatic endometrioid endometrial carcinoma.

Materials and methods. Immunohistochemical and morphometric study of invasive non-metastatic pT₁₋₄N₀M_x endometrioid endometrial carcinoma (n=56; age 42–83 years), invasive metastatic pT₁₋₄N₁₋₂M_x endometrioid endometrial carcinoma (n=30; age 48–79 years) was performed.

Results. Statistically significantly higher expression level of estrogen receptor- α was detected in tumor cells of endometrioid endometrial carcinoma with metastasis to the regional lymph nodes in comparison with the expression level of these receptors in tumor cells of non-metastatic endometrioid endometrial carcinoma. The progesterone receptors expression levels in the tumor and stromal cells of invasive endometrioid endometrial carcinoma with metastasis to regional lymph nodes were lower in comparison with the corresponding expression levels of progesterone receptor in corresponding cells of non-metastatic endometrioid endometrial carcinoma. In stromal cells of endometrioid endometrial carcinoma with metastasis to the regional lymph nodes the expression level of caspase-3 was significantly lower too in comparison with the expression level of this enzyme in stromal cells of non-metastatic endometrioid endometrial carcinoma. In tumor and stromal cells of endometrioid endometrial carcinoma with metastasis to the regional lymph nodes the expression levels of MMP-9 and TIMP-1 are decreased significantly compared to the expression level of these markers in the respective cells of non-metastatic endometrioid endometrial carcinoma.

Conclusions. The expression level of estrogen receptor- α in the tumor cells was higher, the expression level of caspase 3 in stromal cells was lower and the expression levels of progesterone receptors, MMP 9 and TIMP-1 in tumor and stromal cells were lower in metastatic endometrioid endometrial carcinoma compared to non-metastatic endometrioid endometrial carcinoma. The obtained data can be used for individual prediction of metastasis to regional lymph nodes in patients with endometrioid endometrial carcinoma.

Key words: Endometrial Neoplasms, Estrogen Receptors, Progesterone Receptors, Tumor Suppressor Protein p53, Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p16, Ki-67 Antigen, Caspase 3, Matrix Metalloproteinase 9, TIMP-1 protein, Human.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 58–63

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин рак эндометрия находится на шестом месте в мире [1]. Ввиду непредсказуемого течения аденокарциномы эндометрия [2] большое внимание уделяется поиску прогностических маркеров развития этой опухоли у больных [3,4]. Среди прогностических иммуногистохимических (ИГХ) маркеров важное место занимают рецепторы эстрогена- α (РЭ- α) и прогестерона (РП), белки-регуляторы клеточного цикла p53 и p16, маркеры пролиферативной активности (Ki-67) и апоптоза (каспаза 3), матриксная металлопротеаза 9 (ММП 9) и её тканевой ингибитор ТИМП-1 [5–10], которые позволяют судить о темпе пролиферации и апоптоза, чувствительности опухолевых клеток к регуляторным влияниям гормонов и способности рака к инвазии в стенку матки.

Однако данные о прогностическом значении повышенной ИГХ экспрессии этих маркеров в метастазировании инвазивной ЭАЭ пока изучаются и остаются противоречивыми [9,10].

Цель работы

Сравнить уровни экспрессии рецепторов эстрогена- α и прогестерона, регуляторных протеинов p16 и p53, маркера клеточной пролиферации Ki-67 и апоптоза каспазы 3, матриксной металлопротеазы 9 и её тканевого ингибитора ТИМП-1 в опухолевых и стромальных клетках нематастической инвазивной эндометриоидной аденокарциномы эндометрия и инвазивной эндометриоидной аденокарциномы с метастазами в лимфатические узлы.

Материалы и методы исследования

ИГХ и компьютерно-морфометрическими методами изучены инвазивная pT₁₋₄N₀M_xG₁₋₃ эндометриоидная аденокарцинома эндометрия (ЭАЭ) без метастазов у 56 женщин

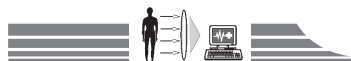
42–83 лет и инвазивная pT₁₋₄N₁₋₂M_xG₁₋₃ ЭАЭ с метастазами в лимфатические узлы у 30 больных 48–79 лет.

ИГХ исследование проводили в парафиновых срезах по стандартной методике [11] с использованием первичных антител *Rb a-Hu Estrogen Receptor Alpha, Clone SP1* («Thermo Scientific», США) (ER- α), *Rb a-Hu Progesterone Receptor, Clone SP2* («Thermo Scientific», США) (PR), *Mo a-Hu Ki-67 Antigen, Clone MIB-1* («ДАКО», Дания), *Mo a-Hu Caspase 3 Ab-3, Clone 3CSP* («Thermo Scientific», США), *Mo a-Hu Anti-p16, Clone G175-405* («BioGenex», США), *Mo a-Hu p53 Protein, Clone DO-7* («ДАКО», Дания), *Rb a-Hu MMP-9, polyclonal* («Thermo Scientific», США), *Rb a-Hu MMP 9 (92kDa Collagenase IV), polyclonal* («Thermo Scientific», США), *Mo a-Hu TIMP-1 Ab-2, Clone 102D1*, а также системы детекции EnVision FLEX с диаминобензидином («ДАКО», США). Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в бальзам.

Уровень ядерной экспрессии РЭ- α и РП оценивали по шкале D. C. Allred [12] как сумму баллов количества иммунопозитивных (ИП) клеток и интенсивности окрашивания их ядер, выделяя негативную ИГХ реакцию (0–2 балла), низкий (3–4 балла), умеренный (5–6 баллов) и высокий (7–8 баллов) уровни экспрессии рецепторов гормонов.

Уровень пролиферации клеток ЭАЭ определяли по ядерной экспрессии Ki-67 в баллах по B. Risberg et al. [13] и градуировали на низкий (1 балл), умеренный (2–3 балла) и высокий (4–5 баллов) уровень.

Низкий уровень экспрессии p53 регистрировали при наличии <10 % клеток с иммунопозитивными (ИП) ядрами, высокий уровень – при наличии 11–29 % клеток с ИП ядрами, свидетельством гиперэкспрессии p53 было наличие ≥ 30 % клеток с ИП ядрами [14].



Экспрессию p16, каспазы 3, ММП 9 и ТИМП-1 опухолевыми клетками оценивали методом фотоцифровой морфометрии [15] с использованием программы ImageJ [16].

Результаты исследования статистически обработали при помощи статистического пакета «Statistica® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., лицензия №AXXR712D833214FAN5). Данные представляли в виде Me (Q₁, Q₃) – медиана уровня экспрессии (Me), нижний и верхний квартили (Q₁, Q₃). Анализ различий экспрессии прогностических ИГХ маркеров в ЭАЭ без метастазов и в ЭАЭ с метастазами проводили путём расчёта непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Результаты считали статистически значимыми на уровне 95 % (p<0,05).

Результаты и их обсуждение

В результате проведённого исследования установлено, что в опухолевых клетках инвазивной ЭАЭ с метастазами в регионарные лимфатические узлы уровень ИГХ экспрессии РЭ-α составляет 7,0 (7,0; 7,0) балла. Это статистически значимо выше определённого нами ранее уровня экспрессии РЭ-α в инвазивной ЭАЭ без метастазов, который составил 6,0 (5,0; 7,0) балла (p=0,01255) [17] (табл. 1). В клетках стромы неметастатической и метастатической ЭАЭ не выявлено статистически значимых отличий в уровнях экспрессии РЭ-α: в клетках стромы неметастатической ЭАЭ уровень экспрессии РЭ-α равен 5,0 (4,0; 6,0) балла, тогда

как в метастатической ЭАЭ соответствующий показатель составил 6,0 (3,0; 6,0) балла (p=0,55229) (табл. 1).

Известно, что успешность терапии аденокарциномы эндометрия связана с сохранностью ИГХ экспрессии опухолевыми клетками РЭ-α и РП. Показано, что эстрогены способны подавлять в аденокарциноме эндометрия эпителиально-мезенхимальную трансформацию через Wnt/β-катениновый сигнальный путь и тормозить развитие опухоли [18], с другой стороны, доказано, что низкие уровни РЭ в аденокарциноме коррелируют с низкой выживаемостью больных [7].

Нами выяснено, что уровни экспрессии РП как в опухолевых, так и в стромальных клетках инвазивной ЭАЭ с метастазами в регионарные лимфоузлы снижены по сравнению с соответствующими уровнями экспрессии РП в ЭАЭ без метастазов. Медиана уровня экспрессии РП в опухолевых клетках неметастатической ЭАЭ составляет 7,0 (6,0; 8,0) балла, а в опухолевых клетках метастатической ЭАЭ – 5,0 (3,0; 6,0) балла (p=0,01741). В клетках опухолевой стромы неметастатической ЭАЭ медиана уровня экспрессии РП составляет 6,0 (4,0; 6,0) балла, а в стромальных клетках метастатической ЭАЭ данный показатель равен 3,0 (2,0; 4,0) балла (p=0,00061) (табл. 1). D. Bender, T. Buekers, K. K. Leslie [7] показали, что отсутствие рецепторов прогестерона в клетках ЭАЭ взаимосвязано с наличием метастазов опухоли в регионарные лимфатические узлы.

Таблица 1

Сравнительная характеристика экспрессии прогностических иммуногистохимических маркеров в неметастатической и метастатической инвазивной эндометриальной аденокарциноме эндометрия тела матки

ИГХ маркер	Локализация экспрессии	Уровень экспрессии		p
		В эндометриальной аденокарциноме эндометрия без метастазов (n=56)	В эндометриальной аденокарциноме эндометрия с метастазами (n=30)	
		Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
РЭ-α	железы	6,0 (5,0; 7,0) балла	7,0 (7,0; 7,0) балла	0,01255*
	строма	5,0 (4,0; 6,0) балла	6,0 (3,0; 6,0) балла	0,55229
	железы/строма	1,17 (0,86; 1,60)	1,33 (1,17; 1,43)	0,08843
РП	железы	7,0 (6,0; 8,0) балла	5,0 (3,0; 6,0) балла	0,01741*
	строма	6,0 (4,0; 6,0) балла	3,0 (2,0; 4,0) балла	0,00061*
	железы/строма	1,33 (1,00; 1,50)	1,29 (1,00; 2,50)	0,31494
p53	железы	11,50 (4,00; 28,50) %	2,00 (1,00; 7,00) %	0,32064
p16	железы	57,08 (40,87; 72,45) УЕОП	45,80 (34,48; 61,98) УЕОП	0,34907
	строма	3,22 (2,12; 4,04) УЕОП	2,71 (2,07; 3,50) УЕОП	0,23335
Ki-67	железы	2,0 (2,0; 3,0) балла	3,0 (2,0; 3,0) балла	0,16518
	строма	1,0 (1,0; 1,0) балла	1,0 (1,0; 1,0) балла	0,57880
Каспаза 3	железы	48,54 (38,88; 57,26) УЕОП	60,18 (40,46; 73,83) УЕОП	0,61979
	строма	43,87 (30,36; 67,46) УЕОП	18,10 (11,44; 33,38) УЕОП	0,00014*
ММП 9	железы	136,40 (117,99; 139,76) УЕОП	95,94 (90,16; 126,59) УЕОП	0,02385*
	строма	49,95 (47,03; 53,96) УЕОП	28,56 (17,38; 34,42) УЕОП	0,00002*
ТИМП-1	железы	9,89 (8,12; 11,40) УЕОП	1,70 (1,17; 7,61) УЕОП	0,01044*
	строма	7,33 (2,68; 10,85) УЕОП	0,61 (0,39; 1,89) УЕОП	0,00013*

Примечание: * – p<0,05 – уровни экспрессии отличаются со статистической вероятностью 95 %.



Установлено, что уровни ИГХ экспрессии регуляторов клеточного цикла p53, p16 и пролиферации клеток Ki-67 как в опухолевых клетках, так и в клетках опухолевой стромы статистически значимо не отличаются в ЭАЭ без метастазов и в ЭАЭ с метастазами в регионарные лимфатические узлы ($p > 0,05$) (табл. 1). Статистически значимо также не отличается ИГХ экспрессия каспазы 3 в опухолевых клетках: в ЭАЭ без метастазов уровень экспрессии каспазы 3 в опухолевых клетках равен 48,54 (38,88; 57,26) УЕОП, а в ЭАЭ с метастазами в регионарные лимфатические узлы – 60,18 (40,46; 73,83) УЕОП ($p = 0,61979$). Z. L. Guo et al. [19] также не выявили связей между уровнем экспрессии каспазы 3 в ЭАЭ и наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы, но при этом они не проводили оценку экспрессии каспазы 3 отдельно в клетках опухоли и в клетках опухолевой стромы.

Нами установлено, что в клетках стромы нематастатической ЭАЭ уровень экспрессии каспазы 3 составляет 43,87 (30,36; 67,46) УЕОП, а в клетках стромы ЭАЭ с метастазами в регионарные лимфатические узлы он статистически значимо ниже и составляет 18,10 (11,44; 33,38) УЕОП ($p = 0,00014$). Подобное снижение уровня каспазы 3 в строме метастатической ЭАЭ может объясняться меньшей выраженностью в ней иммуноклеточного инфильтрата, так как основными каспаза 3 позитивными клетками стромы такой опухоли были лимфоциты.

Доказано, что в ЭАЭ с метастазами в регионарные лимфатические узлы уровни экспрессии ММП 9 и в опухолевых и в стромальных клетках статистически значимо более низкие, чем в нематастатической ЭАЭ. Уровень экспрессии ММП 9 в опухолевых клетках нематастатической ЭАЭ составляет 136,40 (117,99; 139,76) УЕОП, а в метастатической ЭАЭ – 95,94 (90,16; 126,59) УЕОП ($p = 0,02385$). В клетках опухолевой стромы нематастатической ЭАЭ уровень экспрессии ММП 9 составляет 49,95 (47,03; 53,96) УЕОП, а в метастатической ЭАЭ – 28,56 (17,38; 34,42) УЕОП, $p = 0,00002$ (табл. 1).

Установлено, что в метастатической ЭАЭ определяются статистически значимо более низкие уровни экспрессии ТИМП-1 в опухолевых и стромальных клетках, чем в нематастатической ЭАЭ. Уровень экспрессии ТИМП-1 в опухолевых клетках нематастатической ЭАЭ составляет 9,89 (8,12; 11,40) УЕОП, а в опухолевых клетках метастатической

ЭАЭ – 1,70 (1,17; 7,61) УЕОП ($p = 0,01044$); уровень экспрессии ТИМП-1 в стромальных клетках нематастатической ЭАЭ равен 7,33 (2,68; 10,85) УЕОП, а в метастатической ЭАЭ – 0,61 (0,39; 1,89) УЕОП ($p = 0,00013$).

Таким образом, в метастатической ЭАЭ медиана уровня экспрессии ММП 9 ниже в 1,4 раза в опухолевых клетках и в 1,7 раза – в стромальных клетках (в сравнении с нематастатической ЭАЭ). В метастатической ЭАЭ определяется существенно более низкая медиана уровня экспрессии ТИМП-1 (в 5,8 раза ниже в опухолевых клетках и в 12,1 раза ниже в стромальных клетках) в сравнении с нематастатической ЭАЭ. Наиболее вероятно, что более выраженное снижение уровня экспрессии ТИМП-1 (в сравнении с уровнем экспрессии ММП 9) способствует опухолевой инвазии и метастазированию ЭАЭ. Fang Yu et al. [9] обнаружили связь между уровнем экспрессии ММП 9 в ткани ЭАЭ и высоким риском метастазирования опухоли в регионарные лимфатические узлы. В то же время Jong-Ryeol Choi et al. [10] не выявили связи между уровнем экспрессии ММП 9, ТИМП-1 клетками ЭАЭ и наличием её метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Выводы

1. В опухолевых клетках эндометриодной аденокарциномы эндометрия с метастазами в регионарные лимфатические узлы имеет место статистически значимо более высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогенов- α в сравнении с уровнем экспрессии этих рецепторов в клетках эндометриодной аденокарциномы без метастазов.

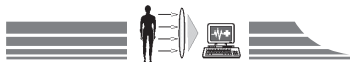
2. В стромальных клетках эндометриодной аденокарциномы эндометрия с метастазами в регионарные лимфатические узлы статистически значимо ниже уровень экспрессии каспазы 3 в сравнении с уровнем экспрессии этого апоптотического фермента в клетках стромы эндометриодной аденокарциномы эндометрия без метастазов.

3. В эндометриодной аденокарциноме эндометрия с метастазами в регионарные лимфатические узлы статистически значимо снижены уровни экспрессии рецепторов прогестерона, ММП 9 и ТИМП-1 в опухолевых и стромальных клетках в сравнении с уровнем экспрессии этих маркеров в соответствующих клетках нематастатической эндометриодной аденокарциномы эндометрия.

Конфликт интересов: отсутствует.

Список литературы

1. Stewart B.W. World cancer report 2014: IARC / B.W. Stewart, Ch.P. Wild. – Geneva : WHO Press., 2014. – 630 p.
2. Colombo N. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer. Diagnosis, Treatment and Follow-up / N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant et al. // International Journal of Gynecologic Cancer. – 2016. – Vol. 26. – №1. – P. 1–30.
3. Selected immunohistochemical prognostic factors in endometrial hyperplasia versus carcinoma / A.A. Zidan, A.A. Hassan, Sh. Abu Seadah et al. // Journal of American Science. – 2015. – Vol. 11(4). – P. 14–22.
4. Prognostic biomarkers in endometrial adenocarcinoma / A.D. Stanescu, I. Nistor, A.G. Poteca, D. Ditescu, M. Comanescu // Romanian Journal of Morphology and Embryology. – 2014. – Vol. 55(4). – P. 1339–1344.
5. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, D. Zhao, C. Gong et al. // World Journal of Surgical Oncology. – 2015. – Vol. 25. – №13. – P. 208.
6. The value of progesterone and estrogen receptors expression in tissue microarray method in prognosis of patients with endometrioid endometrial cancer / L. Gottwald, R. Kubiak, G. Pasz-Walczak et al. // Ginekologia Polska. – 2013. – Vol. 84. – №2. – P. 95–101.
7. Bender D. Hormone receptors and endometrial cancer / D. Bender, T. Buekers, K.K. Leslie // Proc Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 2(1). – P. 1–25.
8. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах (обзор литературы) / Е.В. Махина, А.К. Пичигина, Е.В. Колдышева и др. // Фундаментальные исследования. – 2014. – №10. – С. 420–427.



9. Abnormal expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP9) correlates with clinical course in Chinese patients with endometrial cancer / Yu Fang, Jiang Qingping, Zhou Ying et al. // *Journal: Disease Markers*. – 2012. – Vol. 32. – №5. – P. 321–327.
10. Expressions of MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 as prognostic factors in endometrial cancer / Jong-Ryeol Choi, Tae-Hwa Lee, Young-Lim Oh et al. // *Korean Journal of Gynecological Oncology*. – 2008. – Vol. 19. – №1. – P. 57–67.
11. *Diagnostic Immunohistochemistry* / Ed. by D.J. Dabbs. – 3rd ed. – Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2010. – 951 p.
12. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis / D.C. Allred, J.M. Harvey, M. Berardo, G.M. Clark // *Mod. Path.* – 1998. – Vol. 11. – P. 155–168.
13. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications / B. Risberg, K. Karlsson, V. Abeler et al. // *International Journal of Gynecological Pathology*. – 2002. – Vol. 21(2). – P. 155–160.
14. Buchynska L. G. Expression of the cell cycle regulators p53, p21WAF1/CIP1 and p16INK4A in human endometrial adenocarcinoma / L.G. Buchynska, I.P. Nesina // *Experimental Oncology*. – 2006. – №28(2). – P. 152–155.
15. Патент України на корисну модель № 99314 Україна, МПК (2015) G01N 21/00, G06K 9/00. Спосіб фотоцифрової морфометрії імуногістохімічних препаратів / В.О. Туманський, А.В. Євсєєв, І.С. Коваленко, М.Д. Зубко; заявник та патенто-власник Запорізький держ. мед. ун-т. – №у 2014 14 103; заявл. 29.12.2014; опубл. 25.05.11 // *Бюлетень*. – №10.
16. Rasband W.S. National Institutes of Health [Электронный ресурс] / W.S. Rasband, J. Image. – Bethesda, Maryland. – Режим доступа: USA – <http://imagej.nih.gov/ij/>, 1997–2016.
17. Туманський В.А. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика экспрессии рецепторов эстрогена-α и прогестерона, p16 и p53, Ki-67 и каспазы 3 в инвазивной эндометриальной аденокарциноме тела матки и в пролиферативном эндометрии / В.А. Туманский, А.В. Чепец // *Патология*. – 2016. – №1(36). – С. 22–28.
18. EFEMP1 is repressed by estrogen and inhibits the epithelial-mesenchymal transition via Wnt/β-catenin signaling in endometrial carcinoma. / T. Yang, H. Zhang, H. Qiu et al. // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7 – №18. – P. 25712–25.
19. Expression and relationship of Ezh2, Runx3 and caspase-3 in endometrial adenocarcinoma / Z. L. Guo, K. Chen, X.Q. Wang, W. Hu // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. – 2011. – Vol. 40(6). – P. 387–391.
- receptors expression in tissue microarray method in prognosis of patients with endometrioid endometrial cancer. *Ginekologia Polska*, 84(2), 95–101.
7. Bender, D., Buekers, T., & Leslie, K.K. (2011). Hormone receptors and endometrial cancer. *Proceedings in Obstetrics and Gynecology*, 2(1), 1–25.
8. Makhina, E. V., Pichigina, A. K., Koldysheva, E. V., Molodykh, O. P., & Lushnikova, E. L. (2014). Diagnosticheskaya i prognosticheskaya znachimost' ochenki proliferativnoj aktivnosti kletochnykh populyacij e'ndometriya pri giperplasticheskikh i neoplasticheskikh processakh (obzor literatury) [Diagnostic and prognostic value of assessment of endometrial cell proliferative activity in hyperplastic and neoplastic processes (Review)]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 10, 420–427. [in Russian].
9. Yu, Fang, Jiang, Qingping, Zhou, Ying, Yang, Zhen, Yu, Xiaoli, Wang, Hao, et al. (2012). Abnormal expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP9) correlates with clinical course in Chinese patients with endometrial cancer. *Journal: Disease Markers*, 32(5), 321–327. doi: 10.3233/DMA-2011-0886.
10. Jong-Ryeol, Choi, Tae-Hwa, Lee, Young-Lim, Oh, Chun-Jun, Lee, & Won-Gyu, Kim. (2008). Expressions of MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 as prognostic factors in endometrial cancer. *Korean Journal of Gynecological Oncology*, 19(1), 57–67. <http://dx.doi.org/10.3802/kjgo.2008.19.1.57>.
11. Dabbs, D. J. (Ed.) (2010). *Diagnostic Immunohistochemistry*. Philadelphia: Saunders/Elsevier.
12. Allred, D. C., Harvey, J. M., Berardo, M., & Clark, G. M. (1998). Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Modern Pathology*, 11, 155–168.
13. Risberg, B., Karlsson, K., Abeler, V., Lagrelius, A., Davidson, B., & Karlsson, M. G. (2002). Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications. *International Journal of Gynecological Pathology*, 21(2), 155–160.
14. Buchynska, L. G., & Nesina, I. P. (2006). Expression of the cell cycle regulators p53, p21WAF1/CIP1 and p16INK4A in human endometrial adenocarcinoma. *Experimental Oncology*, 28(2), 152–155.
15. Tumanskiy, V. O., Yevsieiev, A. V., Kovalenko, I. S., & Zubko, M. D. (patentee) (2015) Patent Ukrainy na korysnu model №99314 Ukrainy, MPK (2015) G01N 21/00, G06K 9/00. Sposib fototsy-frovoy morfometrii imunohistokhimichnykh preparativ №u 2014 14 103 [Ukraine patent for utility model №99314 Ukraine, IPC (2015) G01N 21/00, G06K 9/00. Method of photo digital morphometrical study of immunohistochemical micropreparations]. *Biuletten*, 10. [in Ukrainian].
16. Rasband, W. S., & Image J, U. S. (1997–2016). National Institutes of Health. Bethesda, Maryland. – Retrieved from <http://imagej.nih.gov/ij/>.
17. Tumanskiy, V. A., & Chepets, V. A. (2016). Sravnitel'naya immunogistokhimicheskaya kharakteristika e'kspresii receptorov e'strogena-α i progesterona, r16 i r53, Ki-67 i kaspazy 3 v invazivnoj e'ndometrioidnoj adenokarcinome tela матки i v proliferativnom e'ndometrii [Comparison of immunohistochemical characteristics of expression estrogen receptors-alpha, progesterone receptors, p16, p53, Ki-67 and caspase 3 in invasive endometrial adenocarcinoma and normal proliferative endometrium]. *Pathologia*, 1(36), 22–28. doi: 10.14739/2310-1237.2016.1.72165.
18. Yang, T., Zhang, H., Qiu, H., Li, B., Wang, J., Du, G., et al. (2016). EFEMP1 is repressed by estrogen and inhibits the epithelial-mesenchymal transition via Wnt/β-catenin signaling in endometrial carcinoma. *Oncotarget*, 7(18), 25712–25. doi: 10.18632/oncotarget.8263.
19. Guo, Z. L., Guo, Z. L., Chen, K., Wang, X. Q., & Hu, W. (2011). Expression and relationship of Ezh2, Runx3 and caspase-3 in endometrial adenocarcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 40(6), 387–391.

Сведения об авторе:

Чепец А. В., аспирант каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: aleksandr.chepets@gmail.com.



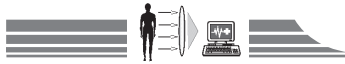
Відомості про автора:

Чепець О. В., аспірант каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна,
E-mail: aleksandr.chepets@gmail.com.

Information about author:

Chepets A. V., PhD-aspirant, Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine,
E-mail: aleksandr.chepets@gmail.com.

Поступила в редакцію 10.10.2016 г.



Т. А. Меликова

Функциональное состояние фетоплацентарной системы у беременных с аутоиммунной патологией щитовидной железы

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Ключевые слова: аутоиммунный тиреодит, беременность, гормоны, плацентарная недостаточность.

Во время беременности формируется особая система плацента – щитовидная железа. Характер взаимоотношений щитовидной железы (ЩЖ) с фетоплацентарным комплексом (ФПК) влияет на течение беременности, рост плода и формирование его собственной гипофизарно-тиреоидной системы.

Цель работы – изучить особенности гормональной функции фетоплацентарного комплекса у беременных с аутоиммунной патологией щитовидной железы.

Материалы и методы. Обследовано 102 беременных женщины: I группа – 29 женщин с диагнозом эутиреоз как форма аутоиммунного тиреодита (АИТ), II группа – 25 беременных с диагнозом гипотиреоз как исход АИТ, в III группе – 23 беременных с аутоиммунным гипертиреозом. Контрольную группу составили 25 здоровых женщин. Проводили определение гормонального профиля гипофизарно-тиреоидной системы и ФПК беременных в динамике.

Результаты. Выявлено, что достоверное изменение гормональных показателей функции гипофизарно-тиреоидной системы приводит к весомым изменениям показателей ФПК и уровня АФП в крови матери, то есть к плацентарной недостаточности. Результатом этого являются: ранний и поздний гестоз (54,5 %), хроническая внутриутробная гипоксия плода (21,7 %), дискоординация родовой деятельности (5,2 %), преждевременные роды (17,2 %), угроза прерывания беременности (7,4 %), рождение ребенка с низкой массой тела (21 %).

Выводы. По нашим данным, наиболее достоверным диагностическим критерием развития первичной плацентарной недостаточности у беременных с дисфункцией щитовидной железы можно считать изменение уровня эстриола, прогестерона, плацентарного лактогена и АФП в динамике гестации. Доказана целесообразность их определения для раннего лечения и профилактики плацентарной недостаточности, которая является одной из причин развития перинатальной заболеваемости и смертности.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 64–68

Функціональний стан фетоплацентарної системи у вагітних з аутоімунною патологією щитоподібної залози

Т. А. Мелікова

Під час вагітності формується особлива система плацента – щитоподібна залоза. Регуляція метаболізму тиреоїдних гормонів залежить від стану фетоплацентарного комплексу (ФПК). Характер взаємин щитоподібної залози (ЩЗ) із ФПК впливає на перебіг вагітності, зріст плода та формування його власної гіпофізарно-тиреоїдної системи.

Мета роботи – вивчити особливості гормональної функції фетоплацентарного комплексу у вагітних з аутоімунною патологією щитоподібної залози.

Матеріали та методи. Обстежено 102 вагітних жінок: I група – 29 жінок із діагнозом еутиреоз як форма аутоімунного тиреоїдиту (АИТ), II група – 25 вагітних із діагнозом гіпотиреоз як результат АИТ, у III групі – 23 жінки з аутоімунним гіпертиреозом. Контрольну групу становили 25 здорових жінок. Здійснили визначення гормонального профілю гіпофізарно-тиреоїдної системи та ФПК вагітних у динаміці.

Результати. Виявили, що вірогідна зміна гормональних показників функції гіпофізарно-тиреоїдної системи призводить до вагомих змін показників ФПК і рівня АФП у крові матері, тобто до плацентарної недостатності, результатом цього є: ранній і пізній гестоз (54,5 %), хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода (21,7 %), дискоординація пологової діяльності (5,2 %), передчасні пологи (17,2 %), загроза переривання вагітності (7,4 %), народження дитини з низькою масою тіла (21 %).

Висновки. За нашими даними, найбільш вірогідним діагностичним критерієм розвитку первинної плацентарної недостатності у вагітних із дисфункцією щитоподібної залози можна вважати зміну рівня естріолу, прогестерону, плацентарного лактогену та АФП у динаміці гестації. Доведена доцільність їхнього визначення для раннього лікування та профілактики плацентарної недостатності, що є однією з причин розвитку перинатальної захворюваності та смертності.

Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит, вагітність, гормони, плацентарна недостатність.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 64–68

The functional condition of fetoplacental system in pregnant women with thyroid gland autoimmune pathology

T. A. Melikova

Some kind of specific system: placenta – thyroid gland – is said to be formed during pregnancy. Regulation of thyroid hormone metabolism depends on the state of the fetoplacental complex (FPC). The nature of the relationship of thyroid gland (TG) with the FPC affects the course of pregnancy, fetal growth and the formation of his own pituitary-thyroid system.

Aim. To study the characteristics of the hormonal function of fetoplacental complex in pregnant women with autoimmune thyroid disease.

Materials and methods. The study included 102 pregnant women: group I – 29 women with euthyroid as the outcome of autoimmune thyroiditis (AIT), 25 women with a diagnosis of hypothyroidism as a form of AIT were included into the second group, in III group – 23 women with autoimmune hyperthyroidism. The control group consisted of 25 healthy women. Hypophysial and thyroid system hormonal profile and FPC of pregnant women were detected in dynamics.

Results. It is revealed that reliable change of hormonal indexes of function of hypophysial and thyroid system leads to weighable changes of indexes of FPC and the AFP level in mother's blood, i.e. to a placental failure, are result of it: early and late gestosis (54.5 %), chronic fetal hypoxia (21.7 %), discoordination of patrimonial activity (5.2 %), premature births (17.2 %), threat of an abortion (7.4 %).



Conclusions. According to our data the most accurate diagnostic criterion for the development of primary placental insufficiency in pregnant women with thyroid conditions can be considered the change in the level of estriol, progesterone, placental lactogen and AFP in the dynamics of gestation. Their determination can be considered as predictor for early treatment and prevention of placental insufficiency.

Key words: Autoimmune Thyroiditis, Pregnancy, Hormones, Placental Insufficiency.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 64–68

Важнейшим фактором, определяющим благоприятное течение антенатального периода развития человека, является состояние функциональных резервов фетоплацентарного комплекса (ФПК).

Беременные с заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) относятся к группе беременных высокого перинатального риска. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) – одно из самых распространённых патологических состояний у беременных с заболеваниями щитовидной железы. Своевременная диагностика и прогнозирование ФПН у беременных с заболеваниями щитовидной железы является залогом пролонгирования беременности и рождения здорового ребёнка [1].

Среди заболеваний ЩЖ во время беременности на втором месте по частоте после гипотиреоза стоит аутоиммунный тиреоидит (АИТ), который является наиболее частой причиной первичного гипотиреоза при беременности [1,2].

АИТ – это генетическое аутоиммунное заболевание. В его патогенезе участвуют клеточные и гуморальные компоненты иммунного ответа, что в результате приводит к образованию антител к различным компонентам ЩЖ [2,3].

Во время беременности формируется особая система: плацента – щитовидная железа. Регуляция метаболизма тиреоидных гормонов зависит от состояния ФПК. Характер взаимоотношений ЩЖ с ФПК влияет на течение беременности, рост плода и формирование его собственной гипофизарно-тиреоидной системы [3].

У беременных с АИТ часто снижен функционирующий тиреоидный резерв, который проявляется развитием субклинического гипотиреоза в течение беременности у 42 % женщин с аутоиммунными нарушениями [4,5].

У новорождённого от матери с патологией щитовидной железы возможно развитие перинатальной энцефалопатии, анемии, гипотрофии, чаще происходит поражение центральной нервной системы – гидроцефалия, микроцефалия, функциональные нарушения эндокринной системы – врождённые гипотиреоз, тиреотоксикоз [4].

При наблюдении женщин с тиреоидной патологией важное значение имеет своевременная диагностика нарушений состояния плода, особенно в ранние сроки беременности, когда ещё есть возможность коррекции выявленных нарушений. Беременность и роды у женщин с патологией ЩЖ характеризуются высокой частотой осложнений: ранним и поздним гестозами (54,5 %), хронической внутриутробной гипоксией плода (21,7 %), дискоординацией родовой деятельности (5,2 %), преждевременными родами (17,2 %), угрозой прерывания беременности (7,4 %) [6,7].

Анализ научной литературы свидетельствует о недостаточном количестве и противоречивости данных о современном состоянии проблемы беременности на фоне аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Данные литературы о значимости гормональных исследований ФПК в функ-

циональной оценке состояния плода при осложнённой беременности, хотя и многочисленны, но весьма противоречивы. Остаются не до конца выясненными особенности взаимосвязи гипофизарно-тиреоидной системы и ФПК у беременных с АИТ.

Цель работы

Изучить особенности гормональной функции фетоплацентарного комплекса у беременных с аутоиммунной патологией щитовидной железы.

Материалы и методы исследования

Обследовано 102 беременных женщины, из них I группу составили 29 женщин с диагнозом эутиреоз как форма АИТ, во II группу вошли 25 беременных с диагнозом гипотиреоз как исход АИТ, в III группе – 23 женщины с гипертиреозом во время настоящей беременности. Контрольную группу составили 25 здоровых женщин.

Обследование беременных проводилось в соответствии с приказом МЗ Украины № 977 от 27.12.2011 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

Для изучения гормонального профиля гипофизарно-тиреоидной системы и ФПК беременных в динамике изучалось содержание тиреотропного гормона (ТТГ), Т3, Т4, плацентарного лактогена (ПЛ), прогестерона, эстриола, хорионического гонадотропина (ХГ), альфа-фетопротеина (АФП). Определение тиреоидных гормонов и ТТГ проводили с помощью радиоиммунологических наборов «Immunotech» (Чехия) и «Алкор-Био» (Санкт-Петербург, Российская Федерация). Количественное определение фетоплацентарных гормонов в сыворотке крови проводили радиоиммунологическими методами с помощью стандартных наборов фирмы «SEA-Ire-Sorin» (Франция–Италия). Концентрация ТТГ выражена в мМЕ/л, Т3 и Т4 – в нг/мл, ПЛ, прогестерона и альфа-фетопротеина – в пмоль/л, эстриола – в нг/мл, ХГ – в МЕ/л.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в созданной базе на основе компьютерной программы SPSS (v. 13.0) Standard Version и Statistica v 6.0 (StatSoft Inc., США). Статистическую значимость изменений в клинических исследованиях определяли с помощью параметрических критериев Стьюдента и Фишера. Проводили расчёты средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) по общепринятым формулам. Критерием достоверности считали P, равную или большую 95 %, риск ошибки – меньше чем 5 %, а в долях единицы 0,05 и меньше ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Для изучения корреляции между функциональным состоянием ФПК и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы провели исследования гормональной функции гипофизарно-тиреоидной системы у беременных с АИТ во II и III триместрах беременности (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у беременных с аутоиммунным тиреоидитом

Показатели	Три-местр	Группы обследованных			
		I группа (n=29)	II группа (n=25)	III группа (n=23)	IV группа контроль (n=25)
ТТГ, мМЕ/л мгМЕ/л	II	3,46±0,20	4,17±1,10	3,25±1,10	2,56±0,19
	III	3,22±0,10	4,10±1,2	3,20±0,90	2,76±1,3
Т3, нг/мл	II	2,74±0,2	1,59±0,70	3,10±0,07	2,38±0,79
	III	2,31±0,50	1,63±0,75	3,43±0,9	2,80±1,3
Т4, нг/мл	II	0,59±1,10	0,40±1,2	1,09±1,20	0,59±1,29
	III	0,48±1,50	0,29±1,3	1,51-1,10	0,56-1,64

Примечание: p<0,05 в сравнении с контрольной группой.

Сравнительный анализ функции гипофизарно-тиреоидной системы у беременных с АИТ показал, что характерной особенностью является высокий показатель ТТГ во II и III триместрах в основной группе (учитывая изменения уровня гормона при степенях тяжести тиреоидита). Периферические гормоны (Т3, Т4) колебались в соответствии с тяжестью течения АИТ.

Результат исследований доказывает, что у всех беременных с АИТ течение беременности было осложнено. Среди осложнений преобладали угроза прерывания, гестоз, анемия, плацентарная недостаточность. Задержка развития плода была диагностирована у трети пациенток. При этом частота осложнений превышала аналогичную в группе сравнения.

С целью оценки функционального состояния ФПК проведено исследование концентрации прогестерона, эстриола,

ПЛ, ХГ и АФП в сыворотке крови у женщин исследуемых групп после 30 недель гестации (табл. 2).

Результаты показывают: отмечено снижение показателей гормона эстриола у беременных с эутиреозом и гипотиреозом во всех триместрах по сравнению с контрольной группой. У пациенток с гипертиреозом значимых отличий не получили.

При сравнении уровня ПЛ у беременных с АИТ нами получены следующие результаты: тенденция к снижению уровня гормона в сравнении с контрольной группой в первом и третьем триместрах гестации и достоверное повышение показателей ПЛ во втором триместре в сравнении с показателями контрольной группы. По результатам исследования уровня прогестерона выявили его снижение у беременных основной группы в трёх триместрах по сравнению с контрольной группой.

Уровень ХГ был существенно снижен в I группе 25000±4000 МЕ/л и относительно снижен во II группе – 34000±4000 МЕ/л, однако в III группе заметно повышен – 45000±3000 МЕ/л в сравнении с контрольной – 38000±4000 МЕ/л (p<0,05). Показатели АФП были незначительно снижены во всей основной группе в сравнении с контрольной группой.

Дисбаланс содержания гормонов ФПК как в сторону снижения их показателей, так и повышения в соответствии со сроком беременности в сравнении с контрольной группой свидетельствует о развитии плацентарной недостаточности и характеризует состояние плода [8].

Патогенетический механизм образования дисбаланса содержания гормонов ФПК обусловлен нарушением метаболизма макро- и микроэлементов в биологических тканях и жидкостях, являющихся компонентами метаболических процессов в организме матери и плода [9,10].

Таблица 2

Содержание фетоплацентарных гормонов у обследованных беременных

Срок беременности	I группа (n=29)	II группа (n=25)	III группа (n=23)	IV группа контрольная (n=25)
Эстриол (нг/мл)				
6–12 недель	1,45±0,7*	3,01±0,08	3,41±1,2	3,80±0,8
13–24 недели	3,84±1,2*	7,52±1,2*	8,14±1,3	9,32±1,4
25–36 недель	22,01±2,3*	26,59±2,2	27,13±1,72	28,17±2,3
Плацентарный лактоген (пмоль/л)				
6–12 недель	22,61±5,2*	28,43±5,3	31,12±2,4	35,48±5,5
13–24 недели	114,53±6,1*	87,72±6,4	112,21±5,2	90,87±16,2
25–36 недель	165,16±11,2*	179,44±10,05	183,2±3,1	198,0±11,4
Прогестерон (пмоль/л)				
6–12 недель	67,39±5,5*	73,76±5,4	77,5±4,1	81,41±5,1
13–24 недели	105,3±10,4*	116,64±10,8	119,4±10,3	123,15±10,2
25–36 недель	210,83±19,2*	308,26±19,4	310,27±10,1	357,34±18,2
Хорионический гонадотропин (МЕ/л)				
6–12 недель	25000±4000	34000±4000	45000±3000	383 38000±4000
Альфа-фетопропротеин (пмоль/л)				
6–12 недель	39,4±1,12	40,12±1,7	41,12±0,9	43,17±6,4

Примечание: p<0,05 в сравнении с контрольной группой.



Анализ результатов гормональных исследований у беременных с гипотиреозом показал, что средние показатели уровня эстриола, прогестерона, ХГ и ПЛ в сыворотке крови находятся в пределах колебания одного стандартного отклонения от показателей этих гормонов у здоровых беременных в соответствующие сроки гестации. Анализ наших наблюдений подтверждает сведения научной литературы о том, что определённое значение в прогнозе течения беременности при данной патологии имеет соотношение прогестерон/эстриол. Из 77 обследованных только у 17 это соотношение было в пределах нормы (в 6–8 недель оно составило 5,2). У остальных беременных наблюдались низкие значения этого соотношения (от 1,7 до 2,4), что указывает на дефицит прогестерона и эстриола, или относительный перевес эстрогенов.

При анализе показателей эстриола в группах исследования выявлено, что повышение уровня эстриола не наблюдалось ни у одной из пациенток, включённых в исследование. При этом снижение эстриола диагностировано у 14 (41,2 %) и 9 (36,2 %) пациенток в I и II группе соответственно и не выявлено в контрольной группе. Стероидные гормоны, общий эстриол и свободный эстриол используются как объективные показатели функционального состояния плода. У беременных с АИТ регистрируется сниженный уровень показателей эстриола на протяжении всего периода гестации по сравнению с нормой, что свидетельствует о формировании ФПН у этих беременных.

Определение концентраций прогестерона является диагностически значимым для ведения беременных высокого риска, особенно в первом и втором триместре гестации. Продукция прогестерона у беременных с АИТ характеризуется некоторой нестабильностью по сравнению с контрольной группой и проявляется сниженными показателями в трёх триместрах.

Концентрации ПЛ в основной группе так же, как и в контрольной, плавно возрастают при увеличении срока беременности. Однако, начиная с 27 недели гестации при АИТ, показатели ПЛ снижаются относительно нормативных данных, что свидетельствует об истощении функции плаценты и формировании плацентарной недостаточности. В группе контроля была лишь 1 (3,3 %) пациентка с показателем ПЛ на нижней границе лабораторной нормы, тогда как в основных группах таких беременных было существенно больше: 15 (49 %) и 11 (42,6 %) в I и II группах соответственно.

Выявленное снижение показателей ПЛ, особенно выраженное в третьем триместре беременности, свидетельствует о наличии плацентарной недостаточности у беременных с АИТ, что, несомненно, влияет на рост и развитие плода.

Основным гормоном, используемым для диагностики беременности ранних сроков и регулирующих формирование плацентарной системы, начиная с ранних сроков гестации, является человеческий хорионический гонадотропин. Отмечено снижение показателей концентрации ХГ в сыворотке крови беременных основных групп (табл. 2). Его содержание было ниже нормы в 11 (35,3 %) и 8 (34 %) случаях у пациенток первой и второй групп соответственно, тогда

как в контрольной и III группах концентрация ХГ у всех пациенток соответствовала лабораторной норме.

Анализ течения и исходов данной беременности показал, что почти у половины беременных с АИТ был выставлен диагноз ФПН, а задержка внутриутробного развития плода была диагностирована у трети пациенток.

Полученные данные свидетельствуют о том, что низкий уровень АФП чаще всего соответствует сниженным показателям массы ребёнка при рождении. В связи с этим показатель АФП может быть использован как маркер низкой массы плода и новорождённого.

При определении прогностической значимости отдельных гормонов ФПК в диагностике патологии новорождённых у беременных с гипотиреозом выявлено, что наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают показатели общего эстриола (84,6 % и 100 % соответственно) и ПЛ (чувствительность – 52 % и специфичность – 69,5 %). Учитывая, что ПЛ и эстриол несут различную информацию о состоянии ФПК и дополняют друг друга, проведены расчёты диагностической значимости определения общего эстриола и ПЛ для возможности использования их в качестве комплексного диагностического теста. Чувствительность комплексного фетоплацентарного теста (ПЛ + общий эстриол) составила 75 %, специфичность – 75 %.

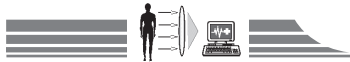
Для выявления практической значимости изучаемых показателей функции ФПК был проведён расчёт критериев их прогностической ценности. Критерием оценки диагностической значимости различных гормональных показателей функции ФПК взято состояние новорождённого: наличие или отсутствие гипотрофии или гипоксии при рождении. При анализе состояния новорождённого были исключены из расчёта дети, у которых гипоксия могла быть обусловлена осложнениями во время родов. Результат свидетельствовал, что у беременных с АИТ сочетание гипотрофии и гипоксии плода встречается в 29,3 % случаев.

Для выявления патогенетических механизмов, влияющих на формирование ФПК при АИТ, была рассмотрена взаимосвязь между отдельными показателями гипофизарно-тиреоидной и фетоплацентарной систем матери и исходами беременности. Определили, что изменение гормональных показателей функции гипофизарно-тиреоидной системы приводит к достоверному изменению показателей ФПК и уровня АФП в крови матери. Следствием этого является увеличение рождения детей с гипотрофией и гипоксией.

Выводы

1. На основании проведённого исследования гормонального статуса у беременных с АИТ можно сделать вывод о плацентарной недостаточности на фоне дисфункции щитовидной железы у этой группы беременных, что является значимой причиной осложнений беременности, а также перинатальной заболеваемости и смертности.

2. По нашим данным, наиболее достоверным диагностическим критерием развития первичной плацентарной недостаточности у беременных с патологией щитовидной железы можно считать изменение уровня эстриола, прогестерона, плацентарного лактогена и АФП в динамике гестации, что подтверждается сопоставлением с клиническими проявлениями хронической плацентарной недостаточности.



При определении прогностической значимости отдельных гормонов ФПК в диагностике патологии новорождённых у обследуемой группы беременных выявлено, что наибольшей чувствительностью 75 % и специфичностью 75 % обладает комплексный фетоплацентарный тест ПЛ + общий эстриол.

3. Доказана целесообразность определения гормонального фона гипотизарно-тиреоидной системы и ФПК для раннего выявления, лечения и профилактики плацентарной недостаточности, которая является одной из причин развития перинатальной заболеваемости и смертности.

Конфликт интересов: отсутствует.

Список литературы

1. Вплив субклінічного гіпотиреозу на репродуктивну функцію жінки та ефективність його корекції / Н.В. Пасечко, С.В. Гнат, І.І. Свистун, Л.В. Наумова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – №1(65). – С. 98–101.
2. Панык В.І. Практична тиреоїдологія: монографія / В.І. Панык. – Донецьк: видавець Заславський А.П., 2011. – 224 с.
3. Татарчук Т.Ф. Тиреоїдні гормони та репродуктивне здоров'я жінки / Т.Ф. Татарчук, Ю.В. Давидова, Н.Ю. Косячук // Ендокринологічна гінекологія. – 2007. – №3. – С. 1–7.
4. Король Т.М. Фетоплацентарна недостаточность (ФПН) – актуальная проблема медицины. Клинико-этиопатогенетические критерии диагностики, лечения и профилактики / Т.М. Король // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – №1. – С. 49–53.
5. Петунина Н.А. Дисфункция щитовидной железы и система кроветворения / Н.А. Петунина, Н. С. Мартиросян, Л. В. Трухина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – №4. – С. 27–31.
6. К вопросу о факторах влияющих на нормальный рост плода в антенатальном периоде / С.И. Исмаилов, Ю.М. Урманова, У.Х. Мавлонов, Ф.С. Ходжаева // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – №4. – С. 149–153.
7. Trokoudes K.M. Infertility and thyroid disorders / K.M. Trokoudes, N. Skordis, M.K. Picolos // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 18. – № 4. – P. 446–451.
8. Subklinische Hypothyreose / M.R. Blum, T.H. Collet, D. Krebs, et al. // Schweiz Med Forum. – 2013. – Vol. 13(39). – P. 772–5.
9. The role of trombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion / J. Bellver, S.R. Soares, C. Alvarez, et al. // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23(2). – P. 278–284.
10. Longtine M.S. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition / M.S. Longtine, D.M. Nelson // Semin Reprod Med. – 2011. – Vol. 29. – P. 187–196.
1. Pasiachko, N. V., Hnat, S. V., Svystun, I. I., & Naumova, L. V. (2015). Vplyv subklinichnoho hipotyreozu na reproduktyvnu funktsiiu zhinky ta efektyvnist yoho korektsii [Influence of sub-clinical hypothyroidism on women reproductive function and efficiency of its correction]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*, 1 (65), 98–101. [in Ukrainian].
2. Pankiv, V. I. (2011) *Praktychna tyreoidolohiia [Practical tireoidologiya]*. Donetsk: vydavets Zaslavskiy A.P. [in Ukrainian].
3. Tatarchuk, T. F., Davydova, Yu. V., & Kosianchuk, N. Yu. (2010) Tyreoidni hormony ta reproduktyvne zdorov'ia zhinky [Thyroid hormones and reproductive health of the woman]. *E'ndokrinologicheskaya ginekologiya*, 3, 1–7. [in Ukrainian].
4. Korol', T. M. (2013) Fetoplacentarnaya nedostatochnost' (FPN) – aktualnaya problema medicyny. Kliniko-e'tiopatogeneticheskie kriterii diagnostiki, lecheniya i profilaktiki [Fetoplacental failure (FPF) – an urgent problem of medicine. Kliniko-etipatogenetichesky criteria of diagnostics, treatment and prophylaxis]. *Visnyk problem biologii i medicini*, 1, 49–53. [in Ukrainian].
5. Petunina, N. A., Martirosian, N. S., & Truhina, L. V. (2011) Disfunkciya shchitovidnoj zhelezy i sistema krovtvorennya [Thyroid dysfunction and hematopoietic system]. *Klinicheskaya i e'ksperimentalnaya tyreoidologiya*, 4, 27–31. [in Russian].
6. Ismailov, S. I., Urmanova, Yu. M., Mavlonov, U. Kh., & Khodzhaeva, F. S. (2011). K voprosu o faktorakh vliyayushchikh na normalnyj rost ploda v antenatal'nom periode [To question of the factors influencing normal body height of a fruit in the antenatalny period]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*, 4, 149–153. [in Ukrainian].
7. Trokoudes, K. M., Skordis, N., & Picolos, M. K. (2006). Infertility and thyroid disorders. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*, 18(4), 446–451.
8. Blum, M. R., Collet, T. H., Krebs, D., Stettler, C., Christ, E., & Virgini, V. (2013). Subklinische Hypothyreose. *Schweiz Med Forum*, 13(39), 772–5.
9. Bellver, J., Soares, S. R., Alvarez, C., Munoz, E., Ramirez, A., Rubio, C., et al. (2008). The role of trombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum. Reprod*, 23(2), 278–284.
10. Longtine, M. S., & Nelson, D. M. (2011). Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition. *Semin Reprod Med*, 29, 187–196. doi: 10.1055/s-0031-1275515.

Сведения об авторе:

Меликова Т. А., аспирант каф. акушерства и гинекологии № 1, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина, E-mail: Mielikova.tanya88@mail.ru.

Відомості про автора:

Мелікова Т. А., аспірант каф. акушерства та гінекології № 1, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна, E-mail: Mielikova.tanya88@mail.ru.

Information about author:

Mielikova T. A., graduate student of department of Obstetrics and gynecology No.1, Kharkiv Medical Academy for Post-Graduate Education, Ukraine, E-mail: Mielikova.tanya88@mail.ru.

Поступила в редакцию 07.10.2016 г.



Г. Р. Ламазян¹, І. М. Ситник¹, Л. В. Натрус², Т. С. Брюзгіна², П. А. Черновол², І. М. Рижско²

Дослідження механізмів антиоксидантного захисту плодів *Citrullus Colocynthis* та N-ацетилцистеїну на моделі цукрового діабету в щурів

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна,

²НДІ експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: *Citrullus Colocynthis*, рослин екстракт, N-ацетилцистеїн, експериментальний цукровий діабет, антиоксиданти, жирні кислоти, глутатіон, каталаза, малоновий діальдегід.

Мета роботи – дослідити наявність і механізми антиоксидантного захисту сухого екстракту плодів *Citrullus Colocynthis* та N-ацетилцистеїну (NAC).

Матеріали та методи. МДА, СОД, каталаза, глутатіон вивчалися у гомогенаті печінки щурів із СТЗ ЦД (група «Модель», групи Х1 та Х2 – щури із ЦД, яким *per os* вводили рослинний екстракт у дозі 200 мг/кг і 400 мг/кг відповідно, Х3 – щури із ЦД, яким *per os* вводили NAC у дозі 1,5 г/кг) і здорових щурів (група «Контроль»). Жирнокислотний склад в еритроцитах і гомогенаті серця визначали методом газової хроматографії.

Результати. У групі «Модель» спостерігали зростання рівня МДА, зниження рівня СОД і каталази. У групах Х1 та Х2 концентрація МДА та активність СОД зменшилися щодо групи «Модель» і «Контроль», а активність каталази, навпаки, зросла, досягнувши рівня «Контролю» й навіть вище (Х2). Концентрація глутатіону також знизилася, а зі збільшенням дози рослинного екстракту цей негативний ефект посилювався.

NAC викликав зниження МДА щодо групи «Модель», нормалізував рівні СОД і каталази, сприяв ефективному зростанню концентрації глутатіону відносно «Моделі».

У гомогенаті серця та еритроцитах щурів ідентифіковано 9 ЖК, із них 4 належать до ненасичених ЖК: олеїнова, лінолева, ліноленова, арахідонова, та 5 – до насичених: міристинова, пентадеканова, пальмітинова, маргарінова (гептадеканова), стеаринова. Рослинний екстракт значно змінює співвідношення ЖК у міокарді (збільшує рівень стеаринової, лінолевої ЖК і знижує рівень пентадеканової та арахідонової ЖК) і в еритроцитах (знижує рівень лінолевої та збільшує рівень ліноленової й насичених ЖК), практично не порушуючи балансу між насиченими та ненасиченими ЖК. Кількісний вміст насичених ЖК у групі Х3 статистично вірогідних змін щодо «Контролю» не зазнає, NAC сприяє зниженню рівня арахідонової та збільшенню рівня лінолевої ЖК.

Висновки. Мембранопротекція є основним механізмом АОА рослинного екстракту: збільшення рівня насичених ЖК сприяє захисту мембрани від ПОЛ, а збільшення рівня ЖК групи омега-3 у складі еритроцитів надає їхній мембрані гнучкості й підвищує здатність еритроцитів до фільтрації.

NAC діє шляхом збільшення рівня антиоксидантних ферментів і глутатіону.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 69–77

Исследование механизмов антиоксидантной защиты плодов *Citrullus Colocynthis* и N-ацетилцистеина на модели сахарного диабета у крыс

Г. Р. Ламазян, И. Н. Ситник, Л. В. Натрус, Т. С. Брюзгина, П. А. Черновол, И. Н. Рижско

Цель работы – исследовать наличие и механизмы антиоксидантной защиты сухого экстракта плодов *Citrullus Colocynthis* и N-ацетилцистеина (NAC).

Материалы и методы. МДА, СОД, каталаза, глутатион изучались в гомогенате печени крыс со СТЗ СД (группа «Модель», группы Х1 и Х2 – крысы с СД, которым *per os* вводили растительный экстракт в дозе 200 мг/кг и 400 мг/кг соответственно, Х3 – крысы с СД, которым *per os* вводили NAC в дозе 1,5 г/кг) и здоровых крыс (группа «Контроль»). Жирнокислотный состав в эритроцитах и гомогенате сердца определяли методом газовой хроматографии.

Результаты. В группе «Модель» наблюдали повышение уровня МДА, понижение уровня СОД и каталазы. В группах Х1 и Х2 концентрация МДА и активность СОД уменьшились относительно группы «Модель» и «Контроль», а активность каталазы, наоборот, возросла, достигнув уровня «Контроля» и даже выше (Х2). Концентрация глутатиона также понизилась, а с увеличением дозы растительного экстракта этот негативный эффект усилился.

NAC вызвал понижение МДА относительно группы «Модель», нормализовал уровни СОД и каталазы и способствовал эффективному росту концентрации глутатиона относительно «Моделі».

В гомогенате сердца и эритроцитах крыс идентифицировано 9 ЖК, из которых 4 относятся к ненасыщенным ЖК: олеиновая, линолевая, линоленовая, арахидоновая, и 5 – к насыщенным: миристиновая, пентадекановая, пальмитиновая, маргарінова (гептадекановая), стеариновая.

Растительный экстракт существенно изменяет соотношение ЖК в миокарде (повышает уровень стеариновой и линолевой ЖК и понижает уровень пентадекановой и арахидоновой ЖК) и в эритроцитах (понижает уровень линолевой и повышает уровень линоленовой и насыщенных ЖК), практически не нарушая баланса между насыщенными и ненасыщенными ЖК. Количественный состав насыщенных ЖК в группе Х3 статистически достоверных изменений относительно контроля не претерпевает, NAC способствует понижению уровня арахидоновой и повышению уровня линолевой ЖК.

Выводы. Мембранопротекция является основным механизмом АОА растительного экстракта: повышение уровня насыщенных ЖК способствует защите мембраны от ПОЛ, а повышение уровня ЖК группы омега-3 в составе эритроцитов придаёт их мембране гибкости и повышает способность эритроцитов к фильтрации.

NAC действует путём увеличения уровня антиоксидантных ферментов и глутатиона.



Ключевые слова: *Citrullus Colocynthis*, растений экстракт, N-ацетилцистеин, экспериментальный сахарный диабет, антиоксиданты, жирные кислоты, глутатион, каталаза, малоновый диальдегид.

Zaporozhskyi medycynskyi zhurnal. – 2016. – №5 (98). – С. 69–77

Investigation of antioxidant defense mechanisms of *Citrullus Colocynthis* fruits and N-acetylcysteine in the diabetes mellitus model on rats

G. R. Lamazian, I. M. Sytnyk, L. V. Natrus, T. S. Bruzgina, P. A. Chernovol, I. M. Rizhko

The aim of study: to investigate the presence and mechanisms of antioxidant activity in dry extract of *Citrullus Colocynthis* fruits and N-acetylcysteine.

Materials and methods. MDA, SOD, catalase, glutathione were studied in liver homogenate of streptozotocin-induced diabetic rats (group “model”, groups X1 and X2 – rats with diabetes who were given a plant extract per os at a dose of 200 mg/kg and 400 mg/kg respectively, X3 – rats with diabetes who were given NAC per os at a dose of 1.5 g/kg) and healthy rats (group “Control”).

Fatty acid composition of erythrocyte and heart homogenate was determined by a gas chromatography.

Results. In “Model” the growth of MDA, reduction of SOD and catalase were observed. In X1 and X2 groups MDA concentration and SOD activity decreased in relative to “Model” and “Control” and catalase activity, on the contrary, increased reaching the level of “Control” and even higher (X2). Glutathione concentration also decreased and this negative effect was increasing with increasing of plant extract dose. NAC caused a decrease of MDA in relative to “Model”, normalized levels of SOD and catalase and effectively increased the concentration of glutathione compared with “Model”. 9 fatty acids (FA), 4 of which belong to the unsaturated one (oleic, linoleic, linolenic, arachidonic) and 5 – to saturated one (myristic, pentadecanoic, palmitic, margaric (heptadecanoic), stearic) were identified in heart homogenate and erythrocytes of rats.

The plant extract significantly changes the ratio of fatty acids in the myocardium (increases the level of stearic and linoleic FA and decreases the level of pentadecanoic and arachidonic FA) and in erythrocytes (decreases the level of linoleic and linolenic FA and increases the level of saturated FA), practically without disturbing the balance between saturated and unsaturated FA. The quantitative composition of saturated FA doesn't change statistically in the group X3 in relative to “Control”. NAC helps to reduce the level of arachidonic FA and increase the level of linoleic FA.

Conclusion. Membrane protection is the main mechanism of AOA of plant extract: saturated fatty acids quantity increase helps to protect the membranes from lipid peroxidation, and raising of the level of FA from omega-3 group provides flexibility of erythrocyte membrane and increases the ability of red blood cells to filtration.

NAC acts with increasing the levels of antioxidant enzymes and glutathione.

Key words: *Citrullus Colocynthis*, Plant Extracts, N-Acetylcysteine, Diabetes Mellitus Experimental, Antioxidants, Fatty Acids, Glutathione, Catalase, Superoxide Dismutase, Malon Dialdehyde.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 69–77

Визначення антиоксидантної активності (АОА) досліджуваної речовини (ДР) *in vitro* – це початковий етап щодо встановлення можливості її застосування як антиоксидантного засобу. Адаже відкритим залишається питання наявності АОА *in vivo* в цілісній взаємопов'язаній системі організму, де на позитивний ефект може впливати ряд факторів, у тому числі біодоступність, метаболічні перетворення досліджуваної речовини (ДР), взаємний вплив інших антиоксидантів, іонів металів тощо. Ось чому наявність АОА *in vitro* не завжди означає наявність її *in vivo*.

Антиоксидантні властивості сухого екстракту плодів *Citrullus Colocynthis* і N-ацетилцистеїну (NAC) експериментально доведені нами на моделі інгібування супероксид-радикала *in vitro* [1].

Дослідження, що здійснені на культурі клітин лінії RIN-m5F, також показали наявність цитопротекторної активності сухого екстракту плодів *Citrullus Colocynthis* щодо β -клітин підшлункової залози за дії прооксидантних чинників [2].

Сухий екстракт плодів *Citrullus Colocynthis* – це рослинний засіб на основі плодів *Citrullus Colocynthis*, представника родини гарбузові. Як відомо, лікарські рослини (ЛР) є джерелом поліфенольних сполук – сильних природних антиоксидантів. Тому цілком можливо, що в основі дії рослинного екстракту можуть лежати механізми, котрі характерні для відзначеної групи біологічно активних сполук: пригнічення ланцюгових реакцій вільнорадикального окиснення через гальмування прооксидантних ферментів, утворення металічних хелатів або нейтралізацію радикалів [1].

NAC – похідний амінокислоти цистеїну, що входить до складу харчових продуктів (наприклад, тваринного білка та бобових), є попередником глутатіону, нетоксичний, добре всмоктується та легко проникає в цитоплазму клітин, особливо в мітохондрії. Одним із механізмів АОА N-ацетилцистеїну є поповнення запасів глутатіону, який сприяє нормалізації окисно-відновного балансу [3].

Мета роботи

Дослідити наявність та порівняти механізми антиоксидантного захисту сухого екстракту плодів *Citrullus Colocynthis* і NAC на діабетичних щурах.

Матеріали і методи дослідження

Маркери окисного стресу вивчалися у гомогенаті печінки щурів зі стрептозоточиновим цукровим діабетом (СТЗ ЦД), що становили групу «Модель» (щури з моделлю діабету, які отримували плацебо), та три «експериментальні» групи (X1 – щури із ЦД, яким *per os* щоденно одноразово вводили водний розчин сухого екстракту *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг, X2 – щури із ЦД, яким *per os* щоденно одноразово вводили водний розчин сухого екстракту *Citrullus colocynthis* у дозі 400 мг/кг, X3 – щури із ЦД, яким *per os* щоденно одноразово вводили NAC у дозі 1,5 г/кг), а також у гомогенаті печінки здорових щурів, котрі ввійшли до групи «Контроль». Для дослідження відібрали 30 білих щурів масою 150–270 г, по 6 щурів у кожній групі. Тварин вирощували та утримували у віварії Національного медичного університету імені О. О. Бого-



мольця, м. Київ. Плацебо (вода для ін'єкцій) і ДР тварини отримували протягом 14 днів.

Визначення малонового діальдегіду (МДА), відновленого глутатіону (ГЛТ), активності каталази (КАТ) і супероксиддисмутазу (СОД) у тканинному гомогенаті печінки (1:10 маси/об'єму) здійснили, використовуючи 50 мМ фосфатний буферний розчин (рН=7,4).

Інтенсивність ліпопероксидації визначали за накопиченням МДА, з утворенням забарвленого триметинового комплексу в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою, спектрофотометрично – відповідно до методу І. Д. Стальної, Т. Г. Гавришвілі [4].

Рівень відновленого глутатіону визначали спектрофотометрично (за ступенем забарвлення тіо-нітрофенільного аніону в реакції Елмана при 412 нм) за методом Ф. І. Гімерха [5].

Активність каталази визначали згідно з методикою М. А. Королюк і співавторів [6].

Активність СОД оцінювали за ступенем гальмування швидкості аутоокислення адреналіну в лужному середовищі з наступним вимірюванням величини оптичної густини при довжині хвилі 340 нм за методом Т. В. Сироти [7].

Модель СТЗ ЦД відтворювали шляхом одноразового підшкірного введення стрептозотоцину (STZ) інтраперитоніально в дозі 50 мг/кг, попередньо розчинивши в 0,1 М цитратному буферному розчині (рН 4,5) [8].

Аналізували жирнокислотний склад згідно з методикою [9]. Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання піків стандартних ЖК. Кількісне оцінювання ЖК ліпідів здійснили методом нормування площин піків метилових похідних ЖК і визначення їхнього складу у відсотках. Жирні кислоти ідентифікували методом газової хроматографії в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини.

Для визначення статистичної вірогідності різниці між груповими середніми використали параметричний метод статистики – t-критерій Стьюдента. Різниця між груповими середніми вважалась статистично вірогідною при $P < 0,05$. Дані опрацювали за допомогою програми Microsoft Excel 2010, Office (X15-74884) for Windows® 7. Результати наведені у вигляді середнього значення (M) і помилки вибіркової середньої ($\pm m$).

Результати та їх обговорення

Експериментально показано, що за ЦД відбувається розвиток оксидативного стресу (ОС), за якого пригнічуються механізми антиоксидантного захисту організму: знижується активність антиоксидантних ферментів – СОД, каталази, рівень антиоксидантного трипептиду – глутатіону, підвищується рівень МДА – маркера оксидативного стресу.

Одним із поширених показників, за яким оцінюють активне перекисне окислення ліпідів у тканині, є малоновый діальдегід (MDA). Це ендogenousний альдегід, що утворюється в результаті метаболізму арахідонової та інших поліненасичених жирних кислот.

Аналізуючи результати (рис. 1), виявили: показник інтенсивності ОС – МДА – (мкМ/л) у гомогенаті печінки щурів із моделлю ЦД був значно вищий ($8,8 \pm 0,42$ мкМ/л) порівняно з групою «Контроль» ($4,64 \pm 0,54$ мкМ/л) в 1,9 раза ($p \leq 0,05$). Введення водного розчину сухого екстракту

плодів *Citrullus colocynthis* спричиняло доволі велике зниження МДА у тканинах: щодо групи «Модель» – у 6–7 разів і навіть відносно групи «Контроль» – учетверо. При цьому збільшення дози екстракту викликало ще більше зниження рівня МДА (статистично вірогідне між групами). Введення НАС зумовило зниження показника МДА у групі Х3 тільки щодо «Моделі» на 21 % і становило $6,91 \pm 0,3$ мкМ/л, що в 1,5 раза вище, ніж у контрольній групі.

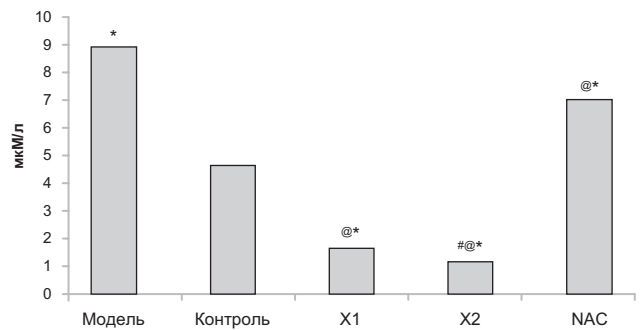


Рис. 1. Концентрація МДА в гомогенаті печінки різних груп щурів.

Примітки: * – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$); @ – статистично вірогідна різниця порівняно з моделлю ЦД ($p < 0,05$); # – статистично вірогідна різниця між групами X1 і X2 ($p < 0,05$).

Величину активності СОД оцінювали у відсотках за ступенем інгібування швидкості аутоокислення адреналіну, котрий розраховували за формулою згідно з методикою [7]. Значення СОД у групі «Модель» зменшилось у 2,2 раза щодо групи «Контроль» ($9,51 \pm 0,72$ % проти $21,18 \pm 1,95$ %). У X1 і X2 групах показник СОД знизився в 3,4 та 4,6 раза порівняно з групою «Контроль» і в 1,5 та вдвічі відносно групи «Модель» відповідно. Введення препарату НАС щурам із ЦД ефективно підвищує СОД у тканині до 17,53 % практично до рівня активності ферменту в «Контролі» (рис. 2А).

Отже, згідно з нашими даними, величина СОД при моделюванні СТЗ ЦД знижувалась більш ніж удвічі від показника контрольної групи. Введення щурам рослинного екстракту викликало ще більше зменшення величини активності СОД, причому доза 400 мг/кг значуще пригнічувала активність СОД порівняно з дозою 200 мг/кг. Водночас уведення препарату НАС нормалізувало активність СОД у печінковій тканині щурів із ЦД, підтримуючи її на рівні такого в контрольній групі тварин.

Рівень каталази (рис. 2Б) у групі «Модель» становив $24,75 \pm 0,78$ мкат/л, що у 2,4 раза менше, ніж у групі «Контроль» ($58,42 \pm 3,78$ мкат/л). У групі X1 активність каталази підвищується до $65,53 \pm 1,17$ мкат/л, а у групі X2 – до $48,38 \pm 2,26$ мкат/л, що в 2,6 та 1,9 раза більше аналогічного показника у групі «Модель» відповідно. Введення препарату НАС викликає у щурів із ЦД ефективно підвищення активності каталази до $62,76 \pm 2,93$ мкат/л, що статистично не відрізняється від контролю ($p < 0,05$).

Отже, активність каталази в гомогенаті печінки щурів при моделюванні ЦД шляхом введення стрептозотоцину зменшується практично вдвічі. Пероральне введення щурам

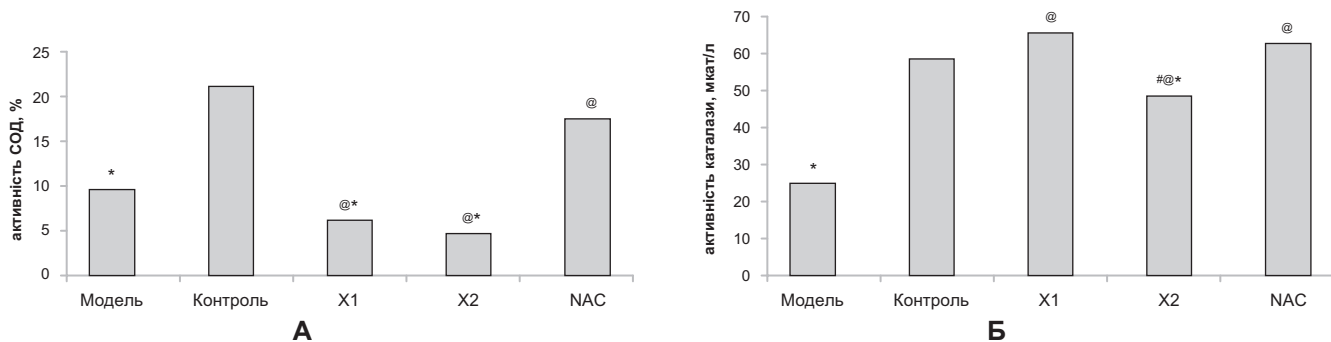


Рис. 2. Активність ферментів СОД, % (А) та каталази мкат/л (Б) у гомогенаті печінки щурів дослідних груп.

Примітки: * – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$); @ – статистично вірогідна різниця порівняно з моделлю ЦД ($p < 0,05$); # – статистично вірогідна різниця між групами X1 і X2 ($p < 0,05$).

рослинного екстракту в дозі 200 мг/кг викликає збільшення активності ферменту навіть вище рівня контролю. Але збільшення дози сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* до 400 мг/кг викликає підвищення активності ферменту лише відносно «Моделі».

Концентрація глутатіону, згідно з нашими даними (рис. 3), у групі «Модель» становила $0,56 \pm 0,3$ мМ/л і статистично не відрізнялась від «Контролю» ($0,86 \pm 0,06$ мМ/л). В експериментальних групах X1 і X2 концентрація глутатіону – $0,44 \pm 0,07$ мМ/л та $0,39 \pm 0,01$ мМ/л відповідно, тобто введення сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* не збільшувало, а зменшувало в експериментальних тварин рівень глутатіону. До того ж більш виражений такий негативний ефект спостерігали у групі X2. На відміну від рослинного екстракту введення препарату NAC ефективно підвищувало концентрацію глутатіону до $0,91$ мМ/л щодо «Моделі».

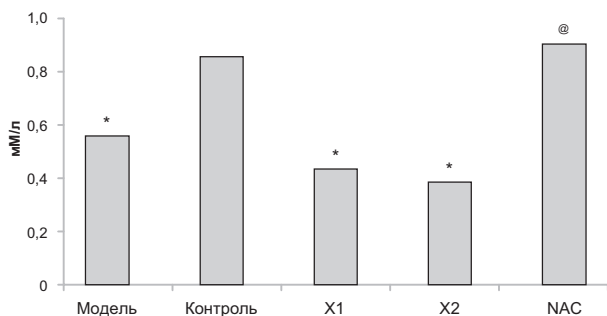


Рис. 3. Концентрація глутатіону (мМ/л) у гомогенаті печінки щурів дослідних груп.

Примітки: * – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$); @ – статистично вірогідна різниця порівняно з моделлю ЦД ($p < 0,05$); # – статистично вірогідна різниця між групами X1 та X2 ($p < 0,05$).

З метою з'ясувати механізми антиоксидантного захисту дослідили жирнокислотний склад міокарда та еритроцитів під впливом сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* у дозах 200 мг/кг і 400 мг/кг, а також NAC як препарат порівняння у відзначених вище групах тварин. За допомогою методу газової хроматографії у зразках, що досліджували, ідентифіковано 9 ЖК, із них 4 належать до ненасичених ЖК: олеїнова, лінолева, ліноленова, арахідонова (останні

три становлять групу поліненасичених ЖК (ПНЖК)), і 5 – до насичених: міристинова, пентадеканова, пальмітинова, маргарінова (гептадеканова), стеаринова. Аналіз складу ЖК в гомогенаті серця тварин показав (рис. 4), що баланс між насиченими та ненасиченими ЖК після створення моделі ЦД і корекції досліджуваними засобами практично не змінився. Але виявили незначне (статистично невірогідне) збільшення суми насичених ЖК у групах X1 та X2. Поряд з тим виявили статистично вірогідне зменшення суми ПНЖК із $61,7 \pm 1,2$ % в контролі до $56,9 \pm 1,5$ % та $55,4 \pm 1,6$ % в X1 та X2 групах.

Більш детальний аналіз (табл. 1) складу насичених ЖК дав можливість виявити збільшення в 1,4 раза стеаринової ЖК у міокарді щурів групи X1 (до $13,2 \pm 1,0$ %) і X2 (до $13,6 \pm 1,0$ %) порівняно з «Контролем» ($9,4 \pm 0,5$ %) та «Моделлю» ($11,1 \pm 0,1$ %). Водночас у групах X1 і X2 вчетверо зменшився рівень пентадеканової ЖК щодо «Контролю» (з $0,8 \pm 0,1$ % – в «Контролі») до $0,2 \pm 0,05$ % – у групах X1 і X2) та у 2,5 раза порівняно з групою «Модель» ($0,5 \pm 0,1$ %).

Серед ненасичених ЖК значно змінився вміст лінолевої кислоти: у групі X1 і X2 збільшився в 1,6 раза та 1,4 раза щодо «Контролю» (з $28,8 \pm 1,0$ % в контрольній групі до

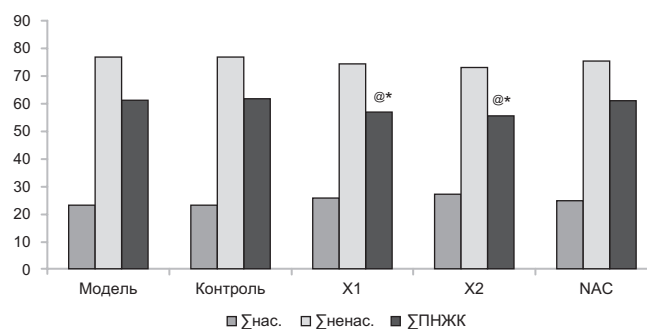


Рис. 4. Співвідношення (%) суми насичених (Σнас.), ненасичених (Σненас.) і поліненасичених (ΣПНЖК) жирних кислот у міокарді здорових щурів (контроль), щурів із ЦД, яким надавали плацебо (модель), щурів із ЦД, які приймали: *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг маси – X1, у дозі 400 мг/кг – X2, N-ацетілцистеїн – (NAC).

Примітки: * – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$); @ – статистично вірогідна різниця порівняно з моделлю ЦД ($p < 0,05$); # – статистично вірогідна різниця між групами X1 і X2 ($p < 0,05$).



Вміст жирних кислот у міокарді щурів дослідних груп

Жирна кислота	Групи				
	Модель	Контроль	X1	X2	NAC
C14:0 Міристинова	0,7±0,1*	0,3±0,1	0,3±0,1@	0,2±0,05@	0,6±0,1*
C15:0 Пентадеканова	0,5±0,1*	0,8±0,1	0,2±0,05*@	0,2±0,05*@	1±0,1@
C16:0 Пальмітинова	10,7±0,1	12,5±1,0	11,8±1,0	12,9±1,0@	13,1±1,0@
C17:0 Маргарінова	0,1±0,05	0,2±0,05	0,2±0,05	0,1±0,05	0,2±0,05
C18:0 Стеаринова	11,1±0,1*	9,4±0,5	13,2±1,0*@	13,6±1,0*@	9,7±0,5@
C18:1 Олеїнова	15,6±0,1	15,1±0,7	17,4±0,5*@	17,5±0,6*@	14,5±1,0
C18:2 Лінолева	34,9±1,0*	28,8±1,0	45±1,5*#@	39,8±1,0*@	33,1±1,0*
C18:3 Ліноленова	0,1±0,05	0,2±0,05	0,2±0,05	0,2±0,05	0,1±0,05
C20:4 Арахідонова	26,3±1,5*	32,7±1,5	11,7±1,0*#@	15,5±1,3*@	27,7±1,3*
∑ насичених	23,1±1,5	23,2±1,3	25,7±1,6	27±1,8	24,6±1,5
∑ Ненасичен.	76,9±1,5	76,8±1,3	74,2±1,6	73±1,8	75,4±1,5
∑ ПНЖК	61,3±1,3	61,7±1,2	56,9±1,5*@	55,4±1,6*@	60,9±1,0

Примітки: * – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем (p<0,05); @ – статистично вірогідна різниця порівняно з моделлю ЦД (p<0,05); # – статистично вірогідна різниця між групами X1 і X2 (p<0,05); ∑ПНЖК – сума поліненасичених жирних кислот.

45±1,5 % в X1 і до 39,8±1,0 % у групі X2) відповідно. Статистично вірогідним було підвищення рівня лінолевої кислоти у групах X1 і X2 і щодо «Моделі». Тільки відносно «Контролю» збільшився вміст лінолевої ЖК у групі X3. Рівень олеїнової кислоти вірогідно зріс у групах X1 і X2 (17,4±0,5 % та 17,5±0,6 %) вище за «Контроль» (15,1±0,7 %) та «Модель» (15,6±0,1 %) в 1,2 раза. Під впливом *Citrullus colocynthis* вірогідно зменшився вміст арахідонової ЖК: у 2,8 раза у групі X1 та вдвічі у групі X2. Зменшенню рівня арахідонової ЖК сприяв і NAC – майже в 1,2 раза.

Вміст ліноленової кислоти в експериментальних групах X1 і X2 підвищився до рівня «Контролю» – 0,2±0,05 %, а у групі X3 залишився на рівні «Моделі» – 0,1±0,05 %.

Дані свідчать, що введення щурам із ЦД розчину сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* значно змінює співвідношення ЖК у міокарді, хоча баланс насичених і ненасичених ЖК практично не порушується. Виявили перерозподіл у складі насичених ЖК (рис. 5) під впливом рослинного екстракту у вигляді зменшення пентадеканової та підвищення стеаринової ЖК, що надає структурної міцності мембранним контактам та посилює енергетичні можливості міокарда, оскільки стеаринова ЖК є джерелом енергії у клітинах. Водночас серед ненасичених ЖК також відбувається перерозподіл (рис. 6) у бік підвищення лінолевої ЖК шляхом арахідонової ЖК. Такий результат є очікуваним, оскільки в попередніх дослідженнях жир-

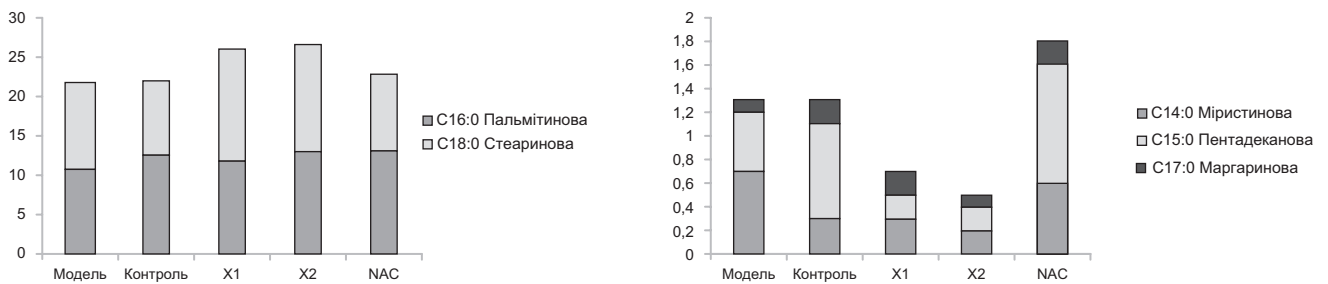


Рис. 5. Співвідношення (%) насичених жирних кислот у міокарді здорових щурів (контроль), щурів із ЦД, яким надавали плацебо (модель), щурів із ЦД, котрі приймали: *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг маси –X1, у дозі 400 мг/кг – X2, N-ацетілцистеїн – (NAC).

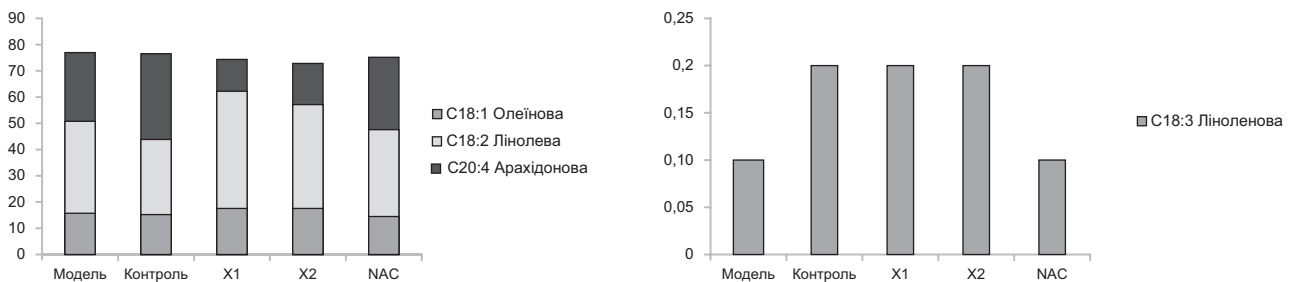


Рис. 6. Співвідношення (%) ненасичених жирних кислот у серці здорових щурів (контроль), щурів із ЦД, яким надавали плацебо (модель), щурів із ЦД, котрі приймали: *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг маси –X1, у дозі 400 мг/кг – X2 та N-ацетілцистеїн – (NAC).

нокислотного складу плодів *Citrullus colocynthis* виявили, що серед ненасичених ЖК домінуючим є вміст лінолевої кислоти.

Надалі здійснили аналіз складу ЖК в еритроцитах – важливіших структурах, що забезпечують газообмін і тканинне дихання (рис. 7).

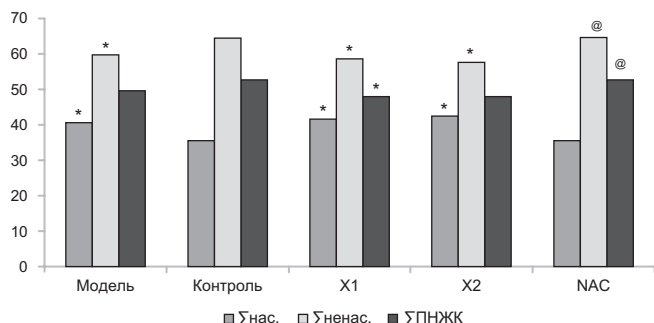


Рис. 7. Співвідношення (%) суми насичених (Σнас.), ненасичених (Σненас.) та поліненасичених (ΣПНЖК) жирних кислот в еритроцитах здорових щурів (контроль), щурів із ЦД, яким надавали плацебо (модель), щурів із ЦД, котрі приймали: *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг маси – X1, у дозі 400 мг/кг – X2 та N-ацетілцистеїн – (NAC).

Примітки: * – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$); @ – статистично вірогідна різниця порівняно з моделлю ЦД ($p < 0,05$); # – статистично вірогідна різниця між групами X1 і X2 ($p < 0,05$).

Аналіз складу ЖК в еритроцитах тварин показав (рис. 7), що баланс між насиченими та ненасиченими ЖК після створення моделі ЦД і корекції препаратами також практично не змінився. Але виявили незначне статистично вірогідне збільшення (в 1,1 раза) суми насичених ЖК у групах X1 і X2 (із 35,6±1,5 % у контролі до 41,6±2,0 % у групі X1 і до 42,4±1,8 % у групі X2).

Поряд із тим виявили статистично вірогідне зменшення в 1,1 раза суми ненасичених ЖК у цих групах (із 64,4±1,5 % в «Контролі» до 58,4±2,0 у групі X1 і 57,6±1,8 % у групі X2). Незначні зменшення спостерігали в сумі ПНЖК (від 52,6±1,3 % в «Контролі» до 47,9±21,8 % у групі X1 та 48,2±1,6 % у групі X2).

Більш детальний аналіз складу насичених ЖК (табл. 2, рис. 8) показав статистично вірогідне, але незначне підвищення рівня пальмітинової ЖК в еритроцитах груп X1 і X2 й значуще підвищення вмісту ЖК, які в «Контролі» перебувають у слідовій кількості: міристинової, пентадеканової, маргаринової ЖК. Збільшення рівня міристинової та маргаринової кислот в еритроцитах щурів, яким вводили рослинний екстракт у дозі 200 мг/кг, збільшився втричі порівняно з контролем та в п'ятеро порівняно з моделлю ЦД.

Вміст пентадеканової ЖК збільшився у групі X1 у 4,5 раза щодо «Контролю» та втричі щодо «Моделі» ЦД, а у групі X2 – у 3,5 раза щодо «Контролю» та в 2,3 раза порівняно з «Моделлю» ЦД. Кількісний вміст насичених ЖК у X3 групі статистично вірогідних змін відносно контролю не зазнав.

Перерозподіл вмісту ненасичених ЖК (рис. 9) спостерігали у вигляді вірогідного зменшення до 16,2±1,0 % вмісту лінолевої ЖК у групі X2 порівняно із вмістом останнього у групі «Контроль» (20,4±1,1 %) і групі «Модель» (22,4±1,0 %). Також вірогідним було зменшення лінолевої кислоти у групі X1 до 18,6±1,5 % порівняно з групою «Модель». При цьому вміст лінолевої ЖК у цих групах різко зріс: втричі у групі X1 і 2,3 раза – у групі X2.

Щодо NAC, то під його впливом змін зазнали арахідонова кислота, рівень якої знизився, та лінолева, рівень якої перевищив «Контроль» і «Модель».

Відомо, що саме вміст лінолевої ЖК (омега-3) у складі мембранних структур забезпечує її деформаційні властивості, що є вкрай важливим для виконання основної функції еритроцитів: доставки кисню в мікрокапіляри, діаметр котрих становить 2–3 мкм і менший за діаметр самого еритроцита. Втрата цих властивостей мембрани еритроцитів при ЦД сприяє недостатньому забезпеченню процесів тканинного дихання, що погіршує взагалі весь тканинний метаболізм [10].

Підвищення в еритроцитах вмісту насичених ЖК надає їм структурної міцності, що є ефективним механізмом структурної мембранопротекції, тобто механічного захисту мембрани. Це означає, що за високого вмісту насичених ЖК клітинна мембрана захищена від пошкодження під час ОС та активації перекисного окиснення ліпідів.

Таблиця 2

Вміст жирних кислот в еритроцитах щурів дослідних груп

Жирна кислота	Групи				
	Модель	Контроль	X1	X2	NAC
C14:0 Міристинова	0,2±0,05	0,3±0,05	1±0,1*#@	0,7±0,1*#@	0,2 ±0,05
C15:0 Пентадеканова	0,3±0,05	0,2±0,05	0,9±0,1*#@	0,7±0,1*#@	0,2 ±0,05
C16:0 Пальмітинова	32,3±1,0*	27,5±1,0	31,5±1,0*	33,8±1,5*	26,6 ±1,0@
C17:0 Маргарінова	0,2±0,05	0,3±0,05	1±0,1*#@	0,7±0,1*#@	0,2 ±0,05
C18:0 Стеаринова	7,5±0,5	7,3±0,6	7,2±0,5	6,5±0,5	8,4 ±0,5
C18:1 Олеїнова	10±1,0	11,7±1,0	10,6±1,0	9,5±1,0	11,7 ±1,0
C18:2 Лінолева	22,4±1,0	20,4±1,1	18,6±1,5@	16,2±1,0*#@	26,8 ±1,0*#@
C18:3 Ліноленова	0,3±0,05	0,3±0,05	1±0,1*#@	0,7±0,1*#@	0,2 ±0,05
C20:4 Арахідонова	26,9±1,0*	31,9±1,3	28,3±1,5	31,3±1,5@	25,7 ±0,8*
Σ насичених	40,5±1,3*	35,6±1,5	41,6±2,0*	42,4±1,8*	35,6 ±1,3@
Σ Ненасичен.	59,5±1,3*	64,4±1,5	58,4±2,0*	57,6±1,8*	64,4 ±1,3@
Σ ПНЖК	49,6±1,0	52,6±1,3	47,9±1,8*	48,2±1,6*	52,7 ±1,0

Примітки: * – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$); @ – статистично вірогідна різниця порівняно з моделлю ЦД ($p < 0,05$); # – статистично вірогідна різниця між групами X1 і X2 ($p < 0,05$); ΣПНЖК – сума поліненасичених жирних кислот.

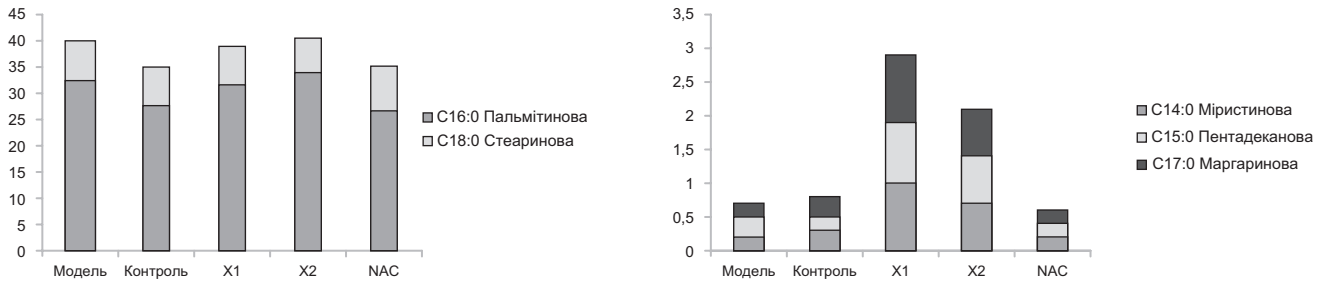


Рис. 8. Співвідношення (%) насичених жирних кислот в еритроцитах здорових щурів (контроль), щурів із ЦД, яким надавали плацебо (модель), щурів із ЦД, котрі приймали: *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг маси –X1, у дозі 400 мг/кг – X2 та N-ацетілцистеїн – (NAC).

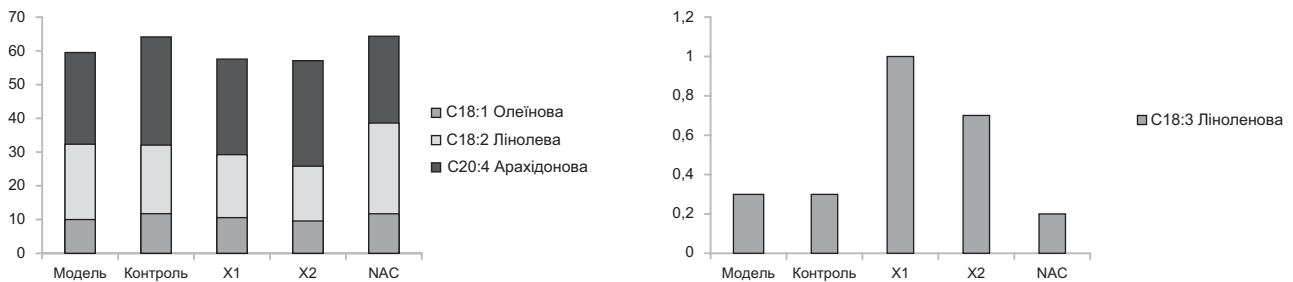


Рис. 9. Співвідношення (%) ненасичених жирних кислот в еритроцитах здорових щурів (контроль), щурів із ЦД, яким надавали плацебо (модель), щурів із ЦД, котрі приймали: *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг маси –X1, у дозі 400 мг/кг – X2 та N-ацетілцистеїн – (NAC).

Такий захист мембран завдяки дії сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* є дуже доречним, оскільки еритроцити як носії великої кількості молекул кисню більш уразливі до дії активних форм кисню (АФК), ніж інші клітини організму.

Підвищений вміст насичених ЖК у клітині скомпенсований високим рівнем ненасиченої ліноленової кислоти, яка, своєю чергою, завдяки характерній будові молекули перешкоджає щільному упакуванню фосфоліпідів мембран і забезпечує тим самим деформаційні властивості й еластичність мембрани та еритроциту в цілому.

Тобто мембранопротекція [11] як механізм захисту від ОС включає зміцнення структури фосфоліпідного бішару зі збереженням еластичності та деформаційних властивостей клітинної мембрани. Такий ефект, що спричинений рослинним екстрактом, можна пояснити високим вмістом насичених і ненасичених ЖК, зокрема лінолевої кислоти в плодах *Citrullus colocynthis*.

Порівняльний аналіз перерозподілу ЖК в еритроциті під впливом сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* і NAC показав, що останній не викликає таких змін у складі ЖК, і ми спостерігаємо незначне пропорційне коливання лише у складі ненасичених ЖК: збільшення вмісту лінолевої та зменшення арахідонової кислот порівняно з контролем у міокарді та порівняно з контролем і моделлю (лінолева кислота) і з контролем (арахідонова кислота) відповідно в еритроцитах.

Провівши аналіз даних щодо маркерів ОС, не виявили прямої залежності між введенням сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* у дозах 200 мг/кг, 400 мг/кг і підвищенням активності ферментів-каталізаторів, що створюють ефективний захист активним формам кисню. У щурів, котрі отримували рослинний екстракт, спостерігали лише

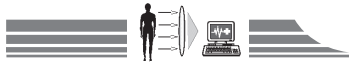
підвищення активності каталази. Враховуючи той факт, що глутатіон не тільки захищає клітину від токсичних вільних радикалів, а й у цілому визначає окислювально-відновні характеристики внутрішньоклітинного середовища, не спостерігали підвищення антиоксидантної активності внаслідок інтенсивності біохімічних реакцій, що руйнують високотоксичні радикали. Поряд з тим під впливом рослинного екстракту рівень МДА – продукту перекисного окиснення ліпідів мембран – у щурів групи X1 і X2 був навіть нижчим, аніж рівень аналогічного показника в контрольній групі тварин, що черговий раз доводить мембранопротективний механізм антиоксидантної дії рослинного екстракту.

На відміну від сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* уведення препарату NAC показує ефективну корекцію у тканині окисного стресу шляхом підвищення інтенсивності біохімічних реакцій через підвищення активності антиоксидантних ферментів, які нейтралізують АФК та інгібують ПОЛ. Така динаміка сприяє зниженню в гомогенаті печінки щурів із ЦД рівня МДА.

Висновки

1. Виявили, що створення моделі ЦД у щурів шляхом уведення розчину стрептозотоцину викликає значні зміни складу насичених і ненасичених ЖК у кардіоміоцитах та еритроцитах. ЦД призводить до перерозподілу складу ЖК, що сприяє пошкодженню мембрани клітини, а в результаті – загибелі всієї клітини під агресивним впливом продуктів ОС та АФК. Уведення водного розчину сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* у дозах 200–400 мг/кг призводить до значної зміни складу ЖК у життєво важливих органах.

2. Виявили, що у клітинах міокарда еритроцитів уведення рослинного екстракту сприяє підвищенню рівня насичених ЖК, котрі створюють міцний захист мембрани та змен-



шують пошкодження фосфоліпідного шару продуктами ПОЛ. Крім того, введення екстракту в дозах 200–400 мг/кг викликає підвищення ЖК групи омега-3 у складі еритроцитів, що надає їхній мембрані гнучкості й не зменшує, а навпаки підвищує здатність еритроцитів до фільтрації у мікрокапіляри. Такий самий вплив на клітини печінки має сухий екстракт плодів *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг.

Це означає, що *Citrullus colocynthis* із родини гарбузові у дозі 200 мг/кг унаслідок змін у жирнокислотному складі ліпідного комплексу здійснює великий вплив на еритроцити щурів із моделлю ЦД. Під впливом рослинного екстракту відбуваються значні зміни складу ЖК мембрани еритроциту, що під час окисного стресу сприяє якісному структурному (протекторному) захисту клітин від агресивної дії АФК шляхом укріплення їхньої мембрани. Поряд із тим клітина підвищує свою гнучкість, тобто не втрачає своїх важливих фільтраційних властивостей.

3. Водночас препарат N-ацетілцистеїн, котрий вводили щурам для порівняння дії сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis*, не викликав подібних змін у складі ЖК тканин, що аналізували. Антиоксидантна дія N-ацетілцистеїну як попередника глутатіону полягає передусім у збільшенні у клітині захисних біохімічних форм, які здатні руйнувати АФК і тим самим протистояти ОС.

4. Виявили унікальний механізм структурної дії сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis*, який захищає клітину від руйнування АФК механічно, тобто не внаслідок збільшення рівня антиоксидантних речовин, а шляхом зміцнення мембрани клітини та створення механічної перешкоди для пошкодження клітини продуктами ПОЛ. Це дає підставу розглядати рослинний екстракт *Citrullus colocynthis* та НАС як природні антиоксиданти з принципово різними механізмами дії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Визначення антиоксидантної активності забарвлених рослинних екстрактів in vitro / Г.Р. Ламазян, І.М. Ситник, П.А. Черновол та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2015. – №4. – С. 60–64.
2. Lamazyan G.R. Influence of *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. dry fruits extract on pancreas β -cells viability / G.R. Lamazyan, M.M. Guzyk, T.M. Kuchmerovska // Ukrainian biopharmaceutical journal. – 2016. – Vol. 43. – №2. – P. 35–38.
3. Kerksick Ch. Antioxidant Role of Glutathione and N-AcetylCysteine Supplements and Exercise-Induced Oxidative Stress / Ch. Kerksick, D. Willoughby // Journal of the International Society of Sports Nutrition. – 2005. – Vol. 2. – №2. – P. 38–44.
4. Стальная И.Д. Метод определения МДА с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гавришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–67.
5. Гимерх Ф.И. К определению глутатиона крови / Ф.И. Гимерх // Лабораторное дело. – 1967. – №9. – С. 564.
6. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, А.И. Леванова, И.Т. Майорова, В.Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16–19.
7. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т.В. Сирота // Вопросы медицинской химии. – 1999. – Т. 45. – №3. – С. 263–271.
8. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / О.В. Стефанов. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
9. Оцінка жирнокислотного складу ліпідів крові у хворих на ревматоїдний артрит / О.Б. Яременко, Т.С. Брюзгіна, Т.С. Камиш, Г.М. Вретик // Медична хімія. – 2005. – Т. 7. – №2. – С. 86–88.
10. Impaired Filterability of Erythrocytes from Patients with Chronic Hepatitis C and Effects of Eicosapentaenoic Acid on the Filterability / R. Seki, T. Okamura, T. Ide et al. // J. Physiol. Sci. – 2007. – Vol. 57. – №1. – P. 43–49.
11. Болдырев А.А. Биомембранология : Учебное пособие / А.А. Болдырев, Е.И. Кяйвяряйнен, В.А. Илюха. – Петрозаводск : Изд-во Кар НЦ РАН, 2012. – 226 с.
1. Lamazian, H. R., Sytnyk, I. M., Chernovol, P. A., Chekman, I. S., & Khaitovych, M. V. (2015). Vyznachennia antyoksydantnoi aktyvnosti zabarvlenykh roslunnykh ekstraktiv in vitro [Determination of antioxidant activity in color plant extracts in]. *Pharmatsevychnyi chasopys*, 4, 60–64. [in Ukrainian].
2. Lamazyan, G. R., Guzyk, M. M., & Kuchmerovska, T. M. (2016). Influence of *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. dry fruits extract on pancreas β -cells viability. *Ukrainian biopharmaceutical journal*, 43(2), 35–38.
3. Kerksick, Ch., & Willoughby, D. (2005). Antioxidant Role of Glutathione and N-AcetylCysteine Supplements and Exercise-Induced Oxidative Stress. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 2(2), 38–44. doi: 10.1186/1550-2783-2-2-38.
4. Stal'naya I. D., & Gavrishvili, T. G. (1977). Metod opredeleniya MDA s pomoshchyu tiobarbuturovoj kisloty [Method for determination of MDA by using the thiobarbituric acid]. *Sovremenyie metody v biokhimii*, V.N. Orekhovich (Ed). Moscow: Medicyna. [in Russian].
5. Gimerkh, Ph. I. (1967). K opredeleniyu glutatiiona krovi [Determination of blood glutathione]. *Laboratornoe delo*, 9, 564. [in Russian].
6. Korolyuk, M. A., Levanova, A. I., Majorova, I. T., & Tokarev, V. Ye. (1988). Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [The method for determining the activity of catalase]. *Laboratornoe delo*, 1, 16–19. [in Russian].
7. Sirota, T. V. (1999). Novyj podkhod v issledovanii procesa autookisleniya adrenalina i ispol'zovanie yego dlya izmereniya aktivnosti superoksidismutazy [A new approach to the investigation of adrenaline autooxidation and its application for determination of superoxide dismutase activity]. *Voprosy medicinskoj khimii*, 3, 263–271. [in Russian].
8. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv (metodychni rekomendatsii) [Preclinical studies of drugs (guidelines)]*. Kyiv: Avitsena. [in Ukrainian].
9. Yaremenko, O. B., Kamysh, T. S., & Briuzghina, T. S. (2005). Otsinka zhyrnokyslotnoho skladu lipidiv krovi u khvorykh na revmatoidnyi artryt [Assessment of the fatty acid composition of lipids in the blood of patients with rheumatoid arthritis]. *Medychna khimiia*, 7(2), 86–88. [in Ukrainian].
10. Seki, R., Okamura, T., Ide, T., Kage, M., Sata, M., Uyesaka, N., & Maruyama, T. (2007). Impaired Filterability of Erythrocytes from Patients with Chronic Hepatitis C and Effects of Eicosapentaenoic Acid on the Filterability. *J. Physiol. Sci.*, 57(1), 43–49.
11. Boldyrev, A. A., Kyajvyaryajnen, Ye. I., & P'yukha, V. A. (2012). Biomembranologiya [Biomembranology]. Petrozavodsk. [in Russian].

Відомості про авторів:

Ламазян Г. Р., асистент каф. фармакогнозії та ботаніки, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна, E-mail: igayechka@gmail.com.



Ситник І. М., аспірант каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

Натрус Л. В., д-р мед. наук, професор, директор НДІ експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

Брюзгіна Т. С., канд. тех. наук, науковий співробітник лабораторії клінічних досліджень, НДІ експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

Черновол П. А., співробітник лабораторії клінічних досліджень, НДІ експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

Рижко І. М., зав. лабораторії клінічних досліджень, НДІ експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Ламазян Г. Р., ассистент каф. фармакогнозии и ботаники, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина, E-mail: igayechka@gmail.com.

Сытник И. Н., аспирант каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина.

Натрус Л. В., д-р мед. наук, профессор, директор НИИ экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А. А. Богомольца, Киев, Украина.

Брюзгина Т. С., канд. тех. наук, научный сотрудник лаборатории клинической лабораторной диагностики, НИИ экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А. А. Богомольца, Киев, Украина.

Черновол П. А., научный сотрудник лаборатории клинической лабораторной диагностики, НИИ экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А. А. Богомольца, Киев, Украина.

Рыжко И. Н., зав. лабораторией клинической лабораторной диагностики, НИИ экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А. А. Богомольца. Киев, Украина.

Information about authors:

Lamazian G. R., PhD-student, teaching assistant, Department of Pharmacognosy and Botany, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, E-mail: igayechka@gmail.com.

Sytnyk I. M., PhD-student, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

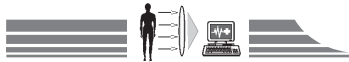
Natrus L. V., Doctor of Medicine, Professor, director of Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Briuzghina T. S., PhD in Technical Sciences, research associate of Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics in Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Chernovol P. A., research associate of Laboratory of Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics in Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Ryzhko I. M., head of Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics in Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Поступила в редакцию 23.09.2016 г.



A. V. Fedotchenko, M. A. Voloshyn

Application of lectin histochemistry to study the formation and reactivity of the marginal transitional zone of the joint capsule

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words: Joint Capsule, Marginal Transitional Zone, Lectins.

Aim. To analyze the formation and reactivity of the intermediate part (marginal transitional zone) of joint capsule using lectin histochemistry.

Methods and results. Hip joint of laboratory rats was as an object for present investigation. Method of intrafoetal antigen injection has been taken as a pattern in order to study the reactivity of above-mentioned zone. Fragments of hip joints were fixed in picoformal, decalcinated and dehydrated. We used a standard set of lectins, conjugated with horseradish peroxidase for lectin histochemistry. In the intermediate part, we distinguished regio superficialis and regio profunda. The intensity of expression for lectin receptors in regio superficialis was always higher than in the parietal part of the joint capsule. The intermediate part is distinguishable from the surrounding tissues as early as on the 1st day, meanwhile regio superficialis and regio profunda are discernible from each other only on the 7th day. The intermediate part formation is associated with a decrease in the expression of lectin receptors in regio superficialis and an increase in the content of galactose-, mannose- and glycoconjugates in regio profunda occurring from the 14th day. Changes are more pronounced in regio profunda in comparison with regio superficialis and consist in their premature development, which is accompanied by early expression of a large number of galactoseconjugates in regio profunda on the 7th day, with a subsequent decrease in galactose – and mannose saturation in it and appearance of significant L-fucose residues amount.

Conclusions. Antigenic effect leads to tension in immuno-biological relationship between articular cartilage and joint capsule and following reactive processes affecting lectin receptors glycosylation of intermediate part. Premature glycosylation of regio profunda is aimed on the early formation of the intermediate part of joint capsule having the lectin-mediated barrier, preventing excessive invasion of the joint capsule into the articular cartilage.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 78–83

Застосування лектинової гістохімії для вивчення формування та реактивності перехідної частини капсули суглоба

A. V. Федотченко, М. А. Волошин

Мета роботи – за допомогою лектинової гістохімії вивчити формування та реактивність перехідної частини капсули суглоба.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження став кульшовий суглоб лабораторних щурів. Для вивчення реактивності перехідної частини капсули суглоба використовували методику внутрішньоплідного введення антигена щурам на 18 добу антенатального періоду. Фрагменти кульшових суглобів фіксували в рідині Буена, декальцинували, дегідрували та заливали в суміш парафін:віск:каучук. Для дослідження розподілу рецепторів до лектинів використовували стандартні набори лектинів, що кон'юговані з пероксидазою хрому.

Результати. У перехідній частині капсули суглоба виділяли regio superficialis і regio profunda. Встановили, що інтенсивність експресії рецепторів до лектинів у regio superficialis була завжди вищою, ніж у парієтальної частини капсули суглоба. Перехідну частину капсули можна відрізнити від прилеглих тканин суглоба вже в першу добу, а regio superficialis і regio profunda диференціюються між собою лише на 7 добу. У роботі встановили, що формування перехідної частини пов'язане зі зменшенням експресії рецепторів до досліджуваних лектинів у regio superficialis і збільшенням вмісту галактозо-, манозо- та глюкозокон'югатів у regio profunda, що відбувається з 14 доби. Реактивні зміни в перехідній частині капсули суглоба після дії антигенів більш виражені в regio superficialis, ніж у regio profunda й полягають у її передчасному становленні, що супроводжується ранньою експресією великої кількості галактозокон'югатів у regio profunda на 7 добу, з дальшим зниженням у ній галактозо- та манозокон'югатів і появою чималого вмісту залишків L-фукози.

Висновки. Антигенний вплив призводить до напруженості імунобіологічних взаємовідносин між суглобовим хрящем і капсулою суглоба та компенсаторно-приспосувальних змін глікозиляції структур перехідної частини. Передчасна глікозиляція regio profunda спрямована на раннє становлення перехідної частини з метою формування неспецифічного анатомо-фізіологічного лектин-опосередкованого бар'єра задля запобігання надмірній інвазії капсули суглоба в суглобовий хрящ.

Ключові слова: капсула суглоба, перехідна частина капсули суглоба, лектини.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 78–83

Применение лектинового гистохимии для изучения формирования и реактивности переходной зоны капсулы сустава

A. V. Федотченко, Н. А. Волошин

Цель работы – с помощью лектинового гистохимии изучить формирование и реактивность переходной зоны капсулы сустава.

Материалы и методы. Объектом исследования стал тазобедренный сустав лабораторных крыс. Для изучения реактивности переходной зоны капсулы сустава использовали методику внутриплодного введения антигена крысам на 18 сутки антенатального периода. Фрагменты тазобедренных суставов фиксировали в жидкости Буена, декальцинировали, дегидратировали и заливали в смесь парафин:воск:каучук. Для исследования распределения рецепторов к лектинам использовали стандартные наборы лектинов, конъюгированных с пероксидазой хрена.

Результаты. В переходной зоне капсулы сустава выделяли regio superficialis и regio profunda. Установлено, что интенсивность экспрессии рецепторов к лектинам в regio superficialis была всегда выше, чем в париетальной части капсулы сустава. Переходная зона капсулы отличима от прилегающих тканей сустава уже на 1 сутки, а regio superficialis и regio profunda дифференцируются между собой только на 7 сутки. В работе установлено, что формирование переходной зоны сопряжено с уменьшением экспрессии рецепторов к исследуемым лектинам в regio superficialis и увеличением содержания галактозо-, маннозо- и глюкозоконъюгатив в regio profunda, что имеет место с 14 суток. Реактивные изменения в переходной зоне капсулы сустава после воздействия антигенов более выражены



в *regio superficialis*, чем в *regio profunda* и заключаются в её преждевременном становлении, что сопровождается ранней экспрессией большого количества галактозокопьюгатов в *regio profunda* на 7 сутки с последующим снижением в ней галактозо- и маннозокопьюгатов и появлением значительного содержания остатков L-фукозы.

Выводы. Антигенное влияние приводит к напряжённости иммуно-биологических взаимоотношений между суставным хрящом и капсулой сустава и компенсаторно-приспособительным изменениям гликозилиции структур переходной зоны. Преждевременная гликозилиция *regio profunda*, направленная на раннее становление переходной зоны капсулы сустава с целью формирования неспецифического анатомо-физиологического лектин-опосредованного барьера, предотвращает чрезмерную инвазию капсулы сустава в суставной хрящ.

Ключевые слова: капсула сустава, переходная зона капсулы сустава, лектины.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 78–83

At present time the problem of joint morphology research has received considerable attention due to its great importance in general morbidity. It is well-known that the initial signs of joints damage during its inflammation take place at the contact area of the joint capsule and articular cartilage. This area has a key role in maintaining morphological and functional integrity of the joint. A lot of scientists studied this zone using different terminology, namely “переходная зона синовиальной мембраны”, “marginal transitional zone”, “marginal synovium”, “synovium-cartilage junction”, etc [1,5,7,10,11].

We proposed to distinguish the visceral part (*pars visceralis capsulae articularis*), parietal part (*pars parietalis capsulae articularis*) and *pars intermedia capsulae articularis* (intermediate part, generally known term – “marginal transitional zone”). In *pars intermedia* two different zones are discerned: fibrous layer which entwines in the articular cartilage – *regio profunda* and the area of the fibrous layer, which contacts directly with the last one – *regio superficialis* [2,4,9]. Complex immunobiological relationship between the joint capsule and articular cartilage are provided by a number of mechanisms of non-specific immune resistance, in particular carbohydrate-protein factor. Lectin histochemistry are widely used to study the dynamics of carbohydrate residues distribution in organs and tissues. These methods provide an opportunity to assess the formation of non-specific innate protective barrier of the marginal transitional zone of the joint capsule which is aimed to maintain normal physiological interaction between the joint capsule and the articular cartilage and prevent the excessive invasion of the joint capsule into the articular cartilage.

Aim

To study the formation and reactivity of the marginal transitional zone (intermediate part, further in text) of the joint capsule by means of lectin histochemistry.

Materials and methods

We used hip joints of white laboratory rats. Three groups of animals were studied. The first group – intact animals. We injected 0.05 ml of immunoglobulin human normal the second experimental group – antigen-affected rats in order to study reactivity of the marginal transitional zone of the joint capsule. The third group were rats of control group (injected with 0.05 ml of physiological saline). Injections of antigens and physiological saline were given for foetus on the 18th day of their antenatal life per uterus subcutaneously in the interscapular region (the method of Mykola A. Voloshyn (1981) [3,6,9]). Rats were born on the 22nd – 23rd day after conception. Animals were put to death under aether anaesthesia by means of decapitation on the 1st, 7th, 14th, 30th, 60th and 90th days of postnatal life in the afternoon from 13.00 to 14.00 (8 rats in each group, 144 rats

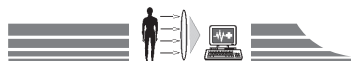
were used in total). We guided by “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes” Strasbourg, 18.III.1986. Fragments of the hip joints were fixed in microformol, decalcinated in 20 % formic acid solution and dehydrated in alcohols and chloroforms. Pieces were immersed in a paraffin-wax-rubber mix (20:1:1 ratio). Histological specimens 3–5 microns thick were made by microtome. Peanut (PNA–HPR), vicia sativa (VSA–HPR), soybean (SBA–HPR), wheat germ (WGA–HPR), perca fluviatilis (PFA–HPR) agglutinins were used. Control histological sections were incubated in 1 % periodic acid solution for 30 minutes. Lectins binding sites visualization was carried out by diaminobenzidin-hydrogen-peroxide system. Obtained results were processed using semiquantitative analysis (from 0 to +++) by means of $\chi 10$, $\chi 40$ and $\chi 100$ lens magnification. Distribution of lectin receptors was studied in *regio profunda* and *regio superficialis* of the intermediate part of the joint capsule and compared to obtained data of fibrous layer of the parietal part of joint capsule.

Results were processed using semiquantitative analysis (from 0 to +++) by means of $\chi 10$, $\chi 40$ and $\chi 100$ lens magnification with video system “Axiolab” (Carl Zeiss, Germany). Statistical analysis was done by Pearson criterion. Compared data were considered as statistically valid at the difference in 0/+. Obtained data of intact rats and control rats did not differ significantly throughout the whole observation period.

Results of the study and discussion

In newborns intact animals in the parietal part of the joint capsule there were low expression for the peanut (PNA), soybean (SBA) agglutinins: light levels for vicia sativa (VSA) and perca fluviatilis (PFA) lectins. Intensity of benzidine label in *regio superficialis* for studied lectins was less in comparison with parietal part of joint capsule and it is remarkable, that this phenomenon can be observed up to the 90th day (see Table 1). GlcNAc residues were not found in *regio superficialis* till the 14th day, but they could be seen in minimal volume in the parietal part. So, *regio superficialis* is distinguishable from adjoining area of joint capsule because of unequal lectins distribution. Minimal expression of glycoconjugates in *regio profunda* is also determined; it makes this area different from the adjacent articular cartilage. The clear border between *regio superficialis* and *regio profunda* was not defined due to absence of significant difference in lectins distribution in these parts.

On the 7th day in intact rats in *regio superficialis* we revealed appearance of PNA receptors expression with maximum on the 14th day, which allows us to distinguish this zone from *regio profunda*. Expression of VSA lectin receptors started to decrease and remained in the least quantity up to the 90th day.



One must note that fucose residues were not defined in *regio superficialis* from the 7th day till the end of observation. Meanwhile, they could be found in minimal volume in the parietal part (see *Table 1*).

On the 14th day in intact groups there was focus of intense expression of receptors for peanut and soybean lectins in *regio profunda*. From the 30th day strong expression of vicia sativa and wheat germ lectin receptors could be clearly seen in the same zone. These above-mentioned phenomena enable us to discern distinctly *regio profunda* from *regio superficialis* and neighboring articular cartilage as well.

From the 30th and up to the 90th day of observation, expression of receptors for studied lectins in parietal part of the joint capsule was light and in *regio superficialis* was minimal. Along with that, there was pronounced intensity of benzidine labeling for all investigated lectins except perca fluviatilis (PFA) lectin.

Antenatal antigen influence in newborns leads to increased β -D-galactose residues level and reducing of α -D-manose residues number in *regio superficialis* and *regio profunda* as well. The distinct border between *regio superficialis* and *regio profunda* by analogy with intact newborns was not defined. Subsequently, antigenic influence did not affect the dynamics of the lectins receptors distribution in *regio superficialis*. In

antigen-injected rats strong expression of receptors for peanut (PNA) and soybean (SBA) agglutinin in *regio profunda* can be observed as early as on the 7th day in comparison with intact rats. In addition, we observed a significant decrease in quantity both residues β -D-galactose (from the 14th to the 30th day) (*Fig. 1*) and α -D-mannose (from the 30th up to the 45th day) in *regio profunda* and found the appearance of significant quantity of fucoseconjugates (from 30th to 45th day) (*Fig. 2*).

Thus, in the contact area of the joint capsule with articular cartilage there is zone, which is different from the adjacent part of the articular cartilage and the parietal part of the joint capsule as well. This difference derived from the distinction in lectin receptors distribution in it. Such changes in carbohydrate residues saturation are aimed for organization of, so-called, non-specific anatomical and physiological wall to regulate complex immunobiological interactions of joint capsule and articular cartilage, being as bar for immune cells. *Regio superficialis* formation passes against the background of decreasing lectin receptors expression in it. Meanwhile, *regio profunda* formation is accompanied by pronounced expression for all studied lectins but perca fluviatilis (PFA) lectin (see *Table 1*). It should be noted, that during the formation of *regio profunda*, there first occurred galactosylation of its matrix. From the 14th day one can observe the formation

Table 1

Comparative lectin histochemical description of formation of certain parts of the joint capsule

Parameters		Parietal part of the joint capsule (fibrous layer)		Intermediate part of the joint capsule (marginal transitional zone)			
				regio superficialis		regio profunda	
day	lectins	norm	antigen influence	norm	antigen influence	norm	antigen influence
1 st	PNA	from 0/+ to +	from + to ++	0	+	0	+
	SBA	from 0/+ to +	from + to ++	0/+	0/+	from 0/+ to 0	0
	VSA	from + to ++	0/+	+	0/+	0/+	0
	WGA	0/+	0/+	0	0	0	0
	PFA	+	+	+	+	0/+	0/+
7 th	PNA	from + to +/++	++	+	+	0	+++
	SBA	+	++	0/+	0/+	from 0/+ to 0	+++
	VSA	+	+	0/+	0/+	0	0
	WGA	0/+	0/+	0	0	0	0
	PFA	0/+	0/+	0	0	0	0
14 th	PNA	from ++ to +	from ++ to +	++	++	+++	0
	SBA	from ++ to +	from ++ to +	0/+	0/+	+++	+++
	VSA	+	+	0/+	0/+	0	0
	WGA	0/+	0/+	0	0	0	0
	PFA	0/+	0/+	0	0	0	0
30 th	PNA	from + to 0/+	from + to 0/+	0/+	0/+	+++	0
	SBA	+	+	0/+	0/+	+++	+++
	VSA	+	+	0/+	0/+	+++	0
	WGA	+	+	0/+	0/+	+++	+++
	PFA	0/+	0/+	0	0	0	0
60 th and 90 th	PNA	from + to 0/+	from + to 0/+	0/+	0/+	+++	+++
	SBA	+	+	0/+	0/+	+++	+++
	VSA	+	+	0/+	0/+	+++	+++
	WGA	+	+	0/+	0/+	+++	+++
	PFA	0/+	0/+	0	0	0	0

Notes: 0 – absence of binding; 0/+ minimal lectin binding; + light lectin binding; ++ moderate lectin binding; +++ intensive lectin binding. Abbreviations: PNA – peanut agglutinin, VSA – vicia sativa agglutinin, SBA – soybean agglutinin, WGA – wheat germ agglutinin, PFA – perca fluviatilis agglutinin.

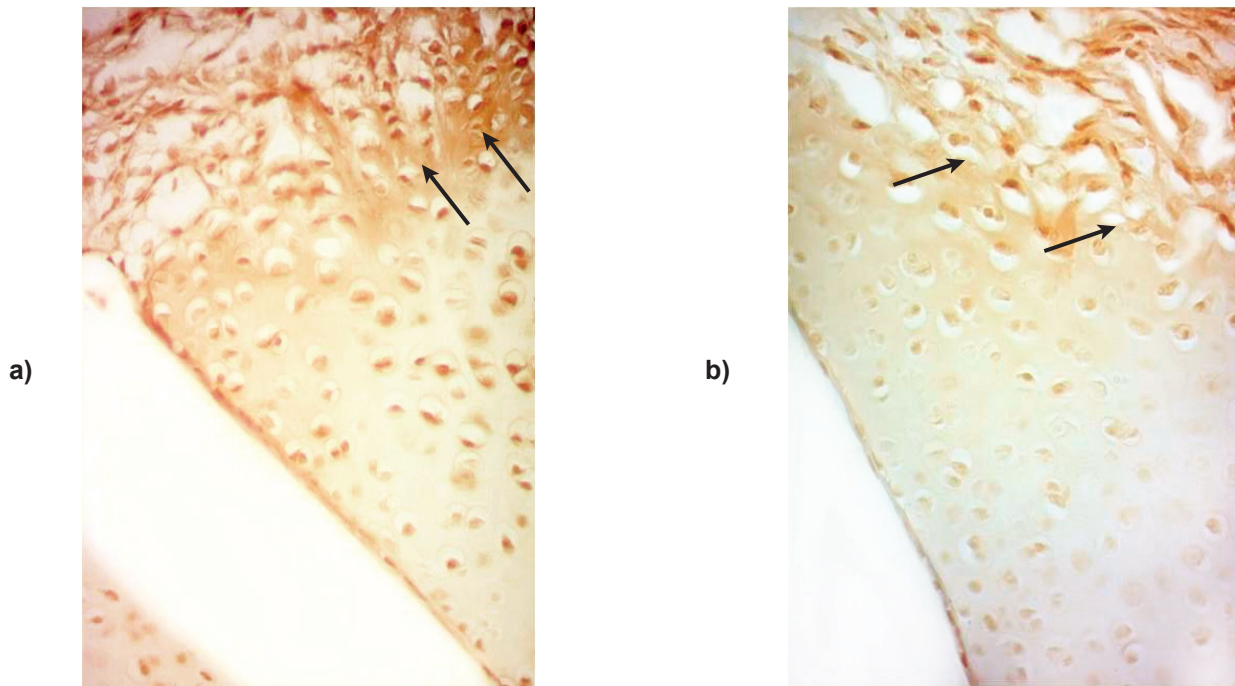


Fig. 1. Fragment of intermediate part of hip joint capsule (showed by arrows) in acetabulum: a) intact rat; b) immunoglobulin-injected rat. 14th day. Histochemical reaction with peanut agglutinin (PNA–HRP), $\times 40$ lens magnification. Absence of peanut agglutinin expression in the intermediate part of the joint capsule after antigen exposure.

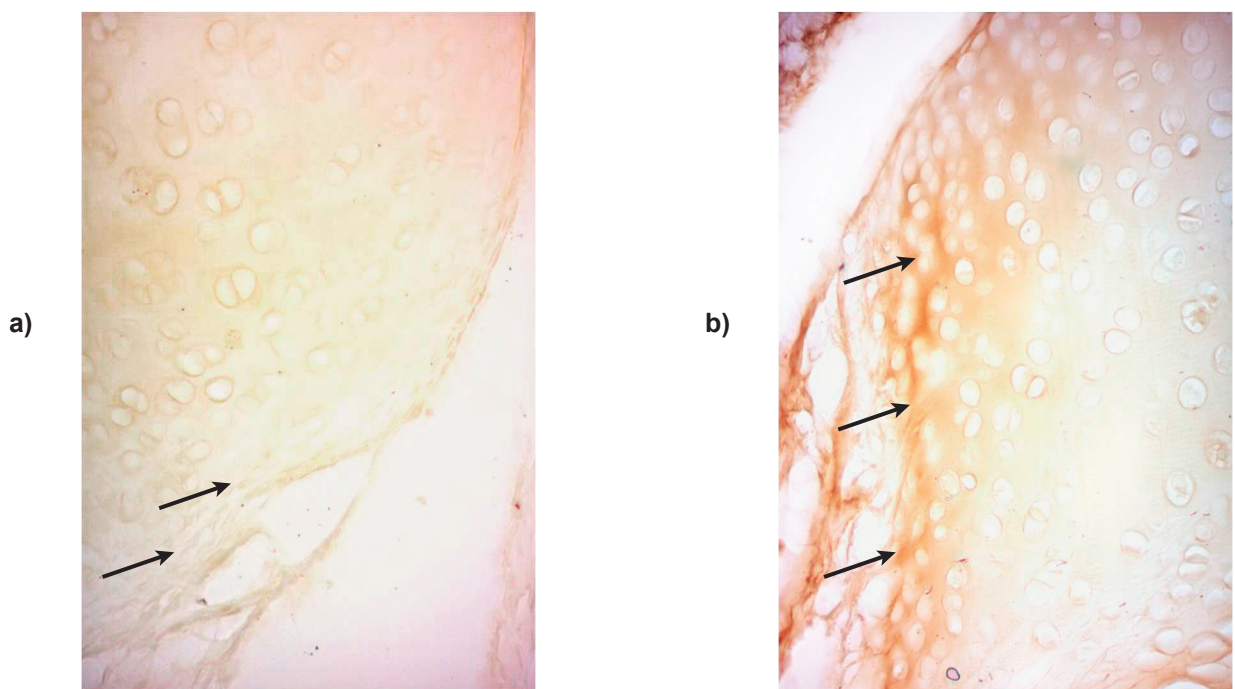
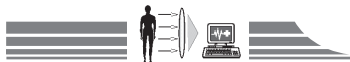


Fig. 2. Fragment of intermediate part of hip joint capsule (showed by arrows): a) intact rat; b) immunoglobulin-injected rat. 30th day. Histochemical reaction with percafluviatilis agglutinin (PFA–HRP), $\times 40$ lens magnification. Appearance of residues β -L-fucose excessive amounts in the intermediate part after antigen exposure..

of double lectin-mediated barrier, consisting in reducing the lectin receptors expression in the one zone and appearance of strong lectin receptors expression in the other zone. It can be common biological feature of organs which are not recognized by immune cells in norm. Such phenomenon has been described in placenta [6]. Considering the obtained data, it is advisable to distinguish two zones in *pars intermedia capsulae articularis*, namely *regio superficialis* and *regio profunda*.

Antigen influence leads to a significant increase in the number of immune cells in the organs, in particular in joint capsule, which affects the rate and terms of organs formation [3]. Increased number of lymphoid cells in the joint capsule is the immunological risk due to possible breaching the barrier between the cartilage and the capsule and further penetration of joint capsule into the articular cartilage with subsequent development of immune inflammation in it.



This leads to the development of compensatory and adaptive reactive processes concerning quantitative and qualitative changes in glycosylation of components of marginal transitional zone. These phenomena are strongly pronounced in *regio profunda*, in contrast to *regio superficialis*, that probably indicates *regio profunda* as most vulnerable structure. So, the premature appearance in *regio profunda* increased amounts of β -D-galactose residues can be considered as early formation of joint capsule intermediate part.

On the other hand, there are a number of matrix components in the joint capsule which serve as non-specific resistance factors because of having good adsorbing properties to stop activated lymphocytes, macrophages, etc., for example, fibronectin. Glycosylation apparently plays crucial role to provide biological function of matrix. Fibronectin has in its structure all above-mentioned carbohydrate residues, except for α -L-fucose. We can presume that the lack of saturation of fibronectin molecules with residues of galactose and mannose, occurring on the 30th day is substituted by residues of fucose, but it is necessary to notify that fucose-saturated fibronectin is a product of fetal or neoplastic tissues [8]. Residues of β -D-galactose and α -D-mannose are part of a number of biopolymers, its deficiency can lead to negative effect on physical and chemical properties of intercellular substance. These data allow us to substantiate high frequency of joint pathology appearance in children with antenatal antigenic exposure.

Conclusions

1. Thus, *pars intermedia capsulae articularis* (joint capsule marginal transitional zone) is a structure that is morphologically different from the surrounding tissue and includes “*regio superficialis*” and “*regio profunda*”. Glycosylation of structures of the marginal transitional zone provides the formation of lectin-mediated barrier between the joint capsule and the articular cartilage that ensures the integrity of the joint as a whole. Formation of *pars intermedia* is accompanied by the decrease in expression of receptors to all investigated lectins in *regio superficialis* and the appearance of significant galactose-, mannose- and glucoseconjugates quantity in *regio profunda*.

2. Antenatal antigens influence leads to tension in immunobiological relationship between joint capsule and articular cartilage resulting in premature galactosylation of components of *regio profunda*, subsequently being accompanied by a decrease in the number of residues of galactose and mannose and appearance of excessive amounts of residues α -L-fucose.

Aspects of further investigations. In the future some regularities of lectin receptors distribution in other components of joint will be also studied.

Conflict of Interest. All authors disclose no financial nor personal relationships with other people or organizations that could potentially and inappropriately influence (bias) their work and conclusions.

References

1. Vagapova, V. Sh., & Rybalko, D. Yu., (2015) *Funktsional'naya morfologiya e'lementov kolennogo sustava [Functional morphology of knee joint components]*. Ufa: Gilem. [in Russian].
2. Voloshyn, M. A., & Grygoryeva, O. A. (2011) Suchasnyi pohliad na budovu ta klasyfikatsiiu struktur suhloba [Modern viewpoint on structure and terminology of joint]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 2(1), 56–59. [in Ukrainian].
3. Voloshyn, M. A., Hryhorieva, E. A., Kushch, O. H., Vovchenko, M. B., Chuhin, S. V., Svetlytskyi, A. O., et al. (2015) Limfotsyt – faktor morfohenezu orhaniv [Lymphocyte is the factor of organs morphogenesis]. *Morfologichni doslidzhennia – vyklyky suchasnosti*, (P. 5–6). Sumy. [in Ukrainian].
4. Voloshyn, M. A., & Fedotchenko, A. V. (2015) Dynamilka stanovlennia struktur kulshovoho suhlobu protiahom postnatal'noho periodu [Dynamics of hip joint forming during postnatal period]. *Aktualni pytannia medychnoi nauky i praktyky*. Proceedings of 6th Congress of anatomists, histologists, embryologists and topographoanatomists of Ukraine. (P. 17–24). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
5. Dil'mukhametova, L. M., & Vagapova, V. Sh. (2014) Stroenie perekhodnoy zony sinovial'noy membrany u plodov, detej i podrostkov [Structure of synovial membrane transitional zone in fetuses, children and teenagers]. *Morfologiya – medicinskoj nauke i praktike*. Proceedings of scientific conference for 85th anniversary of prof P.I. Lobko]. (P. 88–91). Minsk. [in Belarus].
6. Kushch, O. H. (2008) *Zakonomirnosti budovy platsenty ta asotsiovanoi z neiu limfoidnoi tkanyny protiahom tretoho trymestru vahitnosti (anatomo-eksperymentalne doslidzhennia)* (Avtoref. dis... dokt. biol. nauk) [Regularities of structure of placenta and lymphoid tissue associated with it during third trimester of pregnancy (anatomic and experimental research) Dr. biol. sci. diss.]. Ternopil. [in Ukrainian].
7. Allard, S. A., Bayliss, M. T., & Maini, R. N. (1990) The synovium-cartilage junction of the normal human knee. Implications for joint destruction and repair. *Arthritis & Rheumatism*, 33(8), 1170–1179. doi: 10.1002/art.1780330818.
8. Carsons, S., Lavietes, B. B., Slomiany, A., Diamond, H. S., & Berkowitz, E. (1987) Carbohydrate heterogeneity of fibronectins. Synovial fluid fibronectin resembles the form secreted by cultured synoviocytes, but differs from the plasma form. *Journal of Clinical Investigation*, 80, 1342–1349.
9. Fedotchenko, A. V. (2014) Features of joint capsule formation after antenatal action of antigen. *Pain. Joints. Spine*, 4(16), 79–86.
10. Gardner, D. L. (1994) Problems and paradigms in joint pathology. *J. Anat*, 184(3), 465–476.
11. Thompson, A. M., & Stockwell, R. A. (1983) An ultrastructural study of the marginal transitional zone in the rabbit knee joint. *Journal of Anatomy*, 136(4), 701–713.

Information about authors:

Fedotchenko A. V., MD, PhD, Assistant, Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: afedotchenko@ukr.net.

Voloshyn M. A., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Федотченко А. В., канд. мед. наук, асистент каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: afedotchenko@ukr.net.

Волошин М. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медичний університет, Україна.



Сведения об авторах:

Федотченко А. В., канд. мед. наук, ассистент каф. анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: afedotchenko@ukr.net.

Волошин Н. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Поступила в редакцию 03.10.2016 г.



Д. І. Кебало¹, В. І. Ермолова¹, Н. П. Мирошнікова¹, С. М. Пащенко², О. Д. Званцева³, Н. Н. Волошина², Д. Є. Лаштабега¹

Ефективність застосування фотодинамічної терапії з фотосенсибілізатором при захворюванні на базально-клітинний рак шкіри голови

¹КРДЦ «КОМРЕЦЬ», м. Запоріжжя, Україна,

²ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»,

³Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер, Україна

Ключові слова: рак шкіри, фотосенсибілізатори, фотодитазин.

Останнім часом зростає захворюваність на базально-клітинний рак шкіри в загальній структурі захворюваності на злоякісні новоутворення. У зв'язку з цим проблема його ефективного лікування та пошук органозбережних методів лікування стають усе актуальнішими. Значно розширила можливості сучасної онкології в лікуванні раку шкіри фотодинамічна терапія – принципово новий метод лікування злоякісних новоутворень, що заснований на використанні фотодинамічного пошкодження пухлинних клітин під час фотохімічної реакції.

Мета роботи – дослідити ефективність лікування базально-клітинного раку шкіри (БКРШ) методом фотодинамічної терапії з використанням фотосенсибілізатора (ФС) 1 % гелю фотодитазину апікаційним методом при ураженнях пухлиною шкіри обличчя, волосистої частини голови, носа, вух.

Матеріали та методи. Об'єктом спостереження були 22 пацієнти з однаковою морфологічною структурою базально-клітинного раку шкіри T1N0M0. Лікування здійснювали у три етапи: під час першого на поверхню пухлини апікаційним методом наносився 1 % гелю фотодитазину; на другому визначали накопичення фотосенсибілізатора у клітинах пухлини; на третьому етапі пухлину опромінювали апаратом «Ліка хірург-М», довжина хвилі – 662 н/м. Тривалість сеансу фотодинамічної терапії залежала від розміру світлої плями новоутворення, розрахунок здійснювався за спеціальною таблицею. У середньому сеанс тривав від 3 до 30 хвилин. У разі, коли після першого сеансу лікування залишилася частка пухлини, призначався повторний сеанс лікування через сім днів.

Результати. Контроль за лікуванням здійснювали на 7 і 15 дні, через один і два місяці, півроку, один і два роки після виконання процедури. Нагляд за хворими тривав протягом двох років із початку лікування. Встановили, що після лікування повна реабсорбція пухлини фіксувалася в 19 (86,3 %), часткова реабсорбція – у 3 (14,3 %). Не зафіксовано відсутності лікувального ефекту та поновлення хвороби у пролікованих хворих за два роки спостережень, що відповідає даним фахової літератури: повна реабсорбція пухлини – від 59,0 до 88,9 %, часткова реабсорбція – від 3,3 до 25,6 % (6,8), рецидиви після фотодинамічної терапії базально-клітинного раку шкіри апікаційним методом, за літературними даними, спостерігали в 5–14,6 %.

Висновки. Апікаційний метод фотодинамічної терапії під час лікування хворих на базально-клітинний рак шкіри з фотосенсибілізатором другого покоління (хлорин Е-6) є ефективним та органозбережним, не дає токсичних пошкоджень органів людини.

Можливе його неодноразове застосування в амбулаторних умовах без порушень підлежачих тканин. Досягається хороший косметичний ефект.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 84–88

Эффективность использования фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором при заболевании базально-клеточным раком кожи головы

Д. И. Кебало, В. И. Ермолова, Н. П. Мирошниковна, С. Н. Пащенко, Е. Д. Званцева, Н. Н. Волошина, Д. Е. Лаштабега

В последнее время возрастает заболеваемость базально-клеточным раком кожи в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. В связи с этим проблема его эффективного лечения и поиск органосохраняющих методов лечения становятся всё более актуальными. Значительно расширила возможности современной онкологии в лечении рака кожи фотодинамическая терапия – принципиально новый метод лечения злокачественных новообразований, основанный на использовании фотодинамического повреждения клеток опухоли в процессе фотохимической реакции.

Цель работы – изучить эффективность лечения базально-клеточного рака кожи (БКРК) методом фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора (ФС) 1 % геля фотодитазину апікаційним методом при поражениях опухолью кожи лица, волосистой части головы, носа, ушей.

Материалы и методы. Объектом наблюдения были 22 больных с одинаковой морфологической структурой базально-клеточного рака кожи T1N0M0. Лечение проходило в три этапа: на первом этапе на поверхность опухоли методом аппликации наносили 1 % гелю фотодитазина; на втором этапе определялось накопление фотосенсибилизатора в клетках опухоли; на третьем этапе опухоль облучалась апаратом «Ліка хірург-М» с длиной волны 662 н/м. Длительность сеанса фотодинамической терапии зависела от размеров светящегося пятна опухолевого процесса при диагностическом облучении лазером в режиме «пилот». Расчёт дозы и времени облучения велся по специальной таблице. В среднем сеанс длился от 3 до 30 минут. В случае, если после первого сеанса лечения оставался участок опухолевой ткани, проводился повторный сеанс через семь дней.

Результаты. Результаты лечения контролировали на 7, 15 день, через 1 месяц, 2 месяца, полгода, год, два года после проведённого лечения. Установлено, что после лечения полная реабсорбция опухоли была у 19 (86,3 %), частичная реабсорбция – у 3 (14,3 %). Отсутствия лечебного эффекта и возврата болезни у пролеченных больных на протяжении двух лет наблюдения не отмечено, что соответствует литературным данным: полная реабсорбция опухоли составляла от 59,0 до 88,9 %, частичная реабсорбция – от 3,3 до 25,6 % (6,8), рецидив базально-клеточного рака кожи после лечения апікаційним методом, по литературным данным, зафиксирован на уровне от 5 до 14,6 %.

Выводы. Апікаційний метод фотодинамической терапии при лечении заболеваний базально-клеточным раком кожи с фотосенсибилизатором второго поколения (хлорин Е-6) является эффективным и органосберегающим, не даёт токсических поражений органов человека. Возможно его неоднократное использование в амбулаторных условиях без нарушения подлежащих тканей. Достигается хороший косметический эффект.

Ключевые слова: рак кожи, фотосенсибилизаторы, фотодитазин.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 84–88



Effectiveness of the photodynamic therapy with photosensitizer for treatment of basal cell skin cancer located on the head

D. I. Kebalo, V. I. Yermolova, N. P. Miroshnykova, S. M. Pashchenko, O. D. Zvantseva, N. N. Voloshyna, D. Ye. Lashtabega

Increase of the morbidity of basal skin cancer in the overall incidence of malignant neoplasms has being registered recently. In this regard the problem of effective treatment of basal skin cancer and searching of organ preserving treatments becomes more urgent. The abilities of modern oncology in the treatment of skin cancers are significantly expanded by photodynamic therapy. Photodynamic therapy is a fundamentally new method of treatment of malignant tumors based on the photodynamic damaging of tumor cells in the photochemical reaction.

Objective: To investigate the effectiveness of treatment of basal skin cancers by photodynamic therapy using an application of the photosensitizer (PS) 1 % gel fotodytazyn in lesions of facial skin, the scalp, nose and ears.

Materials and methods. 22 patients with the same morphological structure of basal cell skin cancers T1N0M0 were included into the study. The treatment had three phases. During the first phase the application by 1 % fotodytazyn gel was applied on the surface of tumor. During the second phase the accumulation of the photosensitizer have been identified in the tumor cells. During the third stage the tumor has been subjected to irradiation using the apparatus of "Lika surgeon M" with a wavelength of 662 nm. In a case if tumors fraction has remained, the treatment was repeated.

Results. Control was conducted in two months after the procedure and follow up period was two years after the procedure. The complete reabsorption of tumors was established in 19 (86.3 %), partial reabsorption in 3 (14.3 %).

Conclusions. The method of photodynamic therapy with the photosensitizer is effective and organ preserving. It has no toxicity and makes possible to achieve a good cosmetic effect.

Key words: Basal Cells Skin Cancer; Photosensitizer; Fotodytazyn.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 84–88

У зв'язку зі зростанням захворюваності на базально-клітинний рак шкіри проблема його лікування стає актуальнішою.

Базально-клітинний рак шкіри (базаліома, базально-целюлярна епітеліома) (БКРШ) – злоякісна епітеліальна пухлина, що виникає з епідермісу або з волосяного фолікула, характеризується місцево-інвазивним ростом і дуже рідким метастазуванням, яке буває у 0,1 % таких хворих [2,7,11,16]. У 2015 році БКРШ посідав рангове місце у структурі захворюваності, за даними Національного канцер-реєстру України, БКРШ має найвищий рівень.

Стандартні методи лікування БКРШ – хірургічний і променевий. Хірургічне лікування є радикальним і відзначається малим відсотком рецидивів, але має важливий недолік – косметологічний, особливо під час лікування БКРШ на обличчі. Променевий метод лікування може залишити неопромінені частки пухлини, котрі через деякий час дають рецидиви. Непогані результати маємо після лікування хворих криогенним методом, але не завжди дає повну реабсорбцію пухлини.

20 років хірурги-онкологи дедалі частіше звертаються до органозбережних методів лікування, особливо коли предметом лікування є обличчя. Одним із таких методів є фотодинамічна терапія з використанням фотосенсибілізаторів другого покоління (хлорину Е-6) [7,11,15]. Вона заснована на можливостях фотосенсибілізатора активно накопичуватися у злоякісних клітинах. За присутності кисню під впливом лазерного світла з довжиною хвилі 662 нм у злоякісних клітинах при достатньому накопиченні в них фотосенсибілізатора відбувається фотохімічна реакція, котра призводить до вибіркової загибелі злоякісних клітин і мінімальних порушень шкіри [9,10,17]. Фотодинамічна терапія [1,3] не має протипоказань, крім серцево-судинної недостатності.

Мета роботи

Вивчити ефективність застосування фотодинамічної терапії з фотосенсибілізатором апікаційним методом при враженнях пухлиною шкіри обличчя, волосистої частини голови, носа, вух.

Матеріали і методи дослідження

До спостереження включили 22 хворих із клінічно визначеними та підтвердженими морфологічно даними, з базаль-

но-клітинним раком шкіри обличчя T1N0M0. Для лікування застосовували апарат «Ліка хірург-М» («Фотоніка Плюс», м. Черкаси, Україна) з довжиною хвилі 662 нм [9]. Вихідна потужність – 0,1–1 Вт. Дози опромінювання при поверхневих ураженнях шкіри обличчя після нанесення на поверхню пухлини апікаційним методом 1 % гелю фотодитазину становили 150–200 Дж/см². При вузлових формах уражень шкіри – 200–300 Дж/см².

Процедура лікування складалася із трьох етапів. Перший – нанесення апікаційним методом на поверхню пухлини 1 % гелю фотодитазину, другий – визначення накопичення клітинами пухлини фотосенсибілізатора. При достатньому накопиченні фотосенсибілізатора у клітинах останні під час опромінення лазером у системі «пілот» світилися яскраво-червоним світлом. Третій етап – опромінення пухлини апаратом «Ліка хірург-М» із довжиною хвилі 662 нм. Тривалість сеансу фотодинамічної терапії залежала від розміру світлої плями новоутворення, розрахунок здійснювали за спеціальною таблицею [12–14]. У середньому сеанс тривав 3–30 хвилин. У чотирьох хворих були множинні ураження шкіри (в одного пацієнта – 5 уражень шкіри голови, у трьох – по 2 ураження шкіри носа та щоки, шкіри носа та шкіри вуха). При множинних ураженнях сеанси проводили через 7 днів. Кожному хворому після сеансу лікування виконували в режимі «пілот» контроль якості лікування, а також діагностику на 7 день спостереження. У випадку, якщо після першого сеансу лікування залишилась частка пухлини, сеанс лікування повторювали через 7 днів [4,5,6].

Результати та їх обговорення

Проліковано 22 пацієнти з базально-клітинним раком шкіри фотодинамічною терапією з фотодитазином (табл. 1).

Результати лікування фотодинамічною терапією відслідковували на 7, 14, 21, 28 день. Потім – через 2 місяці, півроку, 1 і 2 роки після лікування за відомими стандартами:

- повна регресія пухлини (ПР) – повна відсутність пухлини;
- часткова регресія пухлини (ЧР) – пухлина зменшилась на 50 %;
- без ефекту – зменшення розмірів пухлини менше ніж на 50 % або відсутність зменшення розмірів пухлини.

Встановили, що після лікування повна реабсорбція пухлини

була у 19 (86,3 %), часткова реабсорбція – у 3 (13,7 %), що відповідає літературним даним: повна реабсорбція пухлини – від 59,0 до 88,9 %, часткова реабсорбція пухлини – від 3,3 до 25,6 % [6,8]. Відсутності лікувального ефекту та поновлення хвороби у хворих, які проліковані фотодинамічною терапією аплікаційним методом, не зафіксували. Рецидиви після фотодинамічної терапії базально-клітинного раку шкіри аплікаційним методом, за

літературними даними, зафіксовані на рівні від 5 до 14,6 % [1,3].

Спостерігали за хворими протягом двох років, нових уражень пухлиною у хворих не помітили. Під час сеансу лікування побічних реакцій не виявили, крім незначного печучого болю, який хворі переносили без знеболювальних препаратів. Тяжких ускладнень у хворих під час лікування не спостерігали.

Результати лікування наведені на *рисунках 1–4*.

Таблиця 1

Результати 22 хворих, які завершили курс лікування

№	Клінічна форма	Кількість пацієнтів	Повна реабсорбція	Часткова реабсорбція	Без ефекту
1	Поверхнева форма	11	11	–	–
2	Виразково-вузлова форма	6	5	1	–
3	Пухлиноподібна форма	5	3	2	–
4	Склеродермічна форма	–	–	–	–
5	Усього	22	19	3	–

До лікування ФДТ



Після лікування ФДТ

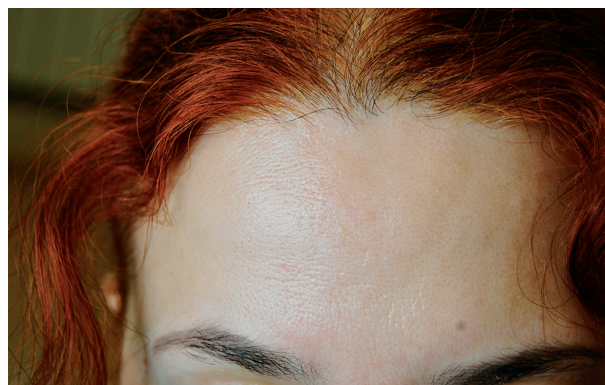


Рис. 1. Хвора 42 років, БКРШ чола. Результат через два місяці лікування ФДТ.

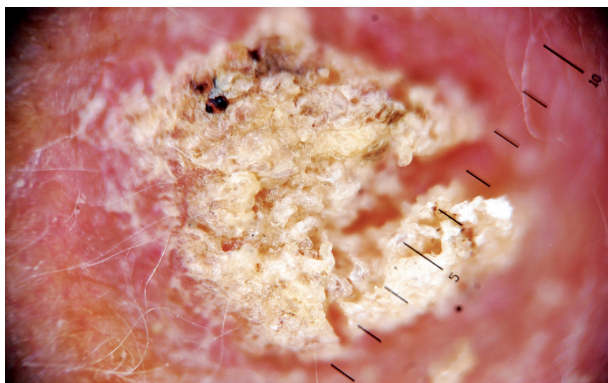


Рис. 2. Хвора 82 років, БКРШ обличчя. Результат через 3 місяці після лікування ФДТ.

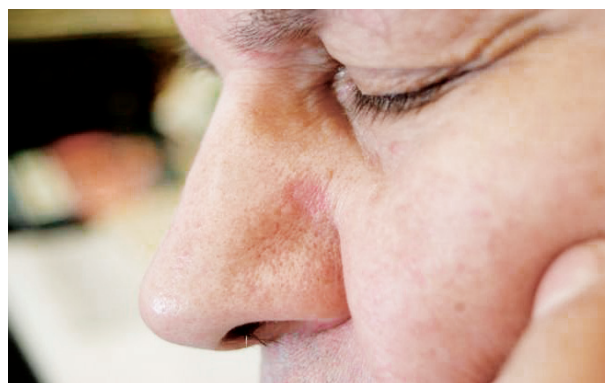


Рис. 3. Хворий 53 років. Результат лікування БКРШ носа через рік після ФДТ.



До лікування ФДТ



Після лікування ФДТ



Рис. 4. Хворий 86 років. Результат лікування через 3 місяці після курсу ФДТ.

Висновки

1. Ефективність фотодинамічної терапії базально-клітинного раку шкіри голови аплікацією 1 % гелем фотодитазину становила 100 %, при цьому повну реабсорбцію пухлини спостерігали в 19 (86,3%), часткову реабсорбцію – у 3 (13,7 %) хворих.

2. Фотодинамічне лікування базально-клітинного раку шкіри голови з використанням 1 % гелю фотодитазину є органозбережним методом лікування, має гарний косметичний ефект, не дає функціональних та косметологічних порушень,

може застосовуватись неодноразово в амбулаторних умовах.

3. За час спостереження за хворими протягом двох років рецидивів хвороби не було.

4. Фотодинамічна терапія з ФС не має побічних токсичних реакцій, хіба що хворому нетривалий час потрібно виконувати світловий режим.

5. Є сучасним перспективним методом лікування базально-клітинного раку шкіри голови.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Бургонский В.Г. Фотодинамическая терапия в практической стоматологии : учебно-методическое пособие / В.Г. Бургонский. – Киев, 2012. – 39 с.
2. Фотодинамическая терапия в дерматологии : методические рекомендации / В.Н. Волгин, Т.В. Соколова, М.С. Колбина и др. – М. : ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2011. – 67 с.
3. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Акселя. – М. : Издательство РОНЦ, 2014. – 226 с.
4. Дремова Е.Е. Диагностика и лечение кератозов кожи (обзор литературы) / Е.Е. Дремова, А.В. Гейниц // Лазерная медицина. – 2015. – Т. 19. – №2. – С. 5–8.
5. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы / М.А. Каплан, В.Н. Капинус, В.В. Попучиев и др. // Радиация и риск. – 2013. – Т. 22. – №3. – С. 115–123.
6. Кацалап С.Н. Выбор варианта фотодинамической терапии рецидивной базалиомы / С.Н. Кацалап, Ю.С. Романько // Вестник эстетической медицины. – 2012. – Т. 11. – №1. – С. 44–48.
7. Караков К.Г. Опыт клинического применения лазерной фотодинамической системы в стоматологии / К.Г. Караков, Э.Э. Хачатурян, З.А. Сеираниду // Пародонтология. – 2012. – Т. 17. – №1. – С. 61–63.
8. Петровский В.Ю. Фотодинамическая терапия в лечении первичного и рецидивного рака кожи / В.Ю. Петровский, В.А. Титова // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16. – №3. – С. 11–13.
9. Пустовіт Н.М. Використання лазерного коагулятора «Лікар-хірург» для видалення новоутворень шкіри повік та кон'юнктиви / Н.М. Пустовіт, О.В. Ткаченко, І.В. Удовенко // Матеріали науково-практич. конф. – Черкаси, 2016. – С. 162–163.
10. Рябов М.В. Опыт фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи размерами, соответствующими символу T₂ / М.В. Рябов, Е.Ф. Странадко // Фотодинамическая терапия : материалы Всеросс. симп. – М., 1999. – С. 56–65.
11. Свириденко Л.Ю. Опыт применения ФДТ при лечении опухолей различной локализации / Л.Ю. Свириденко // Матер. XXXIX международной научно-практ. конф. – Ялта, 2013. – С. 9–92.
12. Странадко Е.Ф. Клиническая и социально-экономическая эффективность ФДТ злокачественных опухолей / Е.Ф. Странадко // Матер. XLIII междунар. научно-практ. конф. – Харьков, 2015. – С. 148–149.
13. Странадко Е.Ф. К вопросу о развитии ФДТ в Украине / Е.Ф. Странадко // Матер. XL междунар. конф. – Харьков, 2016. – С. 169–173.
14. Странадко Е.Ф. Двадцатилетний опыт фотодинамической терапии рака кожи / Е.Ф. Странадко, М.В. Рябов // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16. – №2. – С. 19–25.
15. Шейко Е.А. Фотодинамическая терапия в онкологии кожи (обзор литературы) / Е.А. Шейко, В.А. Сустретов, А.И. Шихлярова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №10. – Часть 4. – С. 658–665.
16. Фотодинамическая терапия как органосохраняющий метод лечения рака полового члена / Д.М. Ягудаев, В.А. Енгай, С.А. Алферов и др. // Лазерная медицина. – 2015. – Т. 19. – №1. – С. 37–39.
17. Morton C.A. Новая информация о топической фотодинамической терапии в лечении рака кожи / C.A. Morton, R.-M. Szeimies, L.R. Braathen // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – №6. – С. 35–46.

References

1. Burgonskij, V. H. (2012) *Fotodinamicheskaya terapiya v prakticheskoj stomatologii [Photodynamic therapy in the practice of dentistry]*. Kyiv. [in Ukrainian].
2. Volgin, V. N., Sokolova, T. V., Kolbina, M. S., Sokolovskaya, A. A., Trishkina, O. V. (2011) *Fotodinamicheskaya terapiya v dermatologii. [Photodynamic therapy in dermatology]*. Moscow. [in Russian].
3. Davydov, M. I., & Axel, E. M. (Eds). (2014) *Statistika zlokachestvennykh novoobrazovanij v Rossii i stranakh SNG v 2012 g. [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012]*. Moscow. [in Russian].
4. Dremova, E. E., & Gejnic, A. V. (2015) *Diagnostika i lechenie keratozov kozhi (obzor literatury) [Modern techniques for treating skin keratoses (literature review)]*. *Lazernaya medicina*, 19(2), 5–8. [in Russian].



5. Kaplan, M. A., Kapinus, V. N., Popuchiev, V. V., Romanko, Yu. S., Yaroslavtseva-Isaeva, E. V., Spichenkva, I. S., et al. (2013) Fotodinamicheskaya terapiya: rezul'taty i perspektivy [Photodynamic therapy: results and prospects]. *Radiacija i risk*, 22(3), 115–123. [in Russian].
6. Katsalap, S. N., & Romanko, Yu. S. (2012) Vybor varianta fotodinamicheskoy terapii recidivnoy bazaliomy [The choice of photodynamic therapy against recurrent basal cell carcinoma]. *Vestnik e'stetcheskoy mediciny*, 11(1), 44–48. [in Russian].
7. Karakov, K. G., Hachaturyan, E. E., & Seiranidu, Z. A. (2012) Opyt klinicheskogo primeneniya lazernoy fotodinamicheskoy sistemy v stomatologii [Clinical experience with photodynamic laser systems in dentistry]. *Paradontologiya*, 17(1), 61–63. [in Russian].
8. Petrovsky, V. Y., & Titova, V. A. (2012) Fotodinamicheskaya terapiya v lechenii pervichnogo i recidivnogo raka kozhi [Photodynamic therapy in treatment primary and recurrent the skin cancer]. *Lazernaya medicina*, 16(3), 11–13. [in Russian].
9. Pustovit, N. M., Tkachenko, O. V., & Udovenko, I. V. (2016) Vykorystannia lazernoho koahuliatora «Likar-khirurg» dlia vydalennia novoutvoren shkiry povik ta koniuktyvy [Using of laser coagulator “Lika surgeon” for the removal of neoplasms of eyelid skin and conjunctiva]. Proceedings of the conference. (P. 162–163). Cherkasy. [in Ukrainian].
10. Ryabov, M. V., & Stranadko, Ye. F. (1999) Opyt photodinamicheskoy terapii bazal'no-kletochnogo raka kozhi razmerami sootvetstvuyushchimi simvolu T₂ [Clinical experience with photodynamic therapy of basal cell cancer]. *Fotodinamicheskaya terapiya*. Proceedings of the All-Russian. (p. 56–65). Moscow. [in Russian].
11. Sviridenko, L. Yu. (2013) Opyt primeneniya FDT pri lechenii opukholej razlichnoy lokalizatsii [Clinical experience of photodynamic therapy using in the treatment of tumors of various localization]. Proceedings of the XXXIX international Scientific and Practical Conference, (p. 9–92). Yalta. [in Ukrainian].
12. Stranadko, E. Ph. (2015) Klinicheskaya i social'no-e'konomicheskaya e'ffektivnost' FDT zlokachestvennykh opukholej [Clinical and socio-economic effectiveness of photodynamic therapy of malignant tumors]. Proceedings of the XLIII international Scientific and Practical Conference, (p. 148–149). Kharkiv. [in Ukrainian].
13. Stranadko, E. Ph. (2016) K voprosu o razvitii FDT v Ukraine [The question of the development of PDT in Ukraine]. Proceedings of the XL international Scientific and Practical Conference, (p. 169–173). Kharkiv. [in Ukrainian].
14. Stranadko, E. Ph., & Rjabov, M. V. (2016) Dvadcatiletnij opyt fotodinamicheskoy terapii raka kozhi [Twenty-year experience of photodynamic therapy in skin cancer]. *Lazernaya medicina*, 16(2), 19–25. [in Russian].
15. Sheiko, E. A., Sustretov, V. A., & Shihlyarova, A. I. (2015) Fotodinamicheskaya terapiya v onkologii kozhi (obzor literatury) [Photodynamic skin therapy in oncology (literature review)]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 10(4), 658–665. [in Russian].
16. Yagudaev, D. M., Yengai, V. A., Alferov, A. S., Aivazyan, D. R., & Purtzkhvanidze, V. A. (2015) Photodinamicheskaya terapiya kak organosokhranyayushchij metod lecheniya raka polovogo chlena [Photodynamic therapy as an organ-sparing technique in cancer of the penis]. *Lazernaya medicina*, 19(1), 37–39. [in Russian].
17. Morton, C. A., Szeimies, R.-M., & Braathen, L. R. (2014). Novaya informatsiya o topicheskoy fotodinamicheskoy terapii v lechenii raka kozhi [Update on topical photodynamic therapy for skin cancer]. *Vestnik dermatologii i venerologi*, 6, 35–46. [in Russian].

Відомості про авторів:

Кебало Д. І., лікар, КРДЦ «КОМРЕЦЬ», Запоріжжя, Україна, E-mail: komrec@mail.ru.

Єрмолова В. І., лікар-онколог, КРДЦ «КОМРЕЦЬ», Запоріжжя, Україна.

Мірошникова Н. П., лікар-лаборант, КРДЦ «КОМРЕЦЬ», Запоріжжя, Україна.

Пашенко С. М., д-р мед. наук, професор каф. онкології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Званцева О. Д., лікар-онкогінеколог, Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер, Україна.

Волошина Н. М., канд. мед. наук., доцент каф. онкології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Лаштабега Д. Є., лікар-гінеколог, КРДЦ «КОМРЕЦЬ», Запоріжжя, Україна.

Сведения об авторах:

Кебало Д. И., врач, КРДЦ «КОМРЕЦЬ», Запорожье, Украина, E-mail: komrec@mail.ru.

Ермолова В. И., врач-онколог, КРДЦ «КОМРЕЦЬ», Запорожье, Украина.

Мирошникова Н. П., врач-лаборант, КРДЦ «КОМРЕЦЬ», Запорожье, Украина.

Пашенко С. Н., д-р мед. наук, профессор каф. онкологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Званцева Е. Д., врач-онкогинеколог, Запорожский областной клинический онкологический диспансер, Украина.

Волошина Н. Н., канд. мед. наук, доцент каф. онкологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Лаштабега Д. Е., врач-гинеколог, КРДЦ «КОМРЕЦЬ», Запорожье, Украина.

Information about the authors:

Kebalo D. I., physician, CRDC COMREC, Zaporizhzhia, Ukraine, E-mail: komrec@mail.ru.

Yermolova V. I., physician-oncologist, CRDC COMREC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Miroshnykova N. P., physician, CRDC COMREC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Pashchenko S. M., MD, PhD, DSci, Professor, Department of Oncology, State Institute «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine».

Zvantseva O. D., oncogynecologist, Zaporizhzhia Regional Clinical Oncology Hospital, Ukraine.

Voloshyna N. N., MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, State Institute «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine».

Lashtabega D. Ye., gynecologist, CRDC COMREC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Поступила в редакцию 20.09.2016 г.

А. С. Смирнов, С. Н. Смирнов, М. А. Мирзевасов

Изменения состояния секреторных гранул поверхностных эпителиоцитов слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс при действии эпихлоргидрина

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина

Ключевые слова: секреторные гранулы, эпителиоциты, эпихлоргидрин, антиоксиданты.

Цель работы – изучить закономерности действия эпихлоргидрина на состояние секреторных гранул поверхностных эпителиоцитов слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс и экспериментально обосновать возможность применения адаптогена экстракта эхинацеи пурпурной и антиоксиданта тиотриазолина для коррекции возникающих изменений

Материалы и методы. Эксперимент проводили на белых крысах-самцах. Крысы первой группы служили контролем. Крысам второй группы вводили эпихлоргидрин, крысам третьей – экстракт эхинацеи пурпурной, крысам четвертой – тиотриазолин, крысам пятой – эпихлоргидрин и экстракт эхинацеи пурпурной, крысам шестой группы – эпихлоргидрин и тиотриазолин. Микроскопирование проводили с помощью электронного микроскопа ЭМ-125 Сумского ПО «Электрон» (Украина).

Результаты. В результате эксперимента было показано, что длительные ингаляции эпихлоргидрина сопровождаются изменениями площади секреторных гранул, которые сохраняются после окончания ингаляций. На первые сутки после завершения ингаляций эпихлоргидрина площадь секреторных гранул в 100 мкм² цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов желудочных ямок слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс по отношению к соответствующему показателю у интактных крыс контрольной группы уменьшалась на 14,5 % ($p < 0,05$), а на тридцатые – возрастала на 12,5 % ($p < 0,05$). Применение экстракта эхинацеи пурпурной на фоне введения эпихлоргидрина предотвращает возникновение вызванного эпихлоргидрином увеличения площади секреторных гранул на тридцатые сутки наблюдения. Использование тиотриазолина во время введения эпихлоргидрина предупреждает появление индуцированных эпихлоргидрином эффектов уменьшения площади секреторных гранул цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов на первые сутки наблюдения и увеличения их площади на тридцатые сутки наблюдения.

Выводы. Ингаляции эпихлоргидрина сопровождаются изменениями площади секреторных гранул в 100 мкм² цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс, которые сохраняются после окончания ингаляций. Применение экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина на фоне введения эпихлоргидрина предотвращает возникновение вызванных эпихлоргидрином изменений.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 89–92

Зміни стану секреторних гранул поверхневих епітеліоцитів слизової оболонки пілоричного відділу шлунка щурів при дії епіхлоргідрину

А. С. Смирнов, С. М. Смирнов, М. А. Мирзевасов

Мета роботи – вивчити закономірності дії епіхлоргідрину на стан секреторних гранул поверхневих епітеліоцитів слизової оболонки пілоричного відділу шлунка щурів та експериментально обґрунтувати можливість застосування адаптогена екстракту ехінацеї пурпурної та антиоксиданту тиотриазоліну для корекції змін, що виникають.

Матеріали та методи. Експеримент здійснили на білих щурах-самцях. Щури першої групи були контролем. Щурам другої вводили епіхлоргідрин, щурам третьої – екстракт ехінацеї пурпурної, щурам четвертої – тиотриазолін, щурам п'ятої – епіхлоргідрин та екстракт ехінацеї пурпурної, щурам шостої групи – епіхлоргідрин і тиотриазолін. Микроскопіювання здійснили за допомогою електронного микроскопа EM-125 Сумського ВО «Електрон» (Україна).

Результати. У результаті експерименту показано, що тривалі інгаляції епіхлоргідрину супроводжуються змінами площі секреторних гранул, котрі зберігаються після завершення інгаляцій. У першу добу після інгаляцій епіхлоргідрину площа секреторних гранул у 100 мкм² цитоплазми поверхневих епітеліоцитів шлункових ямок слизової оболонки пілоричного відділу шлунка щурів щодо відповідного показника в інтактних щурів контрольної групи зменшувалася на 14,5 % ($p < 0,05$), а на тридцятю – зростала на 12,5 % ($p < 0,05$). Застосування екстракту ехінацеї пурпурної на тлі введення епіхлоргідрину запобігає виникненню викликаного епіхлоргідриним збільшення площі секреторних гранул на тридцятю добу спостереження. Використання тиотриазоліну під час введення епіхлоргідрину запобігає появі індукованих епіхлоргідриним ефектів зменшення площі секреторних гранул цитоплазми поверхневих епітеліоцитів у першу добу спостереження та збільшення їхньої площі на тридцятю добу спостереження.

Висновки. Інгаляції епіхлоргідрину супроводжуються змінами площі секреторних гранул у 100 мкм² цитоплазми поверхневих епітеліоцитів слизової оболонки пілоричного відділу шлунка щурів, які зберігаються після завершення інгаляцій. Застосування екстракту ехінацеї пурпурної та тиотриазоліну на тлі введення епіхлоргідрину запобігає виникненню змін, що викликані епіхлоргідриним.

Ключові слова: секреторні гранули, епітеліоцити, епіхлоргідрин, антиоксиданти.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 89–92

Changes the state of secretory granules of the superficial epitheliocytes of the pyloric mucous membrane in the stomach of rats under the action of epichlorohydrin

A. S. Smirnov, S. N. Smirnov, M. A. Mirzibasov

The objective of the research was to examine the patterns of action of epichlorohydrin on the state of the secretory granules of the superficial epitheliocytes of the mucous membrane of pyloric part of stomach of rats.

Material and methods of the research. Mature male albino rats were used in the experiment. Rats of Group I were Control animals. Rats of Group II were administered epichlorohydrin. Rats of Group III were given Echinacea purpurea extract. Rats of Group IV were administered thiotriazoline. Rats of Group V were exposed to epichlorohydrin and extract of Echinacea purpurea, and rats of Group VI were exposed to epichlorohydrin and thiotriazoline.

Results of the research. The experiment showed that long-term inhalations of epichlorohydrin are accompanied by changes of secretory granules area, which remain after inhalations. The use of the extract of *Echinacea purpurea* on the background of epichlorohydrin prevents epichlorohydrin induced increase in the area of secretory granules on the thirtieth day of observation. Using thiotriazoline during inhalations of epichlorohydrin prevents the appearance of epichlorohydrin induced effects reducing the area of the secretory granules of the cytoplasm of epitheliocytes surface on the first day of observation and increasing their area on the thirtieth day of observation.

Conclusions. Inhalation of epichlorohydrin is accompanied by changes of the area of secretory granules in the cytoplasm of superficial epitheliocytes. Use of the extract of *Echinacea purpurea* and thiotriazoline on the background of epichlorohydrin prevents the epichlorohydrin induced changes in the area of the secretory granules of the cytoplasm of superficial epitheliocytes.

Key words: *Secretory Vesicles, Epithelial Cells, Epichlorohydrin, Antioxidants.*

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 89–92

Поверхность слизистой оболочки желудка имеет характерный рельеф, представленный желудочными складками, полями и ямками. Однослойный однорядный железистый призматический эпителий желудочных ямок формируется поверхностными эпителиоцитами, которые имеют цилиндрическую или призматическую форму, хорошо выраженные базальный и апикальный полюсы. В базальной части клетки находятся ядро и органеллы. Апикальная часть клетки заполнена гранулами мукоидного секрета [6,7,9]. Основная функция поверхностных эпителиоцитов состоит в выработке мукоидного секрета и бикарбоната, которые входят в состав слизисто-бикарбонатного барьера. Нарушение состояния поверхностных эпителиоцитов ухудшает защитные свойства этого барьера, что снижает степень защищённости слизистой оболочки желудка от агрессивных компонентов содержимого просвета органа [1,5,8]. Известно, что на состояние здоровья современного человека оказывают влияние антропогенные факторы окружающей среды [2,4,10]. К таким факторам относится эпихлоргидрин, который вызывает изменения в желудке [3]. Однако закономерности действия эпихлоргидрина на поверхностный эпителий ямок слизистой оболочки пилорического отдела желудка, а также на секреторные гранулы этих клеток в научной литературе не описаны.

Цель работы

Изучить закономерности действия эпихлоргидрина на состояние секреторных гранул поверхностных эпителиоцитов слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс и экспериментально обосновать возможность применения адаптогена экстракта эхинацеи пурпурной и антиоксиданта тиотриазолина для коррекции возникающих изменений.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проводили на белых беспородных половозрелых крысах-самцах. Формировали шесть экспериментальных групп по тридцать крыс в каждой. Крысы первой группы служили контролем. Крысы второй экспериментальной группы на протяжении двух месяцев пять дней в неделю в течение пяти часов в день подвергались ингаляционному воздействию эпихлоргидрина в дозе 10 ПДК (10 мг/кг). Крысы третьей экспериментальной группы на протяжении двух месяцев по пять дней в неделю через желудочный зонд получали экстракт эхинацеи пурпурной по 200 мг/кг массы тела. Крысам четвёртой экспериментальной группы в течение двух месяцев пять дней в неделю внутривентриально в дозе 117,4 мг/кг массы тела вводили 2,5 % раствор тиотриазолина. Крысы пятой экспериментальной группы получали эпихлоргидрин и экстракт эхинацеи пурпурной,

крысы шестой экспериментальной группы – эпихлоргидрин и тиотриазолин. После прекращения двухмесячного введения эпихлоргидрина, экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина на первые, тридцатые и шестидесятые сутки под наркозом с применением хлороформа выводили из эксперимента по шесть крыс из каждой экспериментальной группы.

Для электронно-микроскопического исследования непосредственно после выведения крыс из эксперимента забирали фрагменты желудка, которые помещали в глютаральдегидный фиксатор по Тарновскому на 24 часа, затем в 1 % гидроксид осмия по Палладе на 1 час. После дегидратации образцов в этаноле нарастающей концентрации и в абсолютном ацетоне материал заливали смесью эпоксидных смол (эпон-аралдит). Полимеризацию осуществляли на протяжении 36 часов при температуре 60 °С. Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме УМТП-4 Сумского ПО «Электрон» (Украина), контрастировали в растворе уранилацетата и цитрате свинца по Рейнольдсу. Микроскопирование проводили с помощью электронного микроскопа ЭМ-125 того же производителя. С применением программы «Microvisible» фирмы Micros (Австрия) определяли площадь секреторных гранул в 100 мкм² цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов слизистой оболочки пилорического отдела желудка. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Excel. Для определения достоверности различий использовали критерий U Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На первые сутки после завершения ингаляций эпихлоргидрина площадь секреторных гранул в 100 мкм² цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов желудочных ямок слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс по отношению к соответствующему показателю у интактных крыс контрольной группы уменьшалась на 14,5 % ($p < 0,05$), а на тридцатые – возрастала на 12,5 % ($p < 0,05$). В течение шестидесятисуточного периода наблюдения в экспериментальной группе крыс, получавших эпихлоргидрин, площадь секреторных гранул в 100 мкм² цитоплазмы существенно менялась. С первых по тридцатые сутки она возрастала на 28,4 % ($p < 0,01$). С тридцатых по шестидесятые сутки изменения носили статистически недостоверный характер ($p > 0,05$). За временной промежуток с первых по шестидесятые сутки площадь секреторных гранул крыс данной экспериментальной группы увеличивалась на 18,4 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

Площадь секреторных гранул в 100 мкм² цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов однослойного эпителия желудочных ямок слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс (M±СКО, мкм²)

Сутки наблюдения	Количество крыс в группе	Контрольная группа	После ингаляций эпихлоргидрина	После введения экстракта эхинацеи пурпурной	После введения тиотриазолина	После введения эпихлоргидрина и экстракта эхинацеи пурпурной	После введения эпихлоргидрина и тиотриазолина
1	n=6	63,12±7,39	53,98±5,94*	65,73±7,95	64,54±4,85	55,78±4,60*	60,70±4,68#
30	n=6	61,62±7,14	69,32±4,69**	63,54±5,42	67,71±4,91*	66,87±7,75	63,43±6,74
60	n=6	62,29±6,71	63,91±7,06*	63,46±7,46	63,44±7,55	62,75±4,12*	62,07±5,68

Примечания: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями интактных крыс контрольной группы; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями крыс, которым проводили ингаляции эпихлоргидрина; ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей крыс одной экспериментальной группы в разные сроки наблюдения.

Длительное введение экстракта эхинацеи пурпурной не сопровождалось возникновением статистически значимых изменений площади секреторных гранул в 100 мкм² цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов желудочных ямок слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс в сравнении с таковыми у интактных крыс контрольной группы ни в одном из сроков наблюдения ($p > 0,05$). У крыс, получавших экстракт эхинацеи пурпурной, значения площади секреторных гранул в 100 мкм² цитоплазмы на первые, тридцатые и на шестидесятые сутки после завершения введения экстракта различались статистически недостоверно ($p > 0,05$) (табл. 1).

Площадь секреторных гранул цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов желудочных ямок слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс на тридцатые сутки после окончания инъекций тиотриазолина оказалась больше соответствующего показателя у интактных крыс контрольной группы на 9,9 % ($p < 0,05$). У крыс, которым вводили тиотриазолин, площадь секреторных гранул в период с первых по шестидесятые сутки наблюдения изменялась статистически недостоверно ($p > 0,05$) (табл. 1).

У крыс, получавших эпихлоргидрин и экстракт эхинацеи пурпурной, на первые сутки после окончания их введения площадь секреторных гранул цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов желудочных ямок слизистой оболочки пилорического отдела желудка уменьшалась на 11,6 % ($p < 0,05$) в сравнении с соответствующим показателем у интактных крыс контрольной группы. Различия между значениями рассматриваемого показателя у крыс, перенёвших воздействие эпихлоргидрина и экстракта эхинацеи пурпурной, и у крыс, на которых действовал эпихлоргидрин, во всех сроках исследования носили статистически недостоверный характер ($p > 0,05$). В экспериментальной группе крыс, которым вводили эпихлоргидрин и экстракт эхинацеи пурпурной, в течение шестидесятисуточного периода наблюдалась определённая динамика изменений площади гранул. С первых по шестидесятые сутки площадь увеличивалась на 12,5 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

После введения эпихлоргидрина и тиотриазолина площадь секреторных гранул цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов желудочных ямок слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс не имела статистически значимых отличий от площади секреторных гранул цитоплазмы эпителиоцитов интактных крыс контрольной

группы ($p > 0,05$). При сравнении величины данного показателя у крыс, получавших ингаляции эпихлоргидрина, и у крыс, на которых действовали эпихлоргидрин и тиотриазолин, было показано, что у последних площадь секреторных гранул на первые сутки исследования была больше на 12,5 % ($p < 0,05$). На протяжении периода с первых по шестидесятые сутки исследования в экспериментальной группе крыс, перенёвших воздействие эпихлоргидрина и тиотриазолина, не было отмечено статистически значимых изменений ($p > 0,05$) (табл. 1).

Выводы

Результаты нашего исследования согласуются с ранее опубликованными сведениями о том, что действие эпихлоргидрина вызывает изменения в желудке [3]. Полученные данные дают возможность сделать следующие выводы о характере влияния эпихлоргидрина, экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина на площадь секреторных гранул цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов желудочных ямок слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс:

1. Длительные ингаляции эпихлоргидрина сопровождаются изменениями площади секреторных гранул в 100 мкм² цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс, которые сохраняются после окончания ингаляций.
2. Применение экстракта эхинацеи пурпурной на фоне введения эпихлоргидрина предотвращает возникновение вызванного эпихлоргидрином увеличения площади секреторных гранул цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов на тридцатые сутки наблюдения.
3. Использование тиотриазолина во время введения эпихлоргидрина предупреждает появление индуцированных эпихлоргидрином эффектов уменьшения площади секреторных гранул цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов на первые сутки наблюдения и увеличения их площади на тридцатые сутки наблюдения.

Перспективы дальнейших исследований. Дальнейшее изучение закономерностей действия эпихлоргидрина на желудок позволит описать механизмы развития изменений состояния органа в условиях действия ксенобиотиков, что даст возможность экспериментально обосновать и разработать методы эффективной коррекции этих изменений.

Конфликт интересов: отсутствует.

Список литературы

1. Гастроинтестинальный барьер: структурные и молекулярные детерминанты в норме и при ульцерогенезе / Э.Ф. Баринов, П.Г. Кондратенко, О.Н. Сулаева и др. // Украинський журнал хірургії. – 2013. – №4. – С. 96–104.
2. Мешков Н.А. Эпидемиологический анализ динамики и структуры смертности населения города Томска от злокачественных новообразований / Н.А. Мешков // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93. – №1. – С. 25–30.
3. Структурні зміни слизової оболонки і підслизового прошарку шлунку щурів, що виникають під впливом епіхлоргідрину / С.М. Смірнов, М.Л. Кувеньова, А.С. Смірнов, О.М. Россомачіна // Український морфологічний альманах. – 2013. – Т. 11. – №4. – С. 74–76.
4. Traffic air pollution and risk of death from gastric cancer in Taiwan: petrol station density as an indicator of air pollutant exposure / H.F. Chiu, S.S. Tsai, P.S. Chen, et al. // J Toxicol Environ Health A. – 2011. – №74(18). – P. 1215–1224.
5. Studies of mucus in mouse stomach, small intestine, and colon. I. Gastrointestinal mucus layers have different properties depending on location as well as over the Peyer's patches / A. Ermund, A. Schütte, M.E. Johansson, et al. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2013. – №305(5). – G. 341–347.
6. Hoffmann W. Continual self-renewal of the gastric epithelium by cell differentiation: implications for carcinogenesis / W. Hoffmann // Pathologie. – 2014. – №35. – Suppl 2. – P. 202–206.
7. Hoffmann W. Stem cells, self-renewal and cancer of the gastric epithelium / W. Hoffmann // Curr Med Chem. – 2012. – №19(35). – С. 5975–5983.
8. Johansson M.E. The gastrointestinal mucus system in health and disease / M.E. Johansson, H. Sjövall, G.C. Hansson // Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology. – 2013. – №10(6). – P. 352–361.
9. Self-renewal of the human gastric epithelium: new insights from expression profiling using laser microdissection / I. Kouznetsova, T. Kalinski, F. Meyer, W. Hoffmann // Mol Biosyst. – 2011. – №7(4). – P. 1105–1112.
10. Song P. Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis / P. Song, L. Wu, W. Guan // Nutrients. – 2015. – №7(12). – P. 9872–9895.
1. Barinov, E. F., Kondratenko, P. G., Sulaeva, O. N., Zharikov, S. O., & Deliy, V. Yu. (2013). Gastrointestinal'nyj bar'er: strukturnye i molekulyarnye determinanty v norme i pri ul'cerogenezе [Gastrointestinal barrier – structural and molecular determinants under physiological conditions and in ulcerogenesis]. *Ukraininskii zhurnal khirurgii*, 4, 96–104. [in Ukrainian].
2. Meshkov, N. A. (2014) Epidemiologicheskij analiz dinamiki i struktury smertnosti naseleniya goroda Tomskа ot zlokachestvennykh novoobrazovanij [Epidemiological analysis of the dynamics and structure of population mortality rate from malignant neoplasms in the city of Tomsk]. *Gigiena i sanitariya*, 93(1), 25–30. [in Russian].
3. Smirnov, S. M., Kuvenyova, M. L., Smirnov, A. S., & Rossomachina, O. M. (2013). Strukturni zminy slyzovoi obolonky i pidslyzovoho prosharku shlunku shchuriv, shcho vynykaiut pid vplyvom epikhlorhidrynu [Structural changes of mucous membrane and submucous layer of rats' stomach, arising up under action of epichlorohydrin]. *Ukrainskyi morfologichnyi almanakh*, 11(4), 74–76. [in Ukrainian].
4. Chiu, H. F., Tsai, S. S., Chen, P. S., Liao, Y. H., Liou, S. H., Wu, T. N., & Yang, C. Y. (2011) Traffic air pollution and risk of death from gastric cancer in Taiwan: petrol station density as an indicator of air pollutant exposure. *J Toxicol Environ Health A.*, 74(18), 1215–1224. doi: 10.1080/15287394.2011.590100.
5. Ermund, A., Schütte, A., Johansson, M. E., Gustafsson, J. K., & Hansson, G. C. (2013) Studies of mucus in mouse stomach, small intestine, and colon. I. Gastrointestinal mucus layers have different properties depending on location as well as over the Peyer's patches. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 305(5), 341–347. doi: 10.1152/ajpgi.00046.2013.
6. Hoffmann, W. (2014) Continual self-renewal of the gastric epithelium by cell differentiation: implications for carcinogenesis. *Pathologie*, 35(2), 202–206. doi: 10.1007/s00292-014-1996-x.
7. Hoffmann, W. (2012). Stem cells, self-renewal and cancer of the gastric epithelium. *Curr Med Chem.*, 19(35), 5975–5983.
8. Johansson, M. E., Sjövall, H., & Hansson, G. C. (2013). The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*, 10(6), 352–361. doi: 10.1038/nrgastro.2013.35.
9. Kouznetsova, I., Kalinski, T., Meyer, F., & Hoffmann, W. (2011) Self-renewal of the human gastric epithelium: new insights from expression profiling using laser microdissection. *Mol Biosyst.*, 7(4), 1105–1112.
10. Song, P., Wu, L., & Guan, W. (2015) Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 7(12), 9872–9895. doi: 10.3390/nu7125505.

References

1. Barinov, E. F., Kondratenko, P. G., Sulaeva, O. N., Zharikov, S. O., & Deliy, V. Yu. (2013). Gastrointestinal'nyj bar'er: strukturnye i

Сведения об авторах:

Смирнов А. С., аспирант, ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина, E-mail: sns60@rambler.ru.

Смирнов С. Н., д-р биол. наук, д-р мед. наук, профессор, первый проректор по научно-педагогической работе, ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Мирзбасов М. А., аспирант, ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Відомості про авторів:

Смірнов А. С., аспірант, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна, E-mail: sns60@rambler.ru.

Смірнов С. Н., д-р біол. наук, д-р мед. наук, професор, перший проректор з науково-педагогічної роботи, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

Мірзбасов М. А., аспірант, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

Information about authors:

Smirnov A. S., Postgraduate student, State Establishment «Lugansk State Medical University», Rubizhne, Ukraine, E-mail: sns60rambler.ru.

Smirnov S. N., Doctor of Medical Sciences, State Establishment «Lugansk State Medical University», Rubizhne, Ukraine.

Mirzbasov M. A., Postgraduate student, State Establishment «Lugansk State Medical University», Rubizhne, Ukraine.

Поступила в редакцию 06.10.2016 г.



I. I. Aksyonova-Seliuk, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh, Ye. S. Pruglo

The study of the effect of 5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-R-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thiols on the duration of thiopental-sodium narcosis for laboratory rats

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words: 1,2,4-triazole, Organic Synthesis, Drug Interactions, Analeptics.

Aim of the work was to investigate the effect of 5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-R-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thiols on the duration of thiopental-sodium narcosis for laboratory rats and to identify the regularities of the dependence “chemical structure – biological effect”.

Materials and methods. The objects of research were 15 new compounds, derivatives of 4-amino-5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. These compounds are the crystal substances which are odorless, insoluble in water and soluble in organic solvents. The combined reception and interaction of the compounds with anesthetic agents for rats were considered. The time of the anesthetic thiopental sodium narcosis was marked by the time while the animal was in lateral position, since losing reversal's reflex. Aminazine and caffeine-sodium benzoate (10 mg/kg and 50 mg/kg) were used as a standard of comparison.

Results and discussion. In the study we have found that 5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-R-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thiols exhibit different effects – depriming action or analeptic action. For example, the presence of fluorine in the structure of compound contributes to some analeptic activity and vice versa the transition to disubstituted fluoride molecules causes small depriming action. However the presence of chlorine leads to the appearance of clear raising to a higher power actions regarding to sodium thiopental, that is more than standard of comparison – aminazine. It is interesting to observe the activity change of a series of nitro containing compounds.

Conclusions. The leader compound has been identified among the investigated compounds. It exceeds the standard of comparing (aminazine) by indexes. Some regularities “chemical structure – biological effect” have been established. These results can be used in the future for targeted search of substances with analeptic or depriming activity.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 93–96

Дослідження впливу 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-R-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів на тривалість тіопентал-натрієвого наркозу в лабораторних щурів

I. I. Аксьонова-Селюк, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Є. С. Пругло

Мета роботи – аналіз впливу нових синтезованих сполук – 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-R-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів на тривалість тіопентал-натрієвого наркозу та виявлення деяких закономірностей залежності «хімічна структура – біологічна дія».

Матеріали та методи. Об'єктами досліджень були 15 нових сполук – похідних 4-аміно-5-(4-(трет-бутил)феніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу. Ці сполуки являють собою кристалічні речовини, що не мають запаху, нерозчинні у воді та розчинні в органічних розчинниках. Розглянули комбінований прийом та взаємодію сполук, що досліджували, з наркозними речовинами на щурах. У дослідженнях аналізується явище потенціювання тіопентал-натрієвого (30 мг/кг) наркозу новими похідними 1,2,4-тріазолу. Досліди здійснені на білих щурах лінії Вістар різної статі вагою 100–200 г по 7 тварин у кожній групі. Про час дії тіопентал-натрієвого наркозу судили за часом, протягом якого тварина перебувала в боковому положенні, тобто з моменту втрати рефлексу перевертання. Як еталони порівняння використали аміназин і кофеїн-бензоат натрію.

Результати. Під час досліджень встановили, що 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-R-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолі проявляють різну дію – депримує або аналептичну. Наприклад, присутність фтору в молекулі сполуки призводить до деякої аналептичної активності та, навпаки, перехід до фтор-дизаміщених сполук викликає появу невеликої депримуєючої активності. Однак наявність хлору в молекулі сполуки призводить до появи вираженої потенціюєючої дії щодо тіопенталу натрію, що перевищує еталон порівняння аміназин. Також цікаво спостерігати за зміною активності в ряду сполук, що містять нітрогрупу: перехід від мета- до пара-положення нітрогрупи у сполуках призводить до зниження аналептичної дії та появи депримуєючого ефекту.

Висновки. Серед сполук, що досліджували, виявлена сполука-лідер, яка за показниками перевищує еталон порівняння аміназин. Встановлені деякі закономірності залежності тривалості тіопенталового наркозу лабораторних тварин від структури синтезованих сполук. Результати можуть бути надалі використані у дослідженнях для цілеспрямованого пошуку сполук з аналептичною або депримуєючою дією.

Ключові слова: 1,2,4-тріазолі, органічний синтез, взаємодія ліків, аналептики.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 93–96

Исследование влияния 5-(4-(трет-бутил)фенил)-4-R-амино-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов на длительность тиопентал-натриевого наркоза у лабораторных крыс

I. I. Аксьонова-Селюк, О. И. Панасенко, Е. Г. Книш, Е. С. Пругло

Цель работы – анализ влияния новых синтезированных соединений – 5-(4-(трет-бутил)фенил)-4-R-амино-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов на длительность тиопентал-натриевого наркоза и установление некоторых закономерностей зависимости «химическая структура – биологическое действие».

Материалы и методы. Объектами исследований были 15 новых соединений – производных 4-амино-5-(4-(трет-бутил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола. Эти соединения представляют собой кристаллические вещества без запаха, не растворимые в воде и растворимые в органических растворителях. Нами были рассмотрены комбинированный приём и взаимодействие исследуемых соединений с наркозными веществами у лабораторных крыс. В исследованиях анализируется явление потенцирования тиопентал-натриевого (30 мг/кг) наркоза новыми производными 1,2,4-триазола. Опыты проведены на белых крысах линии Вистар разного пола и весом 100–200 г по 7 животных в каждой группе. О времени действия тиопентал-натриевого наркоза судили по времени, в течение

которого животное находилось в боковом положении, то есть с момента потери рефлекса переворачивания. В качестве эталонов сравнения были использованы аминазин и кофеин-бензоат натрия.

Результаты. В ходе исследований было установлено, что 5-(4-(трет-бутил)фенил)-4-*R*-амино-4H-1,2,4-триазол-3-тиолы проявляют разное действие – депримирующее или аналептическое. Например, присутствие фтора в молекуле соединения приводит к некоторой аналептической активности, и, наоборот, переход ко фтор-дизамещённым соединениям вызывает появление небольшой депримирующей активности. Однако наличие хлора в молекуле соединения способствует появлению выраженного потенцирующего действия относительно тиопентала натрия, которое превышает эталон сравнения аминазин. Также интересно наблюдать за изменением активности в ряду соединений, содержащих нитрогруппу: переход от мета- к пара-положению нитрогруппы в соединениях приводит к снижению аналептического действия и появлению депримирующего эффекта.

Выводы. Среди исследуемых соединений выявлено соединение-лидер, которое по показателям превышает эталон сравнения аминазин. Установлены некоторые закономерности зависимости длительности тиопенталового наркоза лабораторных животных от структуры синтезированных соединений. Эти результаты могут быть использованы в дальнейших исследованиях для целенаправленного синтеза соединений с аналептическим или депримирующим действием.

Ключевые слова: 1,2,4-триазолы, органический синтез, взаимодействие лекарств, аналептики.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 93–96

Introduction

For many centuries, mental affections were considered as incurable; medicine explained them as a result of supernatural forces to the patient. There were cases when the doctors tried to overcome the unknown disease by using different herbal medicines. Biochemical era of mental disorders begins with the discovery of aminazine (2-chlorine-10-[3-(dimethylaminopropyl)]phenothiazine hydrochloride). At that time it was used for enhancing of narcosis and as a sedative, including the treating of schizophrenia. This discovery stimulated the science off and the first-generation antipsychotic drugs (haloperidol, tryftazyn, tioproperazin) appeared in 1958 [2]. However, after the antipsychotic effect, it was noticed that the taking of those medicines provokes such neurological disorders as a neuroleptic parkinsonism, akathisia, dystonic reactions and a depression, the sense of fear and anxiety, emotional indifference [3]. Therefore, the problem of searching of other antipsychotics with less severe side effects is still opened.

Nowadays, at the current stage of the pharmaceutical and biochemical science's development, the researchers are interested in the problem of dependence of pharmacological effect on the chemical structure of the new synthesized compounds. Analyzing the latest researches we have to underline that there's the great interest in organic synthesis to the class of 1,2,4-triazoles derivatives. Those 1,2,4-triazoles are well-known by the wide range of biological effects and the low toxic effect first of all [8–10]. Moreover, trazodone and alprazolam (belongs to the same class of compounds) are already used by psychiatrists. That's why the pharmacological screening of this class of compounds is reasonable.

The aim of the research is to analyze the effect of the new synthesized compounds, namely 5-(4-(tret-butyl)phenyl)-4-*R*-амино-4H-1,2,4-triazole-3-thiols on the duration of sodium thiopental narcosis and to identify the regularities of the “chemical structure – biological effect” dependence.

Methods of the research

The research took place at the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MEF FPE of Zaporizhzhia State Medical University (the head of the department – professor I. M. Bilay). The combined reception and interaction of the compounds with anesthetic agents for rats have been examined. The phenomenon of potentiation of thiopental sodium

(30 mg/kg) narcosis by new derivatives of 1,2,4-triazoles has been analyzed.

The objects of research are 15 new compounds, derivatives of 4-амино-5-(4-(tret-butyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols, which were synthesized at the Toxicological and Inorganic Chemistry's Department of Zaporizhzhia State Medical University (the head of the department – professor O. I. Panasenko).

The experiment was carried out on white Wistar rats, of different sexes with the weight 100–200 g (7 animals in every group). The aqueous suspension of 1,2,4-triazoles derivatives stabilized by twin-80 (in dose of 1/10 LD₅₀ in the rate of 1 ml suspension for 100 g. of the animal) were administered per os 1 hour before introduction of the sodium thiopental. The time of the anesthetic thiopental sodium narcosis was marked by time while the animal was in lateral position, since losing of reversal's reflex. Aminazine and caffeine-sodium benzoate (10 mg/kg and 50 mg/kg) were used as a standard of comparison [4–7].

Research results and Discussion

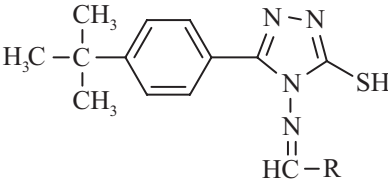
Synthesis of 5-(4-(tret-butyl)phenyl)-4-*R*-амино-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and confirmation of their structure was conducted before by well-known techniques [1]. Research results are presented in *Table 1*.

During the research we found that the presence of fluorine (compound **VI**) in the structure of compound contributes to some analeptic activity (-10.49 %). The transition from monosubstituted to disubstituted (compound **XV**) fluoride molecules causes small depriming action (24.37 %). Introduction of bromine atom (compound **VII**) causes the decreasing of depriming activity (6.09 %), the presence of chlorine (compound **XIV**) leads to the appearance of clear raising to a higher power actions regarding to sodium thiopental (223.69 %), which is more than standard of comparison – aminazine (214.21 %). That is also interesting to emphasize that the transition from meta to para-position of nitro group in compounds **III**, **IX** and **V** reduces the decreasing of analeptic action and leads to the appearance of the depriming effect with the indexes 8.59 %, 19.12 % and 24.53 %

Conclusions

1. The primary pharmacological screening of the 15 new synthesized compounds (derivatives of 4-амино-5-(4-(tret-butyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols) has been conducted.

Research results of the interaction of 5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-R-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thiols with sodium thiopental

№	Compound	R	The average duration of rat's sleeping, M±m	Correlation with the control group, Δ%
				
1	Control		84±9.970	0
2	Aminazine		225.29±23.159	165.49
3	Caffeine-sodium benzoate		43.29±6.074	-48.99
4	I	C ₆ H ₃ F ₂ -2,4	113.29±7.276	33.50
5	II	C ₁₀ H ₆ (OH)-2	111.14±10.615	30.98
6	III	C ₆ H ₄ (NO ₂)-2	92.14±8.626	8.59
7	Control		84.43±8.150	0
8	Aminazine		265.29±5.140	214.21
9	Caffeine-sodium benzoate		45.86±5.492	-45.69
10	IV	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,3	118.29±11.281	40.10
11	V	C ₆ H ₄ (NO ₂)-4	105.14±9.246	24.53
12	VI	C ₆ H ₄ F-4	75.57±8.017	-10.49
13	VII	C ₆ H ₄ Br-2	89.57±4.859	6.09
14	VIII	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,5	95.29±10.663	12.86
15	IX	C ₆ H ₄ (NO ₂)-3	100.57±7.060	19.12
16	X	C ₄ H ₂ O(NO ₂)-5	120.29±8.082	42.47
17	XI	C ₆ H ₃ Cl-2,F-6	93.86±9.816	11.17
18	XII	C ₆ H ₄ (OH)-2	94.57±14.648	12.01
19	XIII	-C ₆ H ₃ -(OC ₂ H ₅) ₂ -2,4	105.57±11.524	25.04
20	XIV	-C ₆ H ₄ Cl-4	273.29±13.914	223.69
21	XV	C ₆ H ₃ F ₂ -3,4	105.00±9.749	24.37

2. The leader compound (XIV) has been identified among the investigated compounds. It exceeds the standard of comparing (aminazine) by indexes.

3. Some regularities of the dependence of narcosis's duration on the structure of the synthesized compounds for laboratory

animals have been established. This results can be used in future for targeted search substances with analeptic or deprimo activity.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

References

- Aksyonova, I. I., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2015) Syntez ilidenpokhidnykh 4-amino-5-(4-tertbutylfenil)-4N-1,2,4-triazol-3-tiolu [Synthesis of ylidene derivatives of 4-amino-5-(4-tert-butylphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(18), 17–20. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45154>. [in Ukrainian].
- Aleksandrov, A. A. (2016) *Psikhodiagnostika i psikhokorrekcija [Psychognosis and psychocorrection]*. Saint Petersburg: Piter. [in Russian].
- Dokukina, T. V., Gilep, A. A., Golubeva, T. S., Makhrov, M. V., Haidukevich, I. V., Sheremet, E. A., et al. (2016) E'ffektivnost' farmakoterapii pacientov s shizofreniej, shizotipicheskimi i bredovymi rasstrojstvami v zavisimosti ot rezul'tatov farmakogeneticheskogo testirovaniya [Effectiveness of treatment schizophrenia, schizotypal and delusional disorders depends on the results of pharmacogenetic test] *Psikhicheskoe zdorov'e*, 2(117), 59–64. [in Russian].
- Gacura, V. V. (1974) *Metody pervichnogo farmakologicheskogo issledovaniya biologicheskii aktivnykh veschestv [Methods of primary pharmacological studies of biologically active substances]*. Moscow: Medicsina. [in Russian].
- Kaplaushenko, A. H., Panasenko, T. O., Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., Samura, B. A., & Shykova, V. V. (2008) Vyvchennia vplyvu 5-R1-4-R2-1,2,4-triazol-3-tioniv ta yikh S-pokhidnykh na tryvalist etaminalnatrievoho snu [Study of the effect of 5-R₁-4-R₂-1,2,4-triazoles-3-thiones and their S-derivatives on the duration of etaminal sodium sleep]. *Zaporozhye medical journal*, 6(51), 75–78. [in Ukrainian].

6. Makarenko, A. N., & Savosko, S. I. (2016) Vliyanie tiopentala natriya na sostoyanie e'nergeticheskogo obmena v golovnom mozge [Influence of thiopental sodium on energy metabolism in the brain]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 2(1), 56–59. [in Ukrainian].
7. Shcherbyna, R. O., Pruhlo, Ye. S., Knysh, Ye. H., & Panasenکو, O. I. (2013) Vzaiemodiia pokhidnykh 2-(4-H-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetaldehidu z tiopentalom natriiu in vivo [Interaction of derivatives of 2-(4-X-1,2,4-triazole-3-yltio)-acetaldehyde with sodium thiopental in vivo]. *Farmatsevychnyj chasopys*, 2, 12–16. doi: <http://dx.doi.org/10.11603/2312-0967.2013.2.2374>.
8. Boraei, A. T., El Ashry el, S. H., & Duerkop, A. (2016) Regioselectivity of the alkylation of S-substituted 1,2,4-triazoles with dihaloalkanes. *Chemistry Central Journal*, 10(22), 1–13. doi: 10.1186/s13065-016-0165-0.
9. Wu, H., Shen, J., Wu, R., Sun, X., Li, J., Han, W., & Wang, L. (2016) Biodegradation mechanism of 1H-1,2,4-triazole by a newly isolated strain *Shinella* sp. NJUST26. *Scientific Reports*, 29675, 1–10. doi:10.1038/srep29675.
10. Shaikh, M. H., Subhedar, D. D., Arkile, M., Khedkar, V. M., Jadhav, N., Sarkarb, D., et al. (2016) Synthesis and bioactivity of novel triazole incorporated benzothiazinone derivatives as antitubercular and antioxidant agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(2), 561–569. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.11.071.

Information about authors:

Aksyonova-Seliuk I. I., senior Assistant, the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MEF FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: bruttik2@gmail.com.

Panasenko O. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Knysh Ye. H., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pruglo Ye. S., Senior lecturer, the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Management and MFE FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Аксёнова-Селюк І. І., старший лаборант каф. клінічної фармації, фармакоterapiї та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: bruttik2@gmail.com.

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пругло Є. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакоterapiї та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Аксёнова-Селюк И. И., старший лаборант каф. клинической фармации, фармакоterapiи и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: bruttik2@gmail.com.

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пругло Е. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармации, фармакоterapiи и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Поступила в редакцию 03.10.2016 г.



I. A. Mazur^{1,2}, L. I. Kucherenko^{1,2}, O. S. Bidnenko¹, Ye. A. Portnaya^{1,2}

Selection of disintegrants for wet granulation method of “Angiolin” tablets

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine,

²SPA «Farmatron», Zaporizhzhia, Ukraine

Key words: Angiolin, Disintegrants, Tablets, Wet Granulation.

Every year there are about 9.4 million people who die from cardiovascular diseases. Among them, 51 % of people are dying from stroke, and 45 % – from coronary heart disease. Today disease of the cardiovascular system is the number 1 problem in the world and in Ukraine. Annually cardiovascular disease kills more than 500 thousands of Ukrainians; it is about 1370 people every day. According to the State Statistics Service, about half of the deaths in 2016 in Ukraine had been caused by cardiovascular diseases. In comparison with 2015, the death rates have not changed in Ukraine. This shows low culture of prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular disease among Ukrainians.

Aim of our work is the selection of disintegrants to produce tablets “Angiolin” by wet granulation method with an active compound content of 200 mg.

Materials and methods. 6 Disintegrants have been studied, most of which were presented in market only in recent years and were not used in the pharmaceutical tableting technology.

Results. The disintegrants were studied in the experiment: a₁ – potato starch, a₂ – croscarmellose sodium, a₃ – polyplasdone XL 10, a₄ – carboxymethyl starch sodium, a₅ – microcrystalline cellulose (MCC) burst, a₆ – Likotab P. The effect of disintegrants on the technological characteristics of “Angiolin” tablets has been studied and the possibility of their use by wet granulation method has been confirmed.

Conclusion. The selected disintegrant, namely sodium croscarmellose has showed better results and will be used for “Angiolin” tableting by wet granulation method in the future.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 97–100

Підбір розпушувачів при створенні таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції

I. A. Mazur, L. I. Kucherenko, O. S. Bidnenko, O. O. Portnaya

Щорічно від ССЗ помирає понад 500 тисяч українців, тобто в середньому кожен день гинуть 1370 чоловік. За даними Державної служби статистики, у 2016 році в Україні майже половину смертей зумовлено серцево-судинними захворюваннями. Порівнюючи з 2015 роком, показники смертності в Україні практично не змінилися. Це свідчить про низьку культуру профілактики, діагностики та лікування серцево-судинних захворювань серед українців.

У структурі загальної смертності українців за останні три роки захворювання серцево-судинної системи становлять 66 %, тоді як у більшості європейських країн цей показник не перевищує 50 %.

Україна входить до міжнародної спільноти країн, що поставили перед собою мету до 2025 року скоротити смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) на чверть.

Ішемічна хвороба серця – серед найнебезпечніших захворювань, на частку якого припадає один із найвищих відсотків смертності від захворювань системи кровообігу. Завдяки комбінації структурних фрагментів молекул співробітництва НВО «Фарматрон» спільно зі співробітниками Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора І. А. Мазура створили новий препарат катіонно-аніонної дії «Ангіолін».

Мета роботи – підбір розпушувачів з метою отримання таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції з вмістом діючої речовини 200 мг. У досліджах використали новітнє обладнання для визначення однорідності маси таблеток, стираності, міцності, часу розпадання та отримання таблеток.

Матеріали та методи. Досліджували 6 розпушувачів, більшість із них з'явилися на ринку допоміжних речовин останніми роками і не мають прикладів використання у фармацевтичній технології при створенні таблетованих препаратів.

Результати. Під час експерименту вивчили такі розпушувачі: a₁ – крохмаль картопляний, a₂ – натрію кроскармелоза, a₃ – поліпласдон XL 10, a₄ – натрію карбоксиметилкрохмаль, a₅ – мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) бурст, a₆ – лікотаб Р. Досліджений вплив розпушувачів на технологічні характеристики таблеток «Ангіолін».

Висновки. Відібраний розпушувач, а саме – натрію кроскармелоза, котрий показав найкращі результати та надалі використовуватиметься для отримання таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції

Ключові слова: Ангіолін, розпушувачі, таблетки, волога грануляція.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 97–100

Подбор разрыхлителей при создании таблеток «Ангиолин» методом влажной грануляции

I. A. Mazur, L. I. Kucherenko, A. S. Bidnenko, E. A. Portnaya

Ежегодно от ССЗ умирают более 500 тысяч украинцев, то есть в среднем каждый день погибает 1370 человек. По данным Государственной службы статистики, в 2016 году в Украине около половины смертей обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями. В сравнении с 2015 годом показатели смертности в Украине практически не изменились. Это говорит о низкой культуре профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний среди украинцев.

В структуре общей смертности украинцев за последние 3 года заболевания сердечно-сосудистой системы составляют 66 %, в то время как в большинстве европейских стран этот показатель не превышает 50 %.

Украина входит в международное сообщество стран, которые поставили перед собой цель к 2025 году сократить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на четверть.

Ишемическая болезнь сердца – в числе самых опасных заболеваний, на долю которого приходится один из наивысших процентов смертности от заболеваний системы кровообращения. Благодаря комбинации структурных фрагментов молекул сотрудники НПО «Фарматрон» совместно с научными работниками Запорожского государственного медицинского университета под руководством профессора И. А. Мазура создали новый препарат катионно-анионного действия «Ангиолин».

Цель работы – подбор разрыхлителей с целью получения таблеток «Ангиолина» методом влажной грануляции с содержанием действующего вещества 200 мг. В опытах были использованы новейшее и современное оборудование для определения однородности массы таблеток, стираемости, прочности, времени распада и получения таблеток.

Материалы и методы. Исследовали 6 разрыхлителей, большинство из которых появились на рынке вспомогательных веществ в последние годы и не имеют примеров использования в фармацевтической технологии при создании таблетированных препаратов.

Результаты. При проведении эксперимента изучены следующие разрыхлители: a_1 – крахмал картофельный, a_2 – натрия кроскармеллоза, a_3 – полипласдон XL 10, a_4 – натрия карбоксиметилкрахмал, a_5 – микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) бурст, a_6 – ликотаб P. Исследовано влияние разрыхлителей на технологические характеристики таблеток «Ангиолин».

Выводы. Отобран разрыхлитель, а именно – натрия кроскармеллоза, который показал лучшие результаты и в дальнейшем будет использован в получении таблеток «Ангиолин» методом влажной грануляции.

Ключевые слова: Ангиолин, разрыхлители, таблетки, влажная грануляция.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 97–100

Every year there are about 9.4 million people who die from cardiovascular diseases. Among them, 51 % of people are dying from stroke, and 45 % – from coronary heart disease. Today the disease of the cardiovascular system is number 1 problem in the world, and in Ukraine. Annually cardiovascular disease kills more than 500 thousands of Ukrainians; it is about 1370 people every day [7]. According to the State Statistics Service, about half of the deaths in 2016 in Ukraine had been caused by cardiovascular diseases. In comparison with 2015, the death rates have not changed in Ukraine. This shows low culture of prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular disease among Ukrainians [7].

For the last 3 years the cardiovascular diseases make up 66 % in general structure of mortality among Ukrainians while in most European countries, this figure does not exceed 50 % [9].

Ukraine is among the countries of the international community, which set a goal to reduce mortality from cardiovascular diseases (CVD) in the quarter in 2025.

In our previous studies, we have selected the best excipients for “Angiolin” tableting by wet granulation method. “Angiolin”

met all the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine in pharmaco-technological indices [5,6]. But due to the fact that some pharmaco-technological indices of selected tablet series were at threshold limit, we proposed to introduce disintegrant into these series [1].

Therefore, **aim of our study** is the selection of disintegrants in “Angiolin” tableting by wet granulation method.

Materials and methods

We use the newest and modern equipment to determine the uniformity of the tablet mass, friability, hardness, disintegration time and the production of tablets.

The 6 disintegrants have been studied, most of which were presented in market in recent years and were not used in the pharmaceutical technology in tableting [2,3,10].

Results and discussion

Ingredients per tablet: 0.2 of Angiolin, 0.0256 of powdered sugar, 0.0128 of MCC burst, 0.0128 of disintegrant, 0.0528 of MCC 101, the 15 % concentration of MCC, 0.0032 of calcium stearate, 0.0128 of MCC 200.

Table 1

Single-balanced plan and the study results of powder masses and tablets (S)-2,6-diaminohexane acid 3-methyl-1,2,4- triazolyl-5- thioacetate

N	Disintegrant	y_1	y_1'	y_1''	y_2	y_2'	y_2''	y_3	y_3'	y_3''	y_4	y_4'	y_4''	y_5	y_5'	y_5''	y_6	y_6'	y_6''
1	Starch potato	5	5	5	5	5	5	2.20	2.46	2.01	42.5	40.1	43.5	0.38	0.36	0.35	13.3	13.5	14.5
2	Croscarmellose sodium	4	5	5	5	5	5	4.04	3.64	3.87	27.0	25.0	28.0	0.72	0.77	0.78	6.5	6.0	5.5
3	Polyplasdone XL 10	4	5	5	4	5	5	2.72	2.60	2.98	34.0	37.0	35.0	0.26	0.27	0.29	18.6	17.1	16.5
4	Carboxymethyl starch sodium	4	5	5	4	5	4	2.73	2.45	2.97	65.6	62.6	60.7	0.35	0.34	0.38	15.0	14.1	15.5
5	MCC burst	4	5	4	4	4	5	2.61	2.96	2.44	121.7	125.7	128.6	0.19	0.15	0.14	10.4	9.5	10.5
6	Likotab P	4	5	5	5	5	5	3.45	3.76	3.21	130.8	131.8	133.0	0.16	0.14	0.19	12.0	12.5	13.4

Notes: y_1, y_1', y_1'' – process of pressing tablets in first, second and third series of experiments, respectively, points; y_2, y_2', y_2'' – tablets appearance in first, second and third series of experiments, respectively, points; y_3, y_3', y_3'' – uniformity of tablets mass in first, second and third series of experiments respectively, %; y_4, y_4', y_4'' – hardness of tablets in first, second and third series of experiments respectively, H; y_5, y_5', y_5'' – friability of tablets in first, second and third series of experiments respectively, %; y_6, y_6', y_6'' – disintegration of tablets in first, second and third series of experiments respectively, min.



The 6 disintegrants have been studied in the experiment: a¹ – potato starch, a² – croscarmellose sodium, a³ – polyplasdone XL 10, a⁴ – carboxymethyl starch sodium, a⁵ – microcrystalline cellulose (MCC) burst, a⁶ – likotab P.

The experimental design matrix for one-way balanced plan scheme and the study results of powder and tablets mass are shown in Table 1. The analysis of variance was conducted according to the experimental studies results (Table 1) [4].

On the basis of the analysis of variance we came to the conclusion about the effect of the studied disintegrants on pharmaco-technological properties of the powder mass and “Angiolin” tablets [8].

The figure shows the effect of disintegrants on the uniformity of “Angiolin” tablet mass.

The best indexes were observed using potato starch, which takes precedence over MCC burst, carboxymethyl sodium, polyplasdone XL 10, likotab P, croscarmellose sodium. It should be noted that the uniformity of obtained tablets mass met the pharmacopoeia standards for all species of studied disintegrants (Fig. 1).

Next, we considered the effect of disintegrants the on the tablet hardness.

The analysis of figure showed that the effectiveness of disintegrants can be illustrated by the following several advantages: likotab P, MCC burst, sodium carboxymethyl, potato starch, polyplasdone XL 10, croscarmellose sodium. The likotab P is the leader among the substances of the studied group (Fig. 2).

The study of the effect of disintegrants on tablet friability was conducted.

The analysis of figure showed that studied excipients can be placed according to the effect on tablet friability in the following sequence: MCC burst> likotab P> polyplasdone XL 10>sodium carboxymethyl>potato starch>croscarmellose sodium. MCC burst showed the best results, while sodium croscarmellose showed the highest percentage of tablet friability (Fig. 3).

Next, we considered the effect of disintegrants the on the disintegration.

«Angiolin» tablets, which contain croscarmellose sodium, were fastest disintegrated. The mentioned disintegrant has a significant advantage over others such as likotab P, MCC burst, sodium carboxymethyl, starch potato, polyplasdone XL 10 (Fig. 4).

Findings:

1. The effect of disintegrants on the technological characteristics of “Angiolin” tablets was studied and the possibility of their production by wet granulation was confirmed.

2. The selected disintegrant, namely sodium croscarmellose showed better results and will be used for “Angiolin” tableting by wet granulation method in the future.

Challenges for further study: in future we will select and develop quantitative formula of the “Angiolin” tablets.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

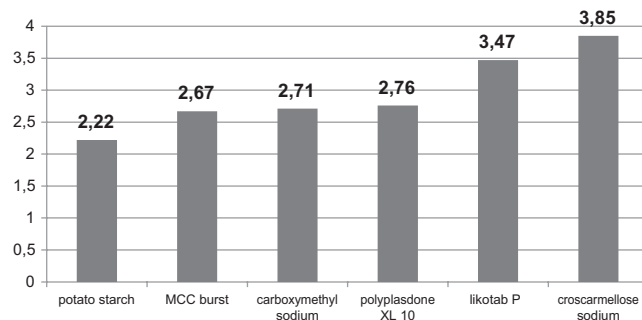


Fig. 1. The effect of disintegrants on the uniformity of “Angiolin” tablet mass.

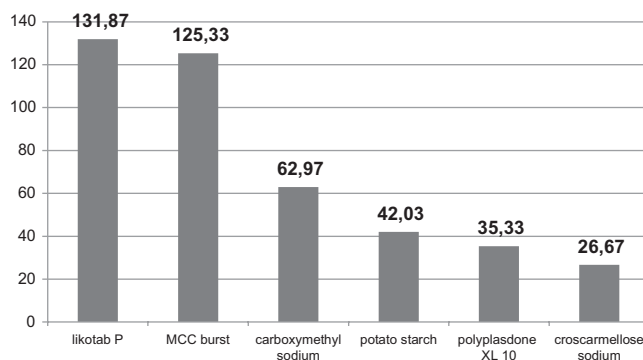


Fig. 2. The effect of disintegrants on the “Angiolin” tablet hardness.

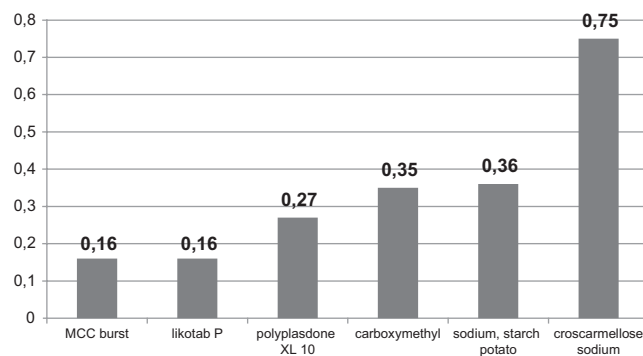


Fig. 3. The effect of disintegrants on the “Angiolin” tablet friability.

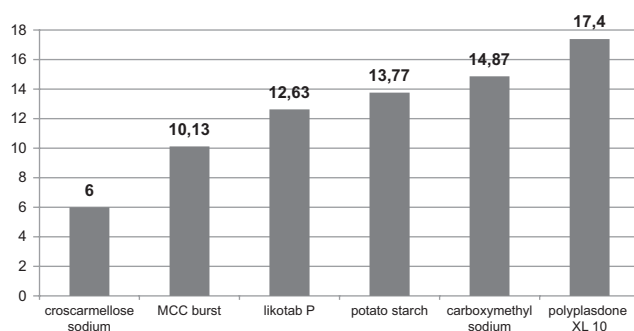


Fig. 4. The effect of disintegrants on the “Angiolin” tablet disintegration.

References

1. Bidnenko, O. S., Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., & Moriak, Z. B. (2016) Vybir ratsionalnykh dopomizhnykh rechovyh dla stvorenia tabletok «Anhiolin» metodom volohoi hranuliatsii [Choice of rational excipients for making tablets «Angiolina» by wet granulation]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 2(38), 16–21. [in Ukrainian].

2. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2016). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv. [in Ukrainian].



3. Kovalenko, V. N. (Ed) (2012) *Kompendium. Lekarstvennye preparaty 2012 [Compendium. Drugs 2012]*. Kharkiv. [in Ukrainian].
4. Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I. (2008) Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [Mathematical planning experiment in scientific research in pharmacy]. Ternopil: Ukrmedknyha. [in Ukrainian].
5. Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., & Voloshin, N. A. (2007) *Metabolitotropnye preparaty [Metabolitotropnye drugs]*. Zaporozhzhе. [in Ukrainian].
6. Mazur, I. A., Belenichev, I. F., Kucherenko, L. I., Bukhtiyarova, N. V., Georgievskij, G. V., Pavlyuk, I. V., & Steblyuk, V. S. (2012) Podkhody k razrobotke i sozdaniyu metabolitotropnyh preparatov – proizvodnykh 1,2,4-triazola [Approaches for development and the creation metabolitotropnyh drugs – 1,2,4-triazole]. *Farmakom*, 3, 78–82. [in Ukrainian].
7. Kornatskyi, V. M., Dorohoi, A. P., & Manoilenko, T. S. (2012) Sertsevo-sudynna zakhvoriuvanist v Ukraini ta rekomendatsii shchodo pokrashchannia zdorovia v suchasnykh umovakh [Cardiovascular morbidity in Ukraine and recommendations to improve health in modern conditions]. *Analitychno-statystychnyi posibnyk*. Kyiv. [in Ukrainian].
8. Kucherenko, L. I., Khromilova, O. V., Moriak, Z. B., Tkachenko, H. I., & Vaschenko, O. V. (2014) Stage control of tablets manufacturing. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 31–34. [in Ukrainian].
9. Andersson, B., Strömblad, S. O., Lomsky, M., & Waagstein, F. (1999). Heart rate dependency of cardiac performance in heart failure patients treated with metoprolol. *Eur. Heart. J*, 20, 575–580.
10. (2007) European Pharmacopoeia. Council of Europe. Strasbourg.

Information about authors:

Mazur I. A., Dr.hab., Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bidnenko O. S., Teaching Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: bidnenko2012@gmail.com.

Portnaya Ye. A., Ph.D., Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів

Мазур І. А., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Бідненко О. С., асистент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна,

E-mail: bidnenko2012@gmail.com.

Портна О. О., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Мазур И. А., д-р фарм. наук, профессор каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бидненко А. С., ассистент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: bidnenko2012@gmail.com.

Портная Е. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Поступила в редакцию 03.10.2016 г.

D. M. Danilchenko, V. V. Parchenko

Acute toxicity of 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words: Acute Toxicity, 1,2,4-triazoles, Activity, LD₅₀.

Aim of our work was the further exploration of the new 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives' acute toxicity, setting some patterns of alkyl substituents influence by the Sulfur atom on the acute toxicity.

Research materials and methods. In this study we used first time synthesized 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. Acute toxicity was conducted on white rats weighing 160–250 g, which were injected once intraperitoneally with the investigated substances. The rats were received from the nursery of the Pharmacology and Toxicology Institute of Ukraine Medical Sciences Academy. The animals were kept on a standard diet with natural light mode “day-night”.

Results and their discussion. After the acute toxicity studies in a group of 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole 3-alkyl derivatives it was found that among all studied structures the most toxic was **2e**, LD₅₀ of which was 263 mg/kg, and the least toxic compound was **2a**, LD₅₀ of which was 1570 mg/kg, that belongs to the V toxicity class. After comparing the acute toxicity of well-known antimycotic agent fluconazole with the studied compounds it can be argued that most compounds are less toxic than the comparison drug fluconazole with the index of LD₅₀ >320 mg/kg.

It was found that the transition in a group from butyl to decyl, octyl, ventyl, propyl, nonyl and heptyl substituents in the molecule of 3-alkylthio 5-(furan-2-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole is accompanied by the toxicity increasing. Speaking about the 5-(2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole 3-alkylthio derivatives we can find that this dependence is observed in a number from propyl, pentyl, nonil, butyl, heksyl, octyl and heptyl hydrocarbon chains.

Conclusions. The investigated 3-alkylthio 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole derivatives belong to the IV-V toxicity class. The toxicity of 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole alkyl derivatives varies depending on the hydrocarbon substituents, so the presence of 3-heptylthiol substituent in the C₃ atom at 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole leads to the toxicity increase. Introduction of 3-butylthiol to the molecule of 5-(furan-2-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole, and the 3-propylthiol substituents in the 5-(2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole results the formation of lowest acute toxicity.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 101–104

Гостра токсичність алкілпохідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Д. М. Данільченко, В. В. Парченко

Мета роботи – детально дослідити гостру токсичність нових алкілпохідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів, встановити деякі закономірності впливу алкільних замісників по атому Сульфуру на показники гострої токсичності відповідних сполук.

Матеріали та методи. У дослідженнях використані вперше синтезовані похідні 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону. Оцінювання гострої токсичності здійснено на білих щурах масою 160–250 г, яким одноразово внутрішньочеревинно вводили досліджувані речовини. Щурів отримали з розплідника Інституту фармакології та токсикології АМН України. Тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування, при природному світловому режимі «день – ніч».

Результати. Після завершення експериментальних досліджень гострої токсичності в ряду 3-алкілтіопохідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу встановили, що найтоксичнішою сполукою серед досліджуваних виявилась сполука **2e**, LD₅₀ якої становила 263 мг/кг, а найменш токсичною – сполука **2a**, LD₅₀ котрої становить 1570 мг/кг, що належить до V класу токсичності сполук. Порівнюючи гостру токсичність відомого антимікотичного засобу флуконазолу з досліджуваними сполуками, можна стверджувати: більшість сполук, що досліджували, менш токсичні, ніж препарат порівняння флуконазол із показником LD₅₀ >320 мг/кг.

Встановили, що при переході в ряду від бутильного до децильного, октильного, вентильного, пропільного, нонільного та гептильного замісників у молекули 3-алкілтіо 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу зростає токсичність. Що ж стосується молекули 3-алкілтіопохідних 5-(2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу, то ця залежність спостерігається в ряду від пропільного, пентильного, нонільного, бутильного, гексильного, октильного та гептильного вуглеводневих ланцюгів.

Висновки. Досліджувані похідні 3-алкілтіо 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу належать до сполук із IV–V класом токсичності. Токсичність 3-алкілтіопохідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу варіюється залежно від вуглеводневих замісників. Так, наявність 3-гептилтіольного замісника за C₃ атомом 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу призводить до зростання їхньої токсичності. Введення до молекули 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу 3-бутилтіольного, а до 5-(2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу 3-пропілтіольного замісників призводить до формування найнижчих показників гострої токсичності.

Ключові слова: гостра токсичність, 1,2,4-тріазолі, активність, LD₅₀.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 101–104

Острая токсичность алкилпроизводных 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов

Д. М. Данільченко, В. В. Парченко

Цель работы – детально исследовать острую токсичность новых алкилпроизводных 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов, установить некоторые закономерности влияния алкильных заместителей по атому Сульфура на показатели острой токсичности соответствующих соединений.

Материалы и методы. В исследованиях использованы впервые синтезированные производные 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов. Оценка острой токсичности была проведена на белых крысах массой 160–250 г, которым

однократно внутрибрюшинно вводили исследуемые вещества. Крысы были получены из питомника Института фармакологии и токсикологии АМН Украины. Животные содержались на стандартном рационе питания, при естественном световом режиме «день – ночь».

Результаты. После завершения экспериментальных исследований острой токсичности в ряду 3-алкилтиопроизводных 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола было установлено, что самым токсичным соединением среди исследуемых оказалась соединение **2e**, LD₅₀ которого составила 263 мг/кг, а наименее токсичным было соединение **2a**, LD₅₀ которого составила 1570 мг/кг, что относится к V классу токсичности. Сравнивая острую токсичность известного антимикотического средства флуконазола с исследуемыми соединениями, можно утверждать, что большинство исследуемых соединений менее токсичны, нежели препарат сравнения флуконазол с показателем LD₅₀ >320 мг/кг.

Мы установили, что при переходе в ряду от бутильного к децильному, октильному, вентильному, пропильному, нонильному и гептильному заместителям в молекуле 3-алкилтио 5-(фуран-2-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола растёт токсичность. Что же касается молекулы 3-алкилтиопроизводных 5-(2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола, то эта же зависимость наблюдается в ряду от пропильной, пентильной, нонильной, бутильной, гексильной, октильной и гептильной углеводородных цепей.

Выводы. Исследуемые производные 3-алкилтио 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола принадлежат к соединениям IV–V класса токсичности. Токсичность 3-алкилтиопроизводных 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола варьируется в зависимости от углеводородных заместителей. Так было выявлено, что при наличии 3-гептилтиольного заместителя по C₃ атому 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола приводит к росту токсичности. Введение в молекулу 5-(фуран-2-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола 3-бутилтиольного, а в молекуле 5-(2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола включение 3-пропилтиольного заместителя приводит к наименьшим показателям острой токсичности.

Ключевые слова: острая токсичность, 1,2,4-триазолы, активность, *re*LD₅₀.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 101–104

Introduction. A significant contribution to the development of modern chemistry of heterocyclic compounds have scientific achievements of domestic scientists, who are engaged in the research of 1,2,4-triazole system for many years. The 1,2,4-triazole core is the study object of a wide scientists circle due to a number of unique properties. Modeling the 1,2,4-triazole heterocycle by attaching different functional substituents results the formation of promising compounds, new “libraries” for further chemical reactions, the study of biological properties, different patterns installation. Scientific publications demonstrate the relevance and perspective of 1,2,4-triazole derivatives study which contain the remains of furan heterocyclic system and amino groups as typical substituents. The authors convincingly demonstrated that an active “symbiosis” of 1,2,4-triazole, furan and amino groups in one molecule has positive effect on the new compounds’ properties.

The vast experience of domestic scientists is an evidence of absolute necessity and obvious perspective for further research of these derivatives. The bright example of a typical functional substituents successful combination in one molecule is a new domestic drug “Tryfuzol”, which is now widely used in veterinary practice. Previously was noted [1] that further testing of new 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives is important to have theoretical and practical significance.

The purpose of our work was the further exploration of the new 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives’ acute toxicity, setting some patterns of alkyl substituents influence by the Sulfur atom on acute toxicity.

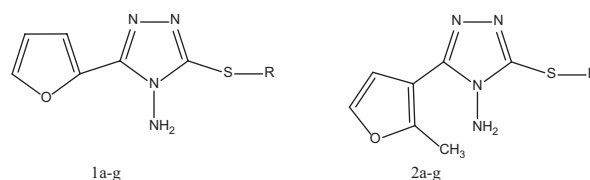
Research materials and methods

In this study we used first time synthesized 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole-3-thione derivatives (Table 1).

Acute toxicity assessment was conducted on white rats weighing 160–250 g, which were injected once intraperitoneally with the investigated substances. The rats were received from the nursery of the Pharmacology and Toxicology Institute of Ukraine Medical Sciences Academy. The animals were kept on a standard diet with natural light mode “day – night” [2,3].

Table 1

5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole-3-thione derivatives



№	Compound	R	LD ₅₀ ±S _{LD50*} mg/kg
1	1a	C ₃ H ₇	834±81
2	2a	C ₃ H ₇	1570±270
3	1b	C ₄ H ₉	1131±89
4	2b	C ₄ H ₉	450±35
5	1c	C ₅ H ₁₁	842±142
6	2c	C ₅ H ₁₁	1245±197
7	2d	C ₆ H ₁₃	357±43
8	1d	C ₇ H ₁₅	514±292
9	2e	C ₇ H ₁₅	263±26
10	1e	C ₈ H ₁₇	898±71
11	2f	C ₈ H ₁₇	314±55
12	1f	C ₉ H ₁₉	726±231
13	2g	C ₉ H ₁₉	525±51
14	1g	C ₁₀ H ₂₁	900±108

The study was conducted on the basis of “Pharmacological agents preclinical safety evaluation rules (GLP)” [4,6].

In the acute toxicity study each investigated compound was taken in the four doses range, each dose was tested in 2 animals [5]. Follow-up term was 14 days, during which we studied the nature and duration of intoxication symptoms, death dates and the number of dead animals from each dose [6].

Results and their discussion

After the acute toxicity studies in a group of 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole 3-alkyl derivatives it was found that among the all studied structures the most toxic was **2e**, LD₅₀ of which was 263 mg/kg, and the least toxic

“Structure – acute toxicity” dependence

№	Substituent by C ₃ Carbon atom of 1,2,4-triazole	Substituent by C ₃ Carbon atom of 1,2,4-triazole	Activity	Substituent by C ₃ Carbon atom of 1,2,4-triazole	Substituent by C ₃ Carbon atom of 1,2,4-triazole
	R	R		R	R
1		C ₇ H ₁₅		C ₇ H ₁₅	
2		C ₉ H ₁₉		C ₉ H ₁₉	
3		C ₃ H ₇		C ₆ H ₁₃	
4		C ₅ H ₁₁		C ₄ H ₉	
5		C ₈ H ₁₅		C ₉ H ₁₉	
6		C ₁₀ H ₂₁		C ₅ H ₁₁	
7		C ₄ H ₉		C ₃ H ₇	

compound was **2a**, LD₅₀ of which was 1570 mg/kg, that belongs to the V toxicity class [3].

For a more in-depth acute toxicity analysis we compared the LD₅₀ test substances with the acute toxicity of well-known drugs. It is known that LD₅₀ of anticancer drug Anastrozole is >50 mg/kg [7], which exceeds the compound **2e** by the toxicity in 5 times, dapiprazole's LD₅₀ is in the range 1189–2100 mg/kg [7], which is comparable to the toxicity of the compounds **1b**, **2a**, **2c**.

After comparing the acute toxicity of well-known antimycotic agent fluconazole with the studied compounds it can be argued that most of compounds are less toxic than the comparison drug fluconazole with the index of LD₅₀ >320 mg/kg.

Having analyzed the chemical structure of these 1,2,4-triazole derivatives, some dose–acute toxicity patterns were found (Table 2).

So the transition from the furan-2-yl substituent in the C₅ Carbon atom to the 2-methylfuran-3-yl substituent in alkyl thio derivatives with the propyl (**1a**, **2a**) and pentyl (**1c**, **2c**) substituents results the toxicity decrease.

In the transition from furan-2-yl substituent at the C₅ Carbon atom to the 2-methylfuran-3-yl substituent in alkyl thio derivatives with the butyl (**1b**, **2b**), heptyl (**1d**, **2e**), octyl (**1e**, **2f**) and nonyl (**1f**, **2g**) substituents shows the growth of acute toxicity.

It was found that the transition in a group from butyl to decyl,

octyl, ventyl, propyl, nonyl and heptyl substituents in the molecule of 3-alkylthio 5-(furan-2-yl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole is accompanied by the toxicity increasing.

Speaking about the 5-(2-methylfuran-3-yl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole 3-alkylthio derivatives we can find that this dependence is observed in a number from propyl, pentyl, nonyl, butyl, heptyl, octyl and heptyl hydrocarbon chains.

Conclusions

1. The investigated 3-alkylthio 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole derivatives belong to the IV–V toxicity class and their LD₅₀ ranges from 263 mg/kg to 1570 mg/kg.

2. The toxicity of 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole alkyl derivatives varies depending on the hydrocarbon substituents, so the presence of 3-heptylthiol substituent in the C₃ atom at 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole leads to the toxicity increase.

3. Introduction of 3-butylthiol to the molecule of 5-(furan-2-yl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole, and the 3-propylthiol substituents in the 5-(2-methylfuran-3-yl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole results the formation of lowest acute toxicity (1131 mg/kg and 1570 mg/kg, respectively).

Conflicts of Interest: authors have no interest conflicts to declare.

References

- Danilchenko, D. M., Parchenko, V. V., Panasenکو, O. I., & Knysh, Ye. H. (2016). Fizyko-khimichni vlastyosti deiakykh alkilpokhidnykh 4-amino-5-(furan-2-il, 2-metylfuran-3-il)-1,2,4-triazol-3-tioliv [Physical and chemical properties of some 4-amino-5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(20), 12–17. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2016.1.61476.
- Sidorov, K. K. (1973). O klassifikacii toksichnosti yadov pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya [About the poison toxicity classification in parenteral administration methods]. *Toksikologiya novykh promyshlennykh veshchestv*, 13, 45–71. [in Russian].
- Stefanov, O. V. (Ed) (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii [Drugs preclinical studies: methodical recommendations]*. Kyiv: Avicena. [in Ukrainian].
- Burov, Yu. V., Berezovskaya, I. V., Zolotareva, T. I., & Kinzirs'kij, A. S. (1992). Pravila doklinicheskoy ocenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv (GLP) [Preclinical safety evaluation of pharmacological remedy]. *Rukovodyashij normativnyj dokument*. Moscow. [in Russian].
- Prozorovskiy, V. B. (2007). Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov farmakologicheskikh issledovaniy [Statistic processing of data of pharmacological investigations] *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*, 7(3, 4), 2090–2120. [in Russian].
- Pruglo, Ye. S., Salionov, V. O., Panasenکو, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015). Doslidzhennia hostroi toksichnosti natrij 2-(4-metyl-5-(tiofen-2-il)-4-N-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatu, shcho proiavljaie aktoprotektornu diiu [The research of an acute toxicity of sodium 2-(4-methyl-5-(2-tiofen-2-il)-4-h-1,2,4-triazol-3-iltio)acetate, that shows the actoprotective effect]. *Odeskyi medychnyj zhurnal*, 1(147), 17–21. [in Ukrainian].
- Pruglo, Ye. S., Panasenکو, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015). Hostra toksychnist pokhidnykh 5-tiozamishchenykh 3-(5-bromfuran-2-il)-4-etyl-(4N)-1,2,4-triazolu [The acute toxicity of 5-thio-substituted 3-(5-bromofuran-2-yl)-4-ethyl-(4H)-1,2,4-triazole derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(18), 88–93. doi: http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45112. [in Ukrainian].



Information about the authors:

Danilchenko D. M., Aspirant, The Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: danilchenko-dmitriy@mail.ru.

Parchenko V. V., Dr.hab., Associate Professor of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Данільченко Д. М., очний аспірант каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: danilchenko-dmitriy@mail.ru.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Данильченко Д. М., очный аспирант каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: danilchenko-dmitriy@mail.ru.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, профессор каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Поступила в редакцию 07.10.2016 г.