ISSN 2518-167X

WEB OF SCHOLAR

Multidisciplinary Scientific Journal

World Science

RS Global

ISSN 2518-167X

MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC EDITION

INTERNATIONAL ACADEMY JOURNAL

Web of Scholar

2(20), Vol.2, February 2018

Copies may be made only from legally acquired originals.
A single copy of one article per issue may be downloaded for personal use
(non-commercial research or private study). Downloading or printing multiple copies is not permitted.
Electronic Storage or Usage Permission of the Publisher is required to store or use electronically any material contained in this work, including any chapter or part of a chapter. Permission of the Publisher is required for all other derivative works, including compilations and translations. Except as outlined above, no part of this work may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without prior written permission of the Publisher.

Publisher –
RS Global Sp. z O.O.,

Scientific Educational Center
Warsaw, Poland

Numer KRS: 0000672864
REGON: 367026200
NIP: 5213776394

Publisher Office's address:
Dolna 17,
Warsaw, Poland,
00-773

Website: https://ws-conference.com/
E-mail: rsglobal.poland@gmail.com
Tel: +4(857) 898 55 10

The authors are fully responsible for the facts mentioned in the articles. The opinions of the authors may not always coincide with the editorial boards point of view and impose no obligations on it.

CONTENTS

BIOLOGY

Karimov V. N., Alizada V. M., Mehdiyeva N. P.
USEFUL FEATURES OF THE SPECIES
OF BORAGINACEAE JUSS. FAMILY SPREAD IN AZERBAIJAN…….. 5

Zhapparbergenova E. B., Zhanteyeva A. T., Yusupova M. S., Yertay M. T.
RESEARCH OF STRAIN DIVERSITY OF THE MICROFLORA
IN FODDER PREPARATIONS OF SOUTH KAZAKHSTAN..... 14

Абдуллаева Н. Ф.
НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА БАКТЕРИОЦИНОПОДОБНОГО
ИНГИБИРУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (БПИВ) ШТАММА LACTOBACILLUS
PARACASEI SPP. PARACASEI BN ATS 10W…….. 16

MEDICINE

Malinina O. B., Chayka G. V.
THE ROLE OF TRANSVAGINAL CERVICOMETRY AND THE DETERMINATION OF
FETAL FIBRONECTIN AS METHODS OF PREVENTION OF PRETERM LABOR…….. 18

Monov D., Paunov Tz., Mileva S., Deneva D., Zeleva E.
ETIOLOGICAL STRUCTURE OF HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS IN ST.
MARINA UNIVERSITY HOSPITAL OF VARNA FOR THE PERIOD 2011-2015…… 21

Вакалюк І. І.
ВПЛИВ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ
АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ
ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПІСЛЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЙНИХ ВТРУЧАНЬ…… 26

Калиев А. Р., Кожантаева С. К.
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ
ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОТИТАХ……. 31

Мінухіна Д. В., Бабаджан В. Д., Кравчун П. Г.
ЗМІНИ У СИСТЕМІ АСИМЕТРИЧНИЙ ДІМЕТІЛАРГІНІН –
ЕНДОТЕЛІАЛЬНА NO-СИНТАЗА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА
І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ…… 34

Мінухіна Д. В., Бабаджан В. Д., Кравчун П. Г., Мінухін В. В., Гаврилюк В. А.
РОЛЬ ІНГІБІТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМІНОГЕНА 1 ТИПУ
У РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ
НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ……. 38

Потяженко М. М., Китура О. Е., Невойт А. В., Соколюк Н. Л., Настрога Т. В.
ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ…… 44

Хайдарова Т. С., Капанова Г. Ж., Байгонова К. С.,
Баймаганбетова К. С., Рахимбаева Е. Ж., Аширбекова Д.
РАЗВИТИЕ ИНТЕГРИРОВАННОЙ СОЦИАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННОЙ
ПЕРВИЧНОЙ ПОМОЩИ И УКРЕПЛЕНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ
НАСЕЛЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН……. 48

Цимбалюк В. І., Торяник І. І., Попова Н. Г.
СТРУКТУРНІ МАРКЕРИ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ
У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВІРУСНИМ ГЕАПТИТОМ…….. 52

Школьніков В. С., Залевський Л. Л., Залевська І. В.
МОРФОЛОГІЯ МОЗОЧКА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 26-27 ТИЖНІВ
ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ…… 56

Бондар Вадим Миколайович, Чернишова Катерина Сергіївна
ГЕНЕТИЧНА СТРАТИФІКАЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ
В ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ
НА ОСНОВІ ОЦІНКИ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ-КАНДИДАТІВ…….. 61

BIOLOGY

USEFUL FEATURES OF THE SPECIES OF BORAGINACEAE JUSS. FAMILY SPREAD IN AZERBAIJAN

Karimov V. N.,
Alizada V. M.,
Mehdiyeva N. P.

Azerbaijan, Baku, Institute of Botany of ANAS

ARTICLE INFO
Received 27 December 2017
Accepted 14 January 2018
Published 10 February 2018

KEYWORDS
Boraginaceae family,
economic importance,
decorative planting,
honeycomb,
medicine,
feed,
paint,
medication,
alkaloids,
fats,
flavonoids,
essential oils

ABSTRACT
The article deals with the economic significance of the species belonging to the *Boraginaceae* Juss. family, as well as provides detailed information on the importance of different types such as calving, feeding, medication, decorative etc.

© 2018 The Authors.

Introduction. The *Boraginaceae* Juss. family is one of the lesser known families of economic significance. Despite the fact that there are few species of popular use among the species, most of these species are of great practical importance. It was defined that most of the 107 species in Azerbaijan are important for different sectors of the economy, and 10 of these species are recommended for use in different areas.

Based on a lot of materials we collected from researchers as Grosshem A. A., Lapinina L. A., Romanova A. S., Manko I. V, Varlakov M. N, Zozulya M. N, Gasimov M. A, Mehdiyeva N. P. and etc., we can say that more than half of the 107 species spread in Azerbaijan are plants that store different valuable chemicals in their bodies. (Plant resources of the USSR-1990; Grossgeim A. A, 1942, 1943, 1952; Lapinina L. A., 1957; Fedorov A. L., Kasumov M. A., 1987; Qasımov M. A., 1995, 2017; Varlakov M. N., 1963; Zozulya R. N., 1976; Manko I. V. and others, 1964; Mekhtiyeva N., Kerimov V., 2007 etc.). 20 of these species include Alcoholoids (*Nonea rosea* (Bieb.) Link, N. lutea (Desr.) DC, *Huynhia pulchra* (Roem.et Schult.) Greuter et Burdet, *Suchtelenia calycina* (CAMey.) DC, *Lycopsis orientalis* L. and others) with 15 types of fatty oils (*Lappula barbata* Moench, *Myosotis sylvatica* Hoffm., Buglossoides arvensis (L.) Johnst., B. sibthorpiana (Griseb.), Cysteine), 10 flavonoids and cyclitholla (*Nonea lutea* (*Myosotis arvensis* (L.) Hill, *Moltkia coerulea* (Willd.) Lehm, et al.), 10 species of fatty acids and essential oils, 13 species with different types of carbohydrates (*Onosma caucasica* Levin, *O. levinii* T. N. Popova, *Strophiostoma propinqua* Turcz., *S. sparsiflora* (Mikan ex Pohl.) Turcz., etc.), with 5 vaccines (*Lythospermum officinale* L., *Aigonychon purpureo-coeruleum* (L.) Holub., *Argusia sibirica* (L.) Dandy et al., 14 types of vitamins (*Anchusa italica* Retz., *Symphytym asperum* Lepeb., *S.peregrinum* Ledeb, etc.), 4-5 spesies strong poisoning agents (*Echium vulgare* L., *E. biebersteinii* (Lacaita)

Dobrocz., *Cynoglossum officinale* L., *C. creticuum* Mill. (*Asperugo procumbens* L., *Echium maculatum* L., *Onosma caspica* Willd., *Heliotropium ellipticum* L., etc.), and type 4-5, with naphtoxinone, saponin, carotene, coumarin and organic matter azocactic compounds (*Lappula squarrosa* (Retz.) Dumort., *Symphytum caucasicum* Bieb., etc.). (Pashayeva G. A.-1961; Drobatko V. G. and others -1958; Manko I. V., Koronikova M. P., Shevtsova N. M. -1985; Yusubov R. A.-1964; Klan Z.-1948; Plant resources of the USSR-1990 etc.)

Keeping such valuable ingredients in the organs of the above listed species promotes the diversification of these species in different areas of the national economy. From this point of view, 14-15 species of honey-nectar in the region are found in straw, while up to 30 varieties of cotton, wool, silk fabrics, tablets, etc. (*Anchusa italica* Retz., *Caccinia macranthera* (Banks et Soland.) brand, (Kerimov VN-1998, Kasumov MA-1987, Gasimov MA - 1995, Mehdieva N., Kerimov V.) and others. -2008; Grunskaya-Petrova IP-1938; Alekseev BD, Aliev TA-1957; Mynkov SG - 1974; Glukhov MM-1974; Pelmenev VK- 1985). *Asperugo procumbens* L., *Anchusa italica* Retz, *Caccinia macranthera* (Banks et Soland.) brand are used as spices in the food industry. (Gornitsky K. S.-1887; Ipatiev A. N.-1957; Grossgeim A. A.-1942; Medvediev P. F.-1957; Znamensky I. E.-1932).

Up to 10 species are widely used in decorative gardening as cultivated plants. Examples of such plants are *Arnebia decumbens* (Vent.) Coss.et King, *Myosotis alpestris* F. W. Schmidt, *M. sylvatica* Ehrh. ex Hoffm., *Anchusa Italica* Retz., *Solenanthus stamineus* (Desf.) Wettst., *Brunnera macrophylla* (Adams) Johnst. and etc. types can be displayed (Полетико О. М., Мищенкова А. П., 1962; Вульф Е. В., МолееваО. Ф, 1969; Роллов А. Х., 1908). *Argusia sibirica* (L.) Dandy, *Buglossoides arvensis* (L.) Johnst., *Echium maculatum* L., *Lithospermum officinale* L., *Myosotis* L. and others, are considered useful for application in the field of perfumery and cosmetics (A. H. Rollov, 1908; Abasova Z. I., 1968; Pashaeva G. A.,1961).

More than 10 types of agriculture in Azerbaijan's flora are the most important species of livestock as livestock. Among them the followings are valuable sources of feed: *Argusia sibirica* for camels (Yunatov A. A, 1994), *Arnebia decumbens* for goats, sheep and camels (Medvedev P. F, 1957, 1971; Larin I. V, 1956, 1957), *Echium maculatum* L. and E. vulgare L. for sheep, *Heliotropium ellipticum* Ledeb. for camels, *Lappula squarrosa* (Retz.) Dumort. for goats, sheep and deer, *Lithospermum officinale* L. for livestock, goats and birds, *Myosotis alpestris* F. W. Schmidt, *M. lithospermifolia* (Willd.) Hornem. and *M. sylvatica* Ehrh. ex Hoffm. for livestock and sheep, *Symphytym asperum* Lepech. and *S. caucasicum* Bieb. for livestock, pigs and mares (Ларин И. В.-1956,1957). The latter two species - *Symphytym asperum* and *S. caucasicum* are recommended for cultivation as a cultivated plant because it is useful for green feed and silos (Медведев П. Ф.- 1971).

Materials. USSR Flora (1953), Caucasus Flora (1967), Azerbaijan Flora (1957), Georgian Flora (1985), Flora of Turkey (1978), Flora İranica (1967) and etc. flora and conspects are used as the main sources of comparative analysis in the article and the works of A. A. Grossheym (1942, 1943, 1952), S. K. Cherepanov (1995), A. M. Asgarov (2011, 2015), A. R. Murtazaliev (2009), V. N. Karimov (1999, 2000, 2013, 2014, 2016) and other scientists were referred to. We based on a lot of materials collected from the works of Grossheym A. A., Lapinina L. A., Romanova A. S., Manko I. V., Rollov A. Kh., Gasimov M. A, Yusubov R. A., Mehdiyeva N. P. and other researchers' works upon developing of useful features of the species of *Boraginaceae* Juss. family represented in Azerbaijan.

Conclusions. More than 30 types of *Boraginaceae* Juss. of Azerbaijan are plants widely used in various fields of folk medicine. Only 25 species of the same species are used in the Caucasus for the treatment of various diseases (Grossheim, 1942, 1943, Lapinina LA-1957, Federov AL-1949, Atlas lekast, USSR-1962; Drobolko VG, 1958; Aliyev RK-1972; Mehdiyeva N., 2007). *Anchusa italica* Retz. - *Asperugo procumbens* L. - Treatment of jaundice and bleeding (Aliev RK-1972), *Asperugo procumbens* L. - Treatment of inflammation and treatment of bronchial asthma in Talysh (Rollov AH-1908, Federov AL-1949) *Cerinthe minor*L., in the treatment of tumor and wound healing (Grossheim, 1942, 1943, Rollov AH-1908), *Cynoglossum officinale* L. and *C. creticum* Mill. (Rolllov AH-1908; Saley PI-1955), *Echium* L. genus in the treatment of acute wounds, stomach ulcers, duodenal ulcers, snakes, and gynecological diseases Rolllov AH-1908, Zolotnitskaya SY-1958), *Heliotropium ellipticum* Ledeb. and *H. europeum* L. Malignant tumors and fever (Rollov AH-1908), *Lappula squarrosa* (Retz.) Dumort. - *Lithospermum officinale* L. - Treatment of kidney diseases and stones in the treatment of coughing, cracks and ulcers Yusubov RA-1964), *Myosotis arvensis* (L.) Hill. in the treatment of nervous and mental illnesses (Klan Z.-1948), *Symphytum asperum* Lepech.fm

(Mancho IV and others-1977). Additionally, over 25 varieties of 107 varieties in our flora are listed in different regions of the world as well as Europe, Central Asia, India, Japan, Italy, China, Tibet and others. It is widely used in the treatment of various diseases in states, fractures and pests, snakes and scorpions, nervous system and sensory organs, women and sexually transmitted diseases. For example: *Onosma caucasica* Levin, *Lithospermum officinale* L., *Heliotropium ellipticum* Ledeb., In the treatment of crushing, cuts and fractures, nervous system and impotence in Central Asia and Tajikistan such as Croatia (Mancho IV et al., 1977), *M. sylvatica* Ehrh. ex Hoffm., *Lappula squarrosa* (Retz.) Dumort., *Cynoglossum officinale* L., *Symphytum caucasicum* Bieb. and so on. It is widely used in Tibetan, European and Indian medicine as natural ointment in gastrointestinal, gynecological diseases, fever, anaopathy, coughing, cough, lung and lung diseases (Varlack N-1963; Mats MN- 1976; Zozulya RN-1976).

We mentioned below a collection of materials from a wide range of literary texts on most of the economic topics of the chapter.

1. *Aegonychon purpureocaeruleum* (L.) Holub. The aqueous extract from the underground part weakens the activity of spermatazoid in the experiment (Mats M. N., Ustinkina T. I., Gracheva N. Y.-1986). In the experiment, the aqueous extract of the surface part and the essence has a peppermint (it helps to heal the burn and the wounds quickly) and antibacterial effect. (Yusubov, 1964). It is a honey maker (Wild growing useful plant. Krim-1971), and decorative plant (Poletico O. M., Mishchenkova A. P.- 1962).

2. *Alkanna orientalis* (L.) Boiss. Roots are rich in various biologically active substances and are mainly used to treat wounds during scrophylaxis (Rollov A. H.-1908). The alkanine dye obtained from the roots is precious, dyes black, violet and gray. (Grossheimer A. A.-1952; Rollov A. H.-1908; Medicinal plants and their use -1976). It can be used as a source of red color in the preparation of pastry goods (Wolfe Y. V., Moleeva O. F.-1969, Zolotnitskaya S. Y.-1958).

3. *Anchusa italica* Retz. It is used in heart and liver diseases in Central Asia (Ibn-Sina Abu Ali-1956) and in the Caucasus during jaundice (Rollov A. H.-1908). It is used as a hemostatic and wound healing in the Caucasus (Aliev R. K., 1960), Central Asia (in the form of powder) - cancer of the tumor in the lungs (Ibn-Sina Abu Ali, 1956). The cultivation of flowers is used in bronchial asthma and heart disease, as in Central Asia (Monteverda N. N., Gammerman A. F.-1927, Dadabayeva O.-1972, Sahobiddinov S. S.-1948). In experimental studies, the surface area of the plant, rutin and rosemary acid have antioxidant properties, while the surface area is a receptacle (Rastitis, 2011, 186). The leaves are eaten as vegetables (Znamenetskii I. Y.-1932, Ipateev A. N.-1957). It is a honey maker (Glukhov M. M.-1974). and decorative plant (Poletico O. M., Mishchenkova A. P.-1962). The red color is obtained from this type for the purpose of dyeing, and it dyes the wool and silk the gray-green and gray-blue tones. (Grunia-Petrova I. P.-1939).

4. *Anchusa officinalis* L. It has a good effect of emollient, sputum, sagging, fever-releasing, upon oncological diseases, dysentery and excess weight (Annenkov N. I.-1878; Komendar V. I.-1971; Matsku Y. Crèche I; Rollov A. H.-1908, Hartwell J. L.-1968, 1969, 1971). There is information that it is cultivated according to its importance of medicine in Talish (Grossheimer A. A., 1943). The flowers are used during lung disease (Gamier G.-1961). An aqueous extract from antigonadotrop (Kozhina I. S. and others, 1970) extracted from the surface parts and roots has antibacterial activity in the experiment (Drobotenko V. G., 1958). It is eaten as a vegetable (Znamenskiy I. Y.-1932; Ipateev A. N.-1957). In the preparation of beads, it is used as a source of red color (Annenkov N. I.-1878, Gornitskii K. S., Hoppe H.-1975). It is used to dye the wool, the lacquer in green (Grossheim A. A., 1952; Rollov A. H.-1908). It is a honey maker (Glukhov M. M.-1974) and decorative plant (Poletico O. M., Mishchenkova A. P.-1962).

5. *Argusica sibirica* (L.) Dandy. Its rhizomatous (brewing) - has diuretic effects in the Far East. (Schreter A. I.-1975), the surface part is used upon the diseases of respiratory organisms (Annenkov N. I.-1878), flowers upon perfumery along with the fragrance of saffron. (Abasova Z. I.-1968, Gurvich N. L.-1956). It is a honey bean (Sabirov R.-1976).

6. *Arnebia decumbens (Vent.)* Coss.et Kral. In the experiments, the ethanol extract of the surface part has cytotoxic activity MCF-7 (breast carcinoma), SÜ742 (flat bowel adenocarcinoma), SKLC6 (pulmonary carcinoma), A375 (melanoma) and PLC / PRF / 5 (gepatoma) in relation to AGS linear cells (gastric adenocarcinoma), and the extracts have antibacterial and antifungal effect (Sardari et al., 2009; Bondarenko and others, 1967). Roots are used for dyeing wool in red color. (Grossheim, A. A.-1952, Enden O. A.-1944). It is also used as feed for sheep, goats and camels (Larin I. V. and others-1951). It is a decorative plant (Poletico O. M., Mishchenkova A. P.-1962).

7. *Asperugo procumbens* L. The extract obtained from the surface part has antioxidant properties (Dorofeev and others, 1989), and the ethanol extract of the leaves has antibacterial activity (Ahanjan et al., 2008).

7. *Buglossoides arvensis* (L.) Johnst. An aqueous extract of seeds has an androgen effect (Ilarionov, 1989), but the methanol extract - an insecticidal effect in the experiment (Madrigal et al., 1979). It is used as a source of red color in cosmetic means (Annenkov N. I.-1878, Gornitskii K. S.-1887, Rollov A. H.-1908).

8. *Cerinthe minor* L. The surface part is used in closed wounds and tumors in the Caucasus (as a liniment) (Grossheim A. A., 1952). The extracts have antioxidant properties in experiment (Dorofeev and others., 1989). It dyes wool and silk in olive colour (Grunia-Petrova I. P., 1939).

9. *Caccinia macranthera* (Banks et Soland.) Brand. It is used in rheumatism and syphilis as a diuretic, a general strengthening, relaxing agent in Indian medicine (Chopra R. N., 1956). It is used in tumor, closed wound and fracture in the Caucasus (as a liniment) (Grossheimer A. A.-1942).

10. *Cynoglossum creticuum.* It is used for malignant tumor in Greece (Hartwell J. L.-1 (Rollov A. H.-1908).) It has extracts antioxidant properties in experiment (Dorofeev et al., 1989). Honey bean plant (Minkov S. G.-1974).

11. *Cynoglossum officinale* L. It is taken is upon cough, pain, stomach and lung diseases, rheumatism, fractures, snakes, burns (surface) in folk medicine (Annenkov N. I.-1878, Atlas of the medicinal plants of the USSR -1962; Grinsevich O. M.-1935; Medicinal plants and their application.-1976; Rolllov A. H.-1908; Sakhobiddinov S. S. -1948; Hartwell J. L.-1971). The underground part is used as a sedative, emollient in Denmark, Spain, Norway, Portugal, France, Chili (Gamier G., Bézanger-Beauquesne L., Debraux G.-1961, Hoppe H.-1975). Alcoholics and herbal remedies from the plant have hypotensive properties in the experiment; extract-antibacterial and insecticidal active against alcoholics, including heliocupine anti-inflammatory, (Plant resources, 2011). Honey bean plant (Pelmenev V. K.-1985).

12. *E. biebersternii* (Lacaita) Dobrocz. Roots are used as slimming agents in Tajikistan and the Caucasus. (Dadabeva O.-1972, Rollov A. H.-1908). Naphthocinones acts as antibacterial but the extract as insecticidal (Rastitis Resource, 2011) in the experiment. Roots show antibacterial and antifungal properties (Sherbakowski L. R.-1982). It dyes the wool in purple and gray color, and the silk in yellowish-green, but the paper in ash-gray (Chopra R. N., 1956). Honey maker (Minkov S. G.-1974, Rakhmanov K. R., Butkov A. Y., Khamidov G. H.-1971).

13. *Echium maculatum* L. Its roots are used in wounds and snake bites (Rolls AH-1908), but its leaves are used in women's illnesses in the Caucasian folk medicine. It is used against osteomyelitis and wound healing in Georgia (Mehdiyeva N., Alizade V., Ethnobotany of the Caucasus, 2017). The extract obtained from the root shows antibacterial and antifungal activity (Scherbakovskii L. R.-1982). It dyes the wool red (Rollov A. H.-1908; Federov AL. A.). It is used as a red color in cosmetics in the Caucasian (Rollov A. H.-1908). Honey maker (Alekseev B. D., Aliyev T. A.-1967). Its is a decorative plant (Poletico O. M., Mishchenkova A. P.-1962).

14. *E. vulqare* L. Its flowers are used in cough, measles and other diseases in folk medicine. (Alekseev B. D., Aliyev T. A.-1967). The surface is used as a expectorant and sedative means (Annenkov N. I.-1878, Zolotnitskaya S. Y.-1958, Utkin L. A.-1931, Sharapov N. I.-1951, Shass E. Y., 1952) upon coughing, epilepsy. Leaves are mainly used as miserable means but the flowers as diuretic means in the Crimea (Azizova U. Y., 1940; Gamier G., Bezanger-Beauquesne L., Debraux G.-1961). The aqueous extracts obtained from the roots and the surface area have antihonadotropic properties in the experiment (Kozhina I. S and others - 1970). The roots have antibacterial and antifungal (Scherbakovski L. R.-1982), methanol extract - antioxidant influence (Moallem, 2007). Young leaves are eatable. It is a very valuable honey making plant (Glukhov M. M. – 1974; Rudnyanskaya E. I. - 1984).

15. *Heliotropium ellipticum* Ledeb. It is used as a retractor during snakebearing in Indian medicine (Chopra R. N., 1956). It is used in nosocomial diseases in Northern Tajikistan (Dadaeva O.-1972). In Indian medicine, leaves are used for healing wounds, spider bumps, and ear pains (Chopra R. N., 1956). The ethanol extract of the surface part, including alkaloids has an antibacterial and antifungal influence (Rastitis Resource, 2011). It is used as a camel feed too. Root and fruit is poisonous (Larin I. V. and others-1956).

16. *Heliotropium europeum* L. It has a purgative effect and is used in the treatment of injuries, wounds, malignant tumors (Annenkov N. I.-1878, Gamier G., Bezanger-Beauquesne L., Debraux G.-1961; Hartwell J. L.-1971; Madaus G.-1884,1885). The leaves are used in the treatment of kidney stones and helminthosis in the Caucasus (Rollov A. H.-

1908). Fruits are used in warts (Hartwell J. L.-1971) and during fever in the Caucasus (Rollov A. H.-1908). The extract from the plant on the experiment

17. *Heliotropium supinum* L. It is used during wart (Hartwell J. L.-1971). It is used in the treatment of kidney and herpes, helminthosis in the Caucasus (Rollov A. H.-1908). In the Caucasus, it is used during fever (Rollov A. H.-1908). Supinin has hypotensive and cholinomimetic effects in experiments (Mashkovsky M. D., Sarditdinov F. S. - 1979).

18. *Heliotropium lasiocurpum*Fisch et Mey. It has Protistocyte properties (Canoda I. Z.-1952). It is poisonous, poisons the fruit and the liver, which can result in death (Vijener A. M.-1974, Yunusov S. Y., 1949).

19. *Lappula squarrosa* Retz.) Dumort. The surface area is used in the treatment of tumors in Tibetan medicine (Varlakov M. N.-1963), in the Siberian and Far East - in gastrointestinal tract, liver disease and blepharitis, scrophyosis, and diuretic effect (N. L. Skalozubov 1913; Utkin L. A.-1931, Shrderer A. I.-1975). The leaves are used during cough, diarrhea, pus (hemorrhage) and has hemostatic effects in the Caucasus (Rollov A. H.-1908). The aqueous extract obtained from the surface of the plant has spermicide and contraceptive properties in experiments (Rastitis Resource, 2011). Fat from seeds is used as a feed for goats, camels and deer (Larin I. V. and others-1956). Fat from seeds is also used in the paint industry (Vereshchin V. I., Sobolevskaya K., Yakubova A. I.-1959).

20. *Lithospermum officinale* L. It is used during injury, wound, dermatomycosis (Dadaeva O.-1972, Sahobiddinov S.-1948). The brewing of surface layer is used for gastro-intestinal diseases (Slugin N. V.-1882, Utkin L. A.-1931), and its leaves are used as sedative in Spain - in Western Europe for kidney and urogenital diseases (Chopra R. N.-1956; Gamier G., Bézanger-Beauquesne L., Debraux G.-1961, Hoppe H.-1975). Its fruit (hazelnut) has medical significance. Leaves are brewed like a tea and taken. The aqueous extract obtained from the surface of the plant has spermicide and contraceptive properties, from its surface and roots - antihonadotrop, from its roots - protistoside and from the surface - spasmolotoc properties in the experiment (Rastitis. Resources - 2011). It is used as feed of herbaceous cattle, goats, and birds (Larin I. V. and others-1956). It is used in the coloring of anatomical preparations and cosmetics (Rolllov A. H.-1908, Chopra R. N.-1956). A dye is prepared from its root.

22. *Myosotis arvensis* (L.) Hill. Its juice is used upon malignant tumors, oral cavity, and genital organs (Hartwell J. L.-1971). The surface area is used in the treatment of respiratory organs, bronchitis, tuberculosis (Madaus G.-1938), skin diseases, spider and snake slaughtering, its brew is used for washing eyes (Krylov P.-1876, Makhlauk V. P.-1967, Madaus G. 1938). It is a honey maker and perganic herb (Kucherov Y. V., Siraeva S-1980, Rudnyanskaya Y. I.-1979).

23. *Myosotis palustris* (L.) L. Its juice is used upon the malignant tumors, oral cavity, and genital organs (Hartwell J. L.-1971). The surface area is used as a tea during respiratory infections, and its brew is used upon eye diseases (Annenkov N. I.-1878, Krylov P.-1876, Rollov A. H.-1908). Its ether extract has an antibacterial and antifungal activity (Bondarenko A. S. and others-1964, Lesnikov Y. P.-1969). Its a plant of feed importance (Larin I. V. and others-1956), money maker (Kucherov Y. V., Sirayeva S.-1980) and decorative importance.

24. *Myosotis sylvatica* Ehrh. exHoffm. Its brewing is used during eye diseases (Krylov P.-1876). In Tibetan medicine, its flowers are used in women's illnesses (Varlakov M. N.-1963). In the summer pastures, it is a precious feed for small animals, especially for sheep (Larin I. V. and others-1956). It is a decorative herb (Poletico O. M., Mishchenkova A. P.-1962).

25. *Nonea pulla* DC**.** It is used during malaria (Hoppe H.-1975). It has antibacterial properties (Drobatko V. G. and others, 1958). It is a honey maker (Pelmenev V. K.-1985) it is cultivated as a decorative plant (Poletiko O. M., Mishchenkova A. P.-1962).

26. *Onosma setosa* Ledeb. It is a good feed for sheep and camels. It is a honey making (Larin I. V. and others-1956).

27. *Symphytum asperum* Lepech. In folk medicine, its brewing is used internally, but the dust is used during the nasal bleeding upon hemostatic, respiratory tract infections as a softening and in the cuts (141, Levchuk A. P. 1927). It dyes the wool and silk in green and brown colours (445). In the Caucasus, roots are used in bone fractures (1765). Leaves brewing is used during diarrhea (Levchuk A. P.-1927). Flower brewing and dust is used in various local bleeding (Levchuk A. P.-1927).

The polysaccharides and phenol polymers derived from the roots have antioxidant properties in the experiment (Rastitis. Resource-2011). Large horned cattle, pigs and deer use it as a food (Larin I. V. and others-1956). Green mass is valuable as feed crop, and can be used for silage preparation. Red color obtained from its root is used upon dyeing of silk. It is honey making (Larin I. V. and others-1956).

28. *Symphytum caucasicum* Bieb. Root brewing is used in diarrhea and gastrointestinal disorders, various skin diseases, fractures, traces, traumas, ulcers and wounds in Azerbaijan. Root brew has antiseptic hemostatic and features against inflammatory processes. In Georgia, its leaves and roots are used as a balsam in the treatment of fractures. The leaves are also used in the treatment of furuncle, its roots brew in the treatment of gastrointestinal disorders (Mehdiyeva N., Alizade V., Ethnobotany of the Caucasus, 2017). The polysaccharides and phenol polymers derived from the roots have antioxidant properties in the experiment (Rastitis. Resources-2011). The young leaves are used in the preparation of salads and soups. This species is also a source of the substitute feed for large horned catle as well as a very good honey bee plant like Symphytum asperum. (Rollov A. H.-1908; Poletico O. M., Mishchenkova A. P.-1962). Red and purple color is taken from the fluid obtained from the roots for dying a wool (M. Gasimov, 1980).

29. *Symphytum peregrinum* Ledeb. It's valuable like a medicinal herb. It has blood-susceptible, wound healing, homeopathic properties. Young leaves are eatable and used in the preparation of different dishes (Poletico O. M., Mishchenkova A. P.-1962; Лекарственные растения и их применение.-1976). The red color obtained from its root is of dying importance. There are reports of the cultivation of some types as Symphytum peregrinum, Symphytum officinale, and Anchusa officinalis in various regions of Azerbaijan, mainly in the Lankaran and Astara regions (Grossheim A. A., 1942, 1943).

REFERENCE

1. Ahanjan M., Mohana D. C., Raveesha K. A. Antibacterial activity of Asperugo procumbens L. against some human pathogenic bacteria // Afr. J. Microbiol. Res. 2008. Vol. 2, N 6, P. 138-140.
2. Chopra R. N., Nayar S. L. Chopra T. C. Glossary of İndianmedicinal plants. New Delhi, 1956. 330 p.
3. Gamier G., Bézanger-Beauquesne L., Debraux G. Ressources médicinales de la flore française: T. 1—2. Paris, 1961. 1511 p.
4. Hartwell J. L. Plants used against cancer // Llovdia. 1968. Vol. 31. N 2. P. 71 —170; 1969. Vol. 32. N 2. P. 153—205; 1971, Vol. 34, N 1. P. 103—160; N 2. P. 204—255.
5. Hoppe H. Drogenkunde: Bd 1—2. Berlin; New York, 1975. Bd 1. 1311 S.
6. Ilarionov I. 1989. Androgenic and aphrodisiac action of the medicinal plant Lithospermum arvense (bird millet) // Eksp. Med. Morfol. Vol. 28, N 1. P. 28-33.
7. Madrigal R. V., Knapp F. F., Sigafus R. 1979. Fractionation of extracts of Lithospermum arvense L. and their activity against mosquito larvae // Mosquito News. Vol. 39. P. 536-540.
8. Moallem S. A., Hasseinzadeh H., Ghoncheh F. 2007. Evaluation of antidepressant effect of aerial parts of Echium vulgare on mice // İran J. Basic Med. Sci. Vol. 10, N 3. P. 189-196.
9. Sardari S., Shokrgozar M., Ghavami G. Chemiinformatics based selection and cytotoxic effects of herbal extracts // Toxicol. In Vitro. 2009. Vol. 23, N 7. P. 1412-1421
10. Kərimov V. N. Şəki-Zaqatala bölgəsində yayılan sümürgənçiçəklilərin (Boraginaceae Juss.) xalq təsərrüfatı üçün əhəmiyyətli növlər; Azərb. Respubl. KTN "Aqrar sahədə çalışan gənc alim və müt. ümum respub. elmi-praktiki konfransı"nın məruzələrinin tezisi.; Bakı-1998.s.91-92.
11. Klan Z. Drogyvsechlekopisu v prhledu. Praha, 1948. 78 s.
12. Madaus G.Lehrbuch der biologischen Heilmittel: Bd 1- -3. Leipzig, 1938. Bd 1. 902 S.; Bd 2. S. 903—1884; Bd 3. S. 1885—2868.
13. Mehdiyeva N.P., Alizade V.M. Ethnobotany of the Caucasus. / Editors**:** Rainer W. Bussmann. Springer. 2017. 746 p.
14. Qasımov M.Ə. Azərbaycanın boyaq bitkiləri. 1980
15. Qasımov M. Ə, Muradov V.; Boyaçılıq; bakı-2017, Elm nəşriyyatı. Səh.202-205.
16. Абасова З. И. О некоторых биологических особенностях и биохимическом исследовании дрога испанского турнефорции сибирской. Автореф. дис. кан. биол. наук. Баку, 1968. 38 с.
17. Азизова У. Я., Материалы к изучению народных лекарственных растений Крыма. Симферополь, 1940. 24 с.
18. Алексеев Б. Д., Алиев Т. А. Медоносные растения внешнегорного Дагестана. Раст. ресурсы, 1967. Т. 3. Вып. 2. с. 205-212.
19. Алиев Р. К. Кровоостанавливающие препараты из некоторых растений флоры Азербайд,- на. Баку, 1960. 191 с
20. Алиев Р. К. и др. Лекарственные растения Азербайджана. Баку, 1972. 196 с.

21. Анненков Н. И. Ботанический словарь. 2-е изд. Спб.. 1878. 645 с.
22. Атлас лекарственных растений СССР. М., 1962. 704 с.
23. Бондаренко А. С. и др. Антимикробная активность некоторых растений / А. С. Бондаренко. Б. Е. Айзенман, М. О. Швайгер, Т. Г1. Мандрик, А. Н. Бредихина // Фитонциды в народном хозяйстве. Киев, 1964. С. 170—179.
24. Бондаренко А. С., Мещеряков А. А., Скоробогатько Т. И. Атимикробные свойства некоторых растений Туркмении // Известия АН ТССР. Сер. Биол. С. 46-49.
25. Варлаков М. Н. Избранные труды. Под ред. А. Д. Туровой. М., 1963. 172 с.
26. Верещагин В. И.,Соболевская К- А., Якубова А. И. Полезные растения Запад:-: М.; Л., 1959. 348 с.
27. Вичканова С. А. и др. Перспективы поиска антимикробных средств среди хинонов растительного происхождения / С. А. Вичканова, С. Б. Изосимова, В. В. Адгина, Л. Д. Шипелина // Растит.ресурсы. 1979. Т. 15, вып. 2. С. 167—177.
28. Вияьнер А. М. Кормовые отравления. 5-е изд. Л., 1974. 407 с.
29. Вульф Е. В., Малеева О. Ф. Мировые ресурсы полезных раст. «Наука», Л. 1969. 563 с.
30. Гасымов М. Ә. Азәрбаусанын боуаг биткиләри.; Бакы. Азәрнәшр. 1987.112 с.
31. Глухов М. М. Медоносные растения. 7-ое изд. М., 1974. 304 с.
32. Горницкий К. С. Заметки об употреблении в народном быту некоторых дикорастущих и разводимых растений украинской флоры. Харьков, 1887. 220 с.
33. Гринцевич О. М. Лекарств. раст. Западной области // Мат. киз; естеств. произв. сил Западной области. Смоленск. 1933. Вып. 3, С. 19-12"
34. Гроссгейм А. А. Дикие съедобные растения Кавказа. Баку, 1942. 87 с.
35. Гроссгейм А. А. и др. Лекарственные растения Азербайджана. Растительное сырье Азербайджана. Баку, 1942. Вып. 1. 220 с.
36. Гроссгейм А. А. Лекарственные растения Кавказа. Баку, 1943. 79 с.
37. Гроссгейм А. А. Растительные богатства Кавказа. 2-е изд. М., 1952. 632 с.
38. Грунская-Петрова И. П. Красильные растения южной части Нагорно-Карабахской Автономной области и опыт сбора народных сведений по ним. Тр. ин-та Ботаники АН Аз ССР. Баку, 1938. Т. 6. с. 155-186.
39. Грунския-Петрова И. П. Красильные растения южной части Нагорно Карабахскномнойобласти и опыт сбора народных сведенийноним // Тр. Ин-та ботаники / АН АзОУ- 1939. Т. 6. С. 155—186.
40. Гурвич Н. Л. Возможность использования дикорастущей турнефорции для получения парфюмерных цветочных экстрактов //Краткий отчет о научно-исследовательской работе за 1955 г. Краснодар, 1956. С. 103— 105.
41. Дадабаева О. Словарь научных и местных названий лекарственных растений Таджикистана. Душанбе, 1972. 131 с.
42. Дикорастущие полезные растения Крыма / Под ред. Н. И. Рубцова. Ялта, 1971. 280 с.
43. Дорофеев А. Н., Хорт Т. П., Русина И. Ф. и др. Поиск антиоксидантов растительного происхождения и перспективы их использования // Биологически активные вещества растения. Ялта. 1989. С. 42-53.
44. Дробатько В. Г.и др. Антимикробные вещества высших растений. Киев, 1958. 336 с.
45. Знаменский И. Е. Дикие съедобные растения Химико-технический справочник: Растит.сырье. Л., 1932. Ч. 4. Вып. 12. С. 1-128.
46. Золотницкая С. Я. Лекарственные ресурсы флоры Армении : В 2 т. Ереван, 1958. Т. 1. 327 с.; 1965. Т. 2. 669 с.
47. Ибн-Сина Абу-Али. Канон врачебной науки : В 3 т. Ташкент, 1956. Т. 2. 827 с.
48. Ипатьев А. Н. Видовое разнообразие овощных растений. Тр. Белорус. С. Х. академии Горки, 1957. Т. 24. Вып. 2. С. 45-76.
49. Канода И. 3. О фитонцидных свойствах некоторых растений Туркменской ССР // Фитонциды, их роль в природе и значение для медицины. М., 1952. С. 114—117.
50. Касумов М. А. Флористический анализ красильных растений Азербайджана. // Докл. АН Азербайджана. 1995-1996. - Т. 51-52. № 112. с. 129-140.
51. Кожина И. С. и др. Исследование некоторых представителей сем. Бурачниковых как источников получения физиологически активных веществ / И. С. Кожина, Б. А. Шухободский, Л. А. Ключникова, В. М. Дильман, Э. И. Алпацкая//Растит, ресурсы. 1970. Т. 6, вып. 3. С. 345—350.
52. Комендар В. И. Лжарсью рослини Карпат. Ужгород, 1971. 247 с.

53. Крылов П. О народных лекарственных растениях, употребляемых в Пермской губер нии // Тр. О-ва естествоиспытателей приКазан, ун-те. 1876. Т. 5, вып. 2. С. 1—130.
54. Кучеров Е. В., Сираева С. XI Медоносные растения Башкирии. М., 1980. 127 с.
55. Лапынина Л. А. Микрохимическое изучение некоторых видов чернокорня / Тр. Харьк. Фармац. ин-та, 1957. Вып. 1. с. 209-212
56. Ларин И. В. и др. Кормовые растения сенокосов и пастбищ СССР. В. 3т. М.: Л., 1951. Т. 2. 948 с.; 1956. Т. 3. 879 с.
57. Ларин И. В. Кормовые растения СССР. Растит. сырье СССР. В.2т. М; Л., 1957. Т. 2. С. 152-325.
58. Левчук А. П. Кровоостанавливающие и маточные средства // Тр. Науч. хим.-фармац. ин- та. М.. 1927. Вып. 15. С. 3 — 79.
59. Лекарственные растения и их применение /Под ред. И. Д. Юркевича, И. Д. Мишенина 7-е изд. Минск, 1976. 590 с.
60. Лесников Е. П. Антифунгальные свойства высших растений // Антифунгальныс свойства высших растений. Новосибирск, 1969. С. 7— 194.
61. Манько И. В. Дослідження алкалоідів чорнокореня лікарського і синяко звичайного та содержання стадартизованих препаратів з чорнокореня / Фармац. журн. 1964. Т. 19. № 3. с. 22-26.
62. Манько И. В. Химическое исследование румянки обыкновенной и чернокорня сем. бурачниковых :Автореф. дис. . . . канд. фармац. наук. Харьков; Тарту, 1954. 15 с.
63. Манько И. В. и др. Одержанняідослідження препаратів серіі "CES" з контроцептивною актиbuістю з рослинродинишоретколистих (Boragenaceae). Фарм. журн. 1977. №3. с. 60-65.
64. Манько И. В., Короткова М. П., Шевцова Н. М. Исследование алколоидов некоторых видов рода Symphytum L. // Растит.ресурсы. 1969. Т.5. вып. 4. с. 508-512.
65. Махлаюк В. П. Лекарственные растения в народной медицине. 2-е изд. Саратов, 1967. 559 с.
66. Мац М. Н., Устинкина Т. И., Грачева Н. Е. Поиски контактных спермицидов растительного происхождения // Растит, ресурсы. 1986. Т. 22, вып. 3. С. 382-386.
67. Мац М. Н., Зозуля Р. Н. Влияние препаратов из окопника Кавказского на моторную деятельность желудочно-киш. тракта. Растит.ресурсы. 1976. Т. 12. Вып. 3. с. 415-417.
68. Мацку Я.. Крейча И. Атлас лекарственных растений. 3-е изд. Братислава, 1981. 464 с.
69. Машковский М. Д. Фармакология нового алкалоида — супинина // Фармакология и токсикология. 1948. Т. 11, вып. 6. С. 24—30.
70. Медведев П. Ф. Виды окопника имеющие кормовые значение. Растит.ресурсы. 1971. Т. 7. Вып. 1. с. 45-55.
71. Медведев П. Ф. Пищевые растения СССР. Растительноесырье СССР: В 2т. М.: Л., 1957. Т. 2. С. 5-151.
72. Мехтиева Н., Керимов В.; Биоразнообразие лекарственных растений семейства Boraginaceae Juss. Флоры Азербайджана.; Материалы междунар. научн. конф. “Растительный мир и его охрана. ”Казахстан, Алма-ата, 2007.с.360-363.
73. Миньков С. Г. Медоносные растения Казахстана. Алма-ата, 1974. 204 с.
74. Монтеверде Н. Н., Гаммерман А. Ф. Туркестанская коллекция лекарственных продуктов Музея Главного ботанического сада СССР // Изв. Гл. ботан. сада СССР. 1927. Т. 26. вып. 4.'С. 291—358.
75. Пашаева Г. А. Изучение химического состава надземной и подземной части Турнефорции сибирской, произрастающей в Азербайджане. Мат. итоговой науч. конф. фармац. фак. Азер. мед. ин-та. Баку, 1961. С. 16-18.
76. Пельменев В. К. Медоносные растения. М., 1985. 144 с.
77. Полетико О. М., Мищенкова А. П. Декоративные травянистные растения открытого грунта. Л., 1962. 207 с.
78. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их хим. исполь. Семейства «Caprifoliaceae-Plantaginaceae». Л.: Наука, 1990. Т. 5. С. 109-133.
79. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Семейства Caprifoliaceae – Lobeliaceae. Товарищество научных изданий КМК. Спб.-М. 2011. С. 102-122.
80. Рахманов К. Р., Бутков А. Я., Хамидов Г. Х. О видовом составе медоносно пергоносных растений Арсланбобского массива Южной Киргизии//Растит, ресурсы. 1971. Т. 7, вып. 1. С. 106—109.

81. Роллов А. Х. Дикорастущие растения Кавказа, их распространения, свойства и применения. Тифлис, 1908. 599 с.
82. Романова А. С., Тараева Н. В., Баньковский А. И. Выделение из Onosmacaucasia è Echium rubrum / Химия природ. Соедн. 1967. № 1. с. 71.
83. Руднянская Е. И. Пыльцевая продуктивность байрачных лесов в Волгоградской области // Растит, ресурсы. 1979. Т. 15, вып. 3. С. 423—427.
84. Руднянская Е. И. Пыльцевая продуктивность разнотравья лугов в Волгоградской области // Растит, ресурсы. 1984. Т. 20, вып. 1. С. 96—100.
85. Сабиров Р. Видовой состав нектароносных и перганосных растений Хорезмского оазиса // Растит, ресурсы. 1976. Т. 12, вып. 3. С. 442—446.
86. Садритдинов Ф. С. Фармакология алкалоидов I-метилпирролизидина и их производ ных // Фармакология природных соединений. Ташкент. 1979. С. 29—55.
87. Салей П. И. Ядовитый чернокорень. Воронежской областной н/и ветеренарной опытной станции. 1955. Вып. 4. с. 209-210.
88. Сахобиддинов С. С. Дикорастущие лекарственные растения Средней Азии. Ташкент, 1948. 216 с.
89. Скалозубов Н. Л. Ботанический словарь: Народные названия растений Тобольской губернии // Ежегодник Тобол, губ.музея. 1913. Вып. 21. С. 1—87.
90. Слюнин Н. В. Материалы для изучения народной медицины в России // Тр. общ-ва рус. врачей. Спб., 1882. Т. 48, вып. 1—3. С. 307—.397.
91. Уткин Л. А. Народные лекарственные растения Сибири // Тр. н.-и. хим.-фармац. нн-та. 1931. Вып. 24. С, 1 - 133.
92. Уткин Л. А., Шарапов Н. И. Лекарственные растения Челябинской области. Челябинск, 1, 1951. 128 с.
93. Федоров Ал. А. Лекарственные растения, применяющиеся в народной медицине Талыша. Тр. Ботан. ин-та АН СССР. Сер. 5, Растит.сырье, 1949. Вып. 2. с. 479-511.
94. Шасс Е. Ю. Фитотерапия. М., 1952. 216 с.
95. Шретер А. И. Лекарственная флора советского Дальнего Востока. М., 1975. 328 с.
96. Щербаковский Л. Р. Итоги исследований активности сосудистых растений по отношению к дрожжам и молочнокислым бактериям // Растит, ресурсы. 1982. Т. 18, вып. 2. С. 278—285.
97. Энден О. А. Красильные растения Туркмении IfTp. Турки, фил. / АН СССР. 1944. Вып. 5. С. 60—116.
98. Юнатов А. А. Кормовые растения пастбищ и сенокосов МНР. М.: Л., 1994. 351 с.
99. Юнусов С. Ю. Исследования в области химии алкалоидов // Юбилейный сб., посвящ. 25-летию УзССР. Ташкент, 1949. С. 223—264.
100. Юсубов Р. А. К характеристике хим. состава и некоторых лечебных свойств в частности при ожогах травы сафароту, произрастающей в Азербайджане. Сб. науч. Тр. Баку, 1964. Вып. 6. с. 241-243.

RESEARCH OF STRAIN DIVERSITY OF THE MICROFLORA IN FODDER PREPARATIONS OF SOUTH KAZAKHSTAN

Candidate of Biological Sciences, associate professor ***Zhapparbergenova E. B.,***
Senior Lecturer ***Zhanteyeva A. T.,***
Master of Biological Sciences ***Yusupova M. S.,***
student of Biological Sciences ***Yertay M. T.***

Kazakhstan, Shymkent, South Kazakhstan State Pedagogical University; Regional Social-Innovative University

ARTICLE INFO
Received 30 December 2017
Accepted 16 January 2018
Published 10 February 2018

KEYWORDS
aminoacid composition,
bacterial strains,
cultivation,
bacterial microscope slide,
morphological characteristics of bacteria,
microflora feed drugs,
bacterial colonies,
nutrient medium

© 2018 The Authors.

ABSTRACT
Proteins are essential components of cells of living organisms because they perform such vital functions as: structural, spare, transport, protective, bioenergetic, regulatory, catalytic.
It is obvious that constant synthesis of various forms of proteins, including essential amino acids, must be carried out in order to maintain normal vital activity of the organism and timely renewal of cells.
At the same time, the lack of at least one of the amino acids in feed of farm animals can lead to a decreasing productivity.
All world manufacturers of feeds, as well as scientific communities engaged in research in this field, use the standards as a reference in assessing the biological nutritional value of various proteins.
The aim of our research in this direction was to study the microbiological composition of fodder proteins produced in the south of Kazakhstan.
As methods of research were used: methods of studying organoleptic and cultural features, methods of staining according to Gram, and method of Romanovsky-Giemsa. While studying the microbiological composition of fodder proteins produced in the south of Kazakhstan, there were carried out experiments on the isolation of pure cultures of bacteria of the genus Streptococcus.

Introduction. Proteins are essential components of cells of living organisms because they perform such vital functions as: structural, spare, transport, protective, bioenergetic, regulatory, catalytic.

Particularly, in the green mass of plants, the proportion of proteins is 5-15 %, in the grain of legumes 20-40 %, in the grain of cereals 8-18 % of dry matter / 1 /.

Based on these data, it is obvious that constant synthesis of various forms of proteins, including essential amino acids, must be carried out in order to maintain normal vital activity of the organism and timely renewal of cells.

At the same time, the lack of at least one of the amino acids in feed of farm animals can lead to a decreasing productivity.

Practical significance. In connection with this, many scientific laboratories of agricultural biotechnology, including laboratories of Kazakhstan, are intensively engaged in problems of providing and increasing the content of feed drugs with essential amino acids.

An important role in these studies is given to the economic side of the issue because an available source of raw materials is one of the decisive factors.

In order to avoid over-consumption of feeds, the balance of both essential amino acids and the amount of protein in the feed are controlled.

The aim of our research in this direction was to study the microbiological composition of fodder proteins produced in the south of Kazakhstan.

Based on the relevance of the topic under study, we set ourselves the following tasks: Conducting a microbiological study of the composition of produced fodder proteins in local region, particularly the isolation of pure cultures of local strains of microorganisms and the study of their cultural, morphocytological features, followed by analysis of the obtained data and identification of isolated microorganisms.

Results of the study. In the course of studying the cultural features of microorganisms which were isolated from fodder drugs and cultivated under laboratory conditions on an

artificial nutrient medium – agar-agar /2/, we obtained the following results:

a) the form of the colonies is round;
b) the profile of the colonies is convex;
c) the margin of the colonies is even;
d) dimensions - large (in diameter up to 3 mm);
e) the surface is uneven;
f) optical properties of the surface - opaque;
g) color – light-yellow;
h) structure of colonies - homogeneous, which can be easily removed from agar-agar;
i) consistency is dense.

While observing the behavior of bacterial cells in a natural habitat by preparing the "Vital" micro-preparations were found large bacteria cells of a round-spherical shape. The diameter of the bacteria reached 1 μm.

On the micro-preparation of living cells, the transparent content of the cytoplasm in a central position inside the cytoplasmic membrane and the cell wall was clearly visible.

While studying micro-preparations of Gram-stained bacteria, it was found that the overwhelming number of rounded cells are in the "Gram-negative" population, although in some places there were single old cells stained in a "Gram-positive" dark violet color.

Thus, the overwhelming majority of the microflora consisted of large ellipsoidal cells which were stained into Gram negative.

For the purpose of identifying the studied object, that micro-preparations were prepared on the basis of a dense nutrient medium according to the Romanovsky-Giemsa stain method.

During the microscopy of the preparations, were found young and large cells, also reaching in diameter within 1 μm.

The forms of the detected cells were also rounded, a small part of the spherical cells is assembled into short chain-like clusters (Fig. 1).

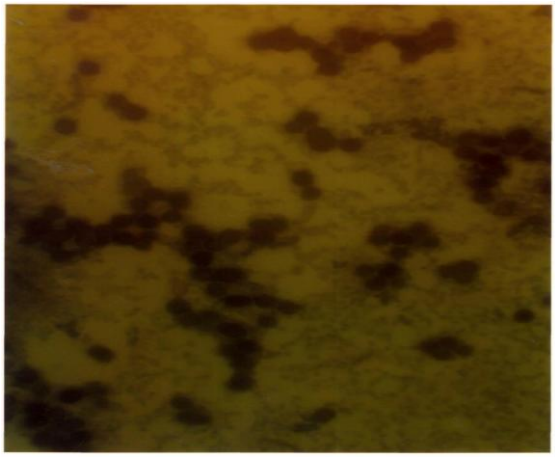


Fig. 1. Micropreparation prepared by the method of Romanovsky-Giemsa

Analyzing features of formed colonies in bacterial cultures and comparing them with morphocytological parameters of micropreparations, we came to conclusion that the studied cells belong to the prokaryotic microorganisms of the genus Streptococcus.

Conclusions. While studying the microbiological composition of fodder proteins produced in the south of Kazakhstan, there were carried out experiments on the isolation of pure cultures of bacteria of the genus Streptococcus. Dedicated local South Kazakhstan strains of bacteria of the genus Streptococcus were studied by cultural and morphocytological features.

REFERENCE

1. Shevelukha V. S., Kalashnikova E. A., Voronin E. S. Agricultural biotechnology - 2nd ed., revised and added. - Moscow: Higher School, 2003. - 469 p.
2. Tepper E. Z., Shilnikova V. K., Pereverzeva G. I. Workshop on Microbiology -5th ed., revised and added. - Moscow: Drofa, 2004, 256 p.

НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА БАКТЕРИОЦИНОПОДОБНОГО ИНГИБИРУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (БПИВ) ШТАММА LACTOBACILLUS PARACASEI SPP. PARACASEI BN ATS 10W

д. ф. б. ***Абдуллаева Н. Ф.***

Азербайджан, г.Баку, Бакинский государственный университет

ARTICLE INFO

Received 05 January 2018
Accepted 22 January 2018
Published 10 February 2018

KEYWORDS

lactic acid bacteria,
MRS broth,
bacteriocins,
food fermentation,
adsorption,
antimicrobial agent

ABSTRACT

Lactobacillus possesses a pronounced antagonist activity with respect to pathogens and conditionally pathogens as well as to other kinds and even to Lactobacillus strains. Lactic acid bacteria widely distributed in the nature and play an important role in much food and feed fermentations with increased shelf life. In the present investigation the influence of different chemical and physical factors on the production of antimicrobial agent, the character of bacteriocin-like inhibitory substance (BLIS), isolated by the strain of Lb.paracasei spp. Paracasei BN ATS 10w, and the influence of pH of the given agent on the level of possible adsorption on the cell surface of this producer were studied. Test strain was isolated by us from local «Motal» cheese.

© 2018 The Author.

Введение. Лактобацилы обладают разнообразными биологическими свойствами, активно участвуют в обменных и регуляторных процессах макроорганизма и представляют интерес как объект изучения для разработки пробиотических, лекарственных препаратов, продуктов функционального питания, способов коррекции микроэкологических нарушений [1]. Известно, что антагонизм молочнокислых бактерий в ферментированных продуктах ассоциируется с главными конечными продуктами их метаболизма, такими, как молочная и уксусная кислоты, перекись водорода, ферменты, литические агенты и/или бактериоцины, а также обладают выраженной сахаролитической активностью, что лежит в основе классических систем идентификации [4-8].

Бактериоцины представляют собой антимикробные агенты пептидной природы, синтезируемые на рибосомах. В последние годы они находятся в центре внимания многих исследователей, вследствие возможного применения их в качестве натурального пищевого консерванта, а также в производстве новых лекарственных препаратов, обладающих анимикробными и фунгицидными активностями [1, 3, 6].

Впервые научные исследования с кисломолочными продуктами Азербайджана были начаты ещё в 2004 году нами, сотрудниками кафедры биохимии и биотехнологии, и к настоящему времени выделено и идентифицировано несколько бактериоциногенных штаммов [7].

Известно, что влияние бактериоцинов на рост чувствительных бактерий может иметь как бактериостатический, так и бактерицидный характер. Этот эффект обнаруживается при экскреции активного компонента на среду обитания чувствительных клеток. Однако, несмотря на способность бактерий синтезировать бактериоцины, вследствие их адсорбции на поверхность продуцента, они не обнаруживаются в культуральной жидкости [2, 5]. При этом на степень адсорбции влияет концентрация водородных ионов в среде.

В данной работе изучен характер действия бактериоциноподобного ингибирующего вещества (БПИВ), выделяемого штаммом *Lb.paracasei* spp. *Paracasei BN ATS 10w,* и влияние pH данного агента на степень возможной адсорбции на клеточную поверхность продуцента. Данный штамм был изолирован нами из местного сыра «Мотал» [3, 4].

Результаты исследования. Характер действия БПИВ на клетки индикаторного штамма определяли по классическому методу. Во избежание негативных влияний кислотности и H_2O_2, культуральную жидкость исследуемого активного штамма нейтра-лизовали с помощью 6 N HCl до pH 6,5, затем в течение 2 ч при 37^0C инкубировали с помощью каталазы (1 мг/мл). Далее её подвергли концентрированию в 10 раз в лиофилизаторе. После чего брали 2 мл, фильтровали с помощью фильтра с размером пор 0,22 мкм и добавляли к 18 мл клеточной суспензии индикаторного штамма *L. bulgaricus 340,* культивируемого в МРС-среде, при клеточной концентрации 10^3 КОЕ• $мл^{-1}$, на начальной стадии экспоненциальной фазы роста. Культивацию проводили при 37ºC в течение 24 часов и через каждые 2 ч. замеряли оптическую плотность культуры при OD 620 нм и определяли количество жизнеспособных клеток на МРС-агаровых (1,5 %) пластинах. Для

изучения возможной адсорбции БПИВ использовали модифицированную методику *Yang et al. (1992).* После 18 часов роста брали 300 мл клеточной суспензии, доводили до pH 3.0-10.0 и инкубировали при 4ºC в течение 30 мин. Далее, суспензию центрифугировали при 7000*g в течение 20 мин. Супернатант нейтрализовали и проверили его антимикробную активность (4). Осаждаемые клетки промывали натрий-фосфатным буфером (pH 6,5). Ресуспендировали в 10 мл 0,1 М NaCl (pH 3,0-10,0) 5 %-ным раствором H_3PO_4 и размешивали магнитной мешалкой в течение 1 ч. при 4ºC. Затем полученную суспензию центрифугировали при 4500*g в течение 30 мин. Супернатант нейтрализовали до pH 6.0 и проверили его антимикробную активность против *L. bulgaricus 340* [4, 7].

На рис. 1 представлен характер действия БПИВ на динамику роста индикаторного штамма.

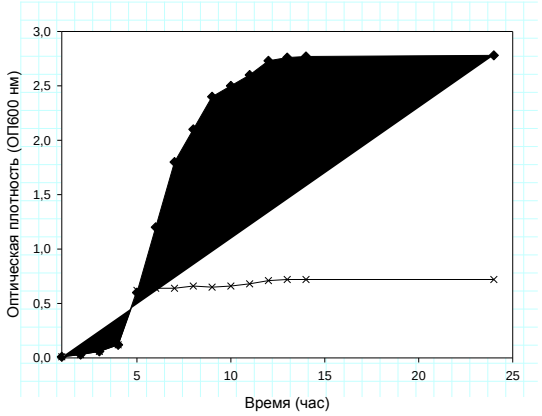


Рис. 1. Влияние активного компонента L. paracasei spp. Paracasei BN ATS 10w на рост L. bulgaricus 340: ♦-без присутствия активного компонента; ×-в присутствие активного компонента

На рис. 2 представлены результаты влияния pH на степень адсорбции БПИВ.

По литературным данным, между видовой специфичностью бактериоциногенных штаммов и характером действия продуцируемых бактериоцинов корреляция не наблюдается. Однако степень адсорбции бактериоцинов при нейтральных значениях pH на поверхность клеток-продуцентов может варьировать от 75 % до 100 % [4, 7].

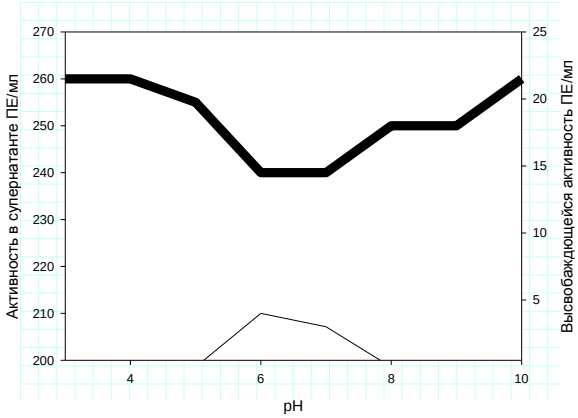


Рис. 2. Влияние pH на степень адсорбции БПИВ на клеточную поверхность продуцента: верхняя линия-активность в супернатанте; нижняя линия-высвобождающаяся активность

Выводы.

1. Добавление БПИВ штамма *L. paracasei* spp. *Paracasei* BN ATS 10w к клеточной суспензии индикаторного штамма на ранней стадии экспоненсиальной фазы роста приводит к прекращению увеличения оптической плотности (рис.1);

2. БПИВ исследуемого штамма влияет на рост клетки *L. bulgaricus 340* скорее всего бактериостатически, нежели бактерицидно;

3. Инкубация суспензии клеток-продуцентов при нейтральных значениях pH приводит к потери антимикробной активности на 20 единиц, что составляет 15 % от общей активности. При аналогичных значениях pH с поверхности осаждаемых клеток в среду ресуспендирования высвобождалась всего 5 единиц, что составляет 1,8 % от общей активности, против утерянных 15 % (рис.2, нижняя линия);

4. Кислая и щелочная среды культивирования благоприятно влияют на выход бактериоциновых молекул.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глушанова Н. А. Лактобациллы в исследовании и коррекции резидентной микрофлоры человека: Автореф. дис. Челябинск, 1999. с. 29
2. Berjeaud J. M, Cenatiempo Y. *Methods Mol Biol*. № 268. p. 225-33, 2004
3. Gulahmadov S. G., B. Batdorj, M. Dalgalarrondo. J-M. Chobert, A. A. Kuliev, and T. Haertle. *Europ. Food Rec. Tech.* № 224. p. 338-345, 2006
4. Gulahmadov S. G., Abdullayeva, N. Huseynova, M. Dalgalarrondo, J.-M. Chobert, A. A. Kuliyev, N. T. Haertlee. *3rd International Symposium on Resent Advances in Food Analysis.* Czech Republic. Prague. p. 329-330, 2007
5. Yang R., Johnson M. C. and Ray B. *Appl. Envir. Microbiol.* V.58, N 10, p. 3355-3359, 1992
6. Bhunia A. K., Ray P., Johnson M. C. and Ray. *J.Appl.Bacteriol.* N 70, p.25-30
7. Hastings J. W., Sailer M., Johnson K. L., Ray J. C. *J.Bacteriol.* N 173, p.7491-7500, 1991
8. Hurst A. *Adv. Appl. Microbiol.* N 27, p. 85-123, 1981

MEDICINE

THE ROLE OF TRANSVAGINAL CERVICOMETRY AND THE DETERMINATION OF FETAL FIBRONECTIN AS METHODS OF PREVENTION OF PRETERM LABOR

Ph. D. ***Malinina O. B.,***
MD ***Chayka G. V.***

Ukraine, Vinnytsya, National Pirogov Memorial University

ARTICLE INFO
Received 25 December 2017
Accepted 18 January 2018
Published 10 February 2018

KEYWORDS
cervical length,
transvaginal cervicometry,
fetal fibronectin,
preterm labor

© 2018 The Authors.

ABSTRACT
Preterm labor is a major cause of perinatal morbidity and mortality. Despite the significant progress in predicting, diagnosing, treating and preventing premature births, their level remains high enough. Therefore, the purpose of our study was to assess the need for a joint test for the determination of fetal fibronectin and the expert assessment of transvaginal cervicometry for the timely prevention of premature birth.
Methods: A prospective study was conducted and included 52 patients with a period of 26-27 weeks of gestation and a shortened cervix. All patients were tested for fetal fibronectin.
Results: The mean age of women was 29.5 ± 4.2 years. The gestational age of pregnant women included in the study was 26.4 ± 2.5 weeks of gestation. Childbirths that occurred in the period up to 34 weeks of gestation – 13 (25.1 %). Of these, those that occurred within two weeks after the start of the study were 6 (46.15 %). In all 6 cases, a positive test result was found for the determination of fetal fibronectin. Childbirths from the 34th to 36 + 6th weeks of pregnancy occurred in 16 (30.7 %). Urgent births were in 23 (44.2 %) cases.
Conclusions: The decrease in the length of the cervix in combination with the positive result of the test for the detection of fetal fibronectin is a significant risk factor for the development of preterm labor and the demonstration of the feasibility of a diagnosis of the threat of preterm birth and a review of the tactics of treatment for pregnant women with a shortened cervix.

At present, preterm labor is a major cause of perinatal morbidity and mortality. Despite the significant progress in predicting, diagnosing, treating and preventing premature births, their level remains high enough [1]. A number of studies conducted in recent years have shown that the diagnosis of preterm labor on the basis of patient complaints is not sufficiently substantiated, in contrast to the use of tests for the determination of fetal fibronectin in the cervicovaginal secretion, as well as the transvaginal cervicometry [2].

A short cervix is a cervix with a length of less than 25 mm, according to transvaginal cervicometry. This criteria is a reliable risk factor for preterm labor [3]. There are many reasons for the shortening of cervix and they are not fully understood. The most common causes of cervical shortening are: congenital hypoplasia of the uterus, shortening due to surgical interventions (conization), formation of isthmic-cervical insufficiency and premature activation of myometrium [6,8].

Fetal fibronectin (FF) is the main glycoprotein of the extracellular choriodecidual matrix [7,9,10]. Due to such localization, FF plays a significant role in the processes of implantation and mutual choriodecidual influences [5]. FF It is in close connection with other biologically active molecular systems, and its concentration increases under the influence of the activated calicrein-kinin system. Based on the name, FF has a high affinity for molecules of the hemostasis system, and is involved in the process of transforming inactive fibrinogen into active fibrin. It deserves attention to the dynamics of the ability of the FF to bind to heparin - it decreases with the increase in gestational age, and is also suppressed by high concentrations of calcium. The complex of heparin-FF is more closely related to collagen, that is more functionally active than FF itself [4].

To determine the content of PF in the cervicovaginal secretion, the method of immunoassay analysis is used. The concentration of FF in the vaginal secretion above 50 ng / ml in

the gestational period from 22 to 37 weeks is associated with an increased risk of preterm labor within the next 7 days [4,5].

The literature discusses widely the necessity and expediency of using both methods described above for the diagnosis and prevention of premature birth. A test for the determination of fetal fibronectin is necessary in those clinics where transvaginal cervecometry is not possible. On the other hand, is it desirable to use the above-mentioned test to diagnose the threat of premature birth in clinics in the presence of expert transvaginal cervicometry.

The purpose of our study is to assess the need for a joint test for the determination of fetal fibronectin and an expert assessment of transvaginal cervicometry for the timely prevention of premature birth.

Materials and methods. A prospective study was conducted that included 52 patients with a period of 26-27 weeks of gestation and a shortened cervix.

All women were given transvaginal cervicometry with the following parameters: the length of the closed part of the cervix, the opening of the internal cavity, the depth of the prolapse of the fetal membranes, the total length of the cervix. In all patients, the length of the closed part of the cervix was less than 25 mm by transvaginal cervicometry. The examination of women was carried out at the empty urinary bladder, lying on the back with bent knees. The ultrasound sensor was inserted into the vagina directed to the anterior artery of the vagina to obtain a sagittal incision of the cervix.

All patients were tested for fetal fibronectin. Testing Technique: A cotton swab was injected into the vagina in the posterior vault and scrolled several times for 20 seconds. The cotton swab was then placed in a buffer solution (fibronectin collection kit, Adeza Biomedical). The presence or absence of fetal fibronectin was a positive or negative result of the test strip. The concentration of fetal fibronectin greater than 50 ng / ml in the vaginal secretion was regarded as a positive result.

Based on the assessment of the effects of pregnancy, all patients were divided into two groups. The main group (n = 28) included women whose pregnancy ended in preterm labor. The comparison group (n = 24) consisted of women whose pregnancy ended at ≥ 37 weeks gestational age.

Statistical analysis of the data was carried out using the STATISTICA 8.0 program. The normality of the distribution of quantitative indicators was determined by the Kolmogorov-Smirnov method. The analysis of the relationships between the quantitative parameters was calculated using Spearman's rank correlation test. For the presence of a difference in qualitative characteristics, the Fisher's one-sided criterion (p) was used. Statistically significant results were considered at $p < 0,05$.

Results. Our study included a group of 52 patients who had cervical dilatation (CL ≤ 25 mm) with cervical catheterization.

General characteristics of patients in the study group are shown in Table 1.

Table 1. Characteristics of patients

Characteristics	Value M±m, %
Age	29,5±4,2
Gestational age when included in the study	26,4±2,5
Childbirth in the term <34 weeks of pregnancy	13 (25,1 %)
Childbirth in the term 34 to 36^{+6} weeks of pregnancy	16 (30,7 %)
Interm childbirth (≥37 weeks of pregnancy)	23 (44,2 %)

The average age of women was 29.5 ± 4.2 years. The gestational age of pregnant women included in the study was 26.4 ± 2.5 weeks of gestation. Childbirths that occurred in the period up to 34 weeks of gestation - 13 (25.1 %). Of these, those that occurred within two weeks after the start of the study were 6 (46.15 %). In all 6 subjects, a positive test result was found for the determination of fetal fibronectin. Childbirths from the 34th to 36 + 6th weeks of pregnancy occurred 16 (30.7 %). Urgent births were credited to 23 (44.2 %).

The examined pregnant women are divided into two groups. The main group (n = 28) included women with a truncated cervix (<25 mm), whose pregnancy ended in preterm labor. The comparison group (n = 24) consisted of women with a shortened cervix (<25 mm), the pregnancy of which ended in emergency delivery (Table 2). Only one pregnant from the comparison group gave birth to 36 + 3 weeks of pregnancy.

In a study group of 6 patients, a positive test result was found on the FF and all pregnant women were born within two weeks after the positive finding.

In the 13 pregnant groups, childbirth studies took place in less than 34 weeks of gestation. In the period from 34 to 36 + 6 weeks gestation gave birth to 15 patients.

The causes of preterm labor in women with a positive test on FF was the emergence of regular labor activity against the backdrop of drug correction, as well as correction by the setting of obstetric pessaries. In women, the tests of which were the negative causes of preterm labor were mainly VUI and premature withdrawal of amniotic fluid.

Table 2.

Key Features	Main group (n=28), %	Comparison group n=24), %
FF+ CL<25мм	6 (21,4)	0
FF- CL<25мм	22 (78,6)	24 (100)
Childbirth within 14 days after the start of the study	6 (21,4)	0
Childbirth <34 weeks of gestation	13 (46,4)	0
Childbirth from 34 to 36^{+6} weeks of gestation	15 (53,6)	1(4,2)
Interm childbirth (≥37 weeks of gestation)	0	23(95,8)

A direct strong correlation between the total length of the cervix in transvaginal cervicometry, a positive test for determining fetal fibronectin and the term of delivery (r = 0.65) was also found.

Discussion. The study shows that the implementation of transvaginal cervicometry in combination with a test for the detection of fetal fibronectin in a period of less than 34 weeks of gestational period makes it possible to carry out timely and correct correction of the threat of premature births. Since the cervical dilatation is not always a sign of the threat of premature birth, the test for the determination of FF makes it possible to more accurately distinguish between patients for those who require correction of the detected pathology and those that are subject to dynamic outpatient observation.

Some sources of literature have information about a separate conduction of transvaginal cervicometry or a test for the determination of FF in women at risk of premature birth (Rozenberg et al.). But, since the survey was conducted by a non-selective method, we can not consider them to be the most reliable. For the first time, a combination of the above-described Hincz and Schmitz studies was suggested and the informativity of this study proved.

Consequently, in our study, we proved the need for a test to detect PF after travasvaginal cervicometry as the probability of a correct diagnosis of the threat of premature birth.

Conclusions. Thus, a decrease in the length of the cervix in combination with the positive result of the test for the detection of fetal fibronectin is a significant risk factor for the development of premature births and the demonstration of the feasibility of a diagnosis of the threat of preterm labor and a review of the treatment strategy for pregnant women with a shortened cervix.

REFERECES

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008; 371:75-84.
2. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary intervent ions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. Lancet 2008; 371:164-75.
3. Iams JD. Predict ion and early detect ion of preterm labor. Obst et Gynecol 2003; 101:402-12.
4. Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Two-step test : the combined use of fetal f ibronectin and sonographic examinat ion of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. Act a Obst et Gynecol Scand 2002; 81:58-63.
5. Gomez R, Romero R, Medina Schmitz T, Maillard F, Bessard-Bacquaer t S, Kayem G, Fulla Y, Cabrol D, et al. Selective use of fetal fibronectin detection after cervical length measurement to predict spont aneous pret erm delivery in women with preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2006; 194:138-43.
6. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm bir th. Obst et Gynecol 2007; 110(2 Pt 1):311 7.
7. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, Giudicelli Y, Perdu M, Houssin I, et al. Evaluating the risk of preterm delivery: a comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. Am J Obstet Gynecol 1997; 176:196-9.
8. Kurkinen-Raty M, Ruokonen A, Vuopala S, Koskela M, Rutanen EM, Karkkainen T, et al. Combination of cervical interleukin-6 and -8, phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 and transvaginal cervical ultrasonography in assessment of the risk of preterm birth. BJOG 2001;108:875–81.
9. Heath V, Daskalakis G, Zagaliki A, Carvalho M, Nicolaides KH. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery. BJOG 2000; 107: 1276–1281.
10. Rinehart BK, Terrone DA, Isler CM, Scott Barrilleaux P, Bufkin L, Morrison JC. Pregnancy outcome in women with preterm labor symptoms without cervical change. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 1004–1007.

ETIOLOGICAL STRUCTURE OF HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS IN ST. MARINA UNIVERSITY HOSPITAL OF VARNA FOR THE PERIOD 2011-2015

[1]Monov D.,
[2]Paunov Tz.,
[3]Mileva S.,
[3]Deneva D.,
[4]Zeleva E.

Bulgaria, Varna;
[1]Educational Scientific sector "Health inspector" Medical College - Varna Medical University Varna,
[2]Medical University of Varna, Department of" Hygiene and epidemiology",
[3]"St. Marina" University Hospital of Varna,
[4]Medical University of Varna, Sliven branch, Department of " Nursing care"

ARTICLE INFO
Received 31 December 2017
Accepted 19 January 2018
Published 10 February 2018

KEYWORDS
etiology,
microbiological research,
monitoring,
analysis,
nosocomial infections

ABSTRACT
Introduction. Etiology in medical context refers to the study of the causes of diseases (from greek: αίτία – „cause" and λόγος – „science"). In philosophy it refers to causality. Prognosis of healthcare-associated infections (HAIs) depends largely on the severity and microbiological investigations and monitoring of the patents.
Aim. To study the etiology of the HAIs and the percentage of uninvestigated and unproved cases in St. Marina University Hospital of Varna in the period 2011-2015.
Materials. data derived from medical documentation for microbiological investigations; reports and analysis from the microbiological laboratory of the hospital.
Methods. statistical, epidemiological analysis.
Results. Analysis of the etiologic structure of the HAIs for the period of investigation showed decrease of the uninvestigated cases from 3,44 % for 2014 to 0,46 % for 2015. Rising efficacy of the diagnostic methods was notable as well, demonstrated by a decrease in microbiologically unproved cases from 3 % for 2014 to 1,38 % for 2015.
Conclusion. After 2012 the leading cause of nosocomial infections was Acinetobacter baumanni, which caused *20,64 % of the infections in 2014 and* 18,81 % in 2015, respectively. Klebsiella pneumonie which was the leading agent in 2011 fell to second position causing 14,25 % of the infections in the same year. Further comes Pseudomonas aeruginosa (with up to 11,90 % in 2015) followed by *Staphylococcus aureus* (with 10,32 % in 2015). Isolation of the latter have increased twice in a year (it caused only 5,5 % of the HAIs in 2014).

© 2018 The Authors.

Introduction. Etiology is a science that studies causes of the diseases (from greek: αίτία – „cause" and λόγος – „science"). In philosophy it refers to causality (1,2). Unlike any other laboratory investigation, microbiological investigation ends with etiologic diagnosis that is the most accurate and direct way to proper therapy. *The prognosis of the healthcare-associated infections (HAIs) depends largely on the severity and microbiological monitoring of the patents. The general condition of patients and especially co-morbidities are the factors that lead to certain therapeutic procedures. The fact that etiological agents causing infections depend on the premorbid patients' status must be kept in mind. In outpatient healthcare facilities "exported" nosocomial infections are often encountered.* They differ considerably from the typical outpatient infections in terms of microbial spectrum and its higher antimicrobial resistance. According to that, different therapeutic approach is required. Antibacterial therapy depends on the general condition of patients, presence of additional diseases, and especially the preceding antibacterial therapy (3).

The aim is to study the etiologic spectrum of HAIs in St. Marina University Hospital of Varna in the period 2011-2015 as well as the percentage of uninvestigated and unproved cases for the same period.

Materials. Data derived from medical documentation that refer to the microbiological investigations; reports and analysis from the microbiological laboratory of the hospital.

Methods. Statistical, epidemiological analysis.

Results. Etiologic structure of the nosocomial infections and the percentage of uninvestigated and unproved cases in St. Marina University Hospital of Varna for the years 2011 to 2015 are presented in the following figures (fig.1-4).

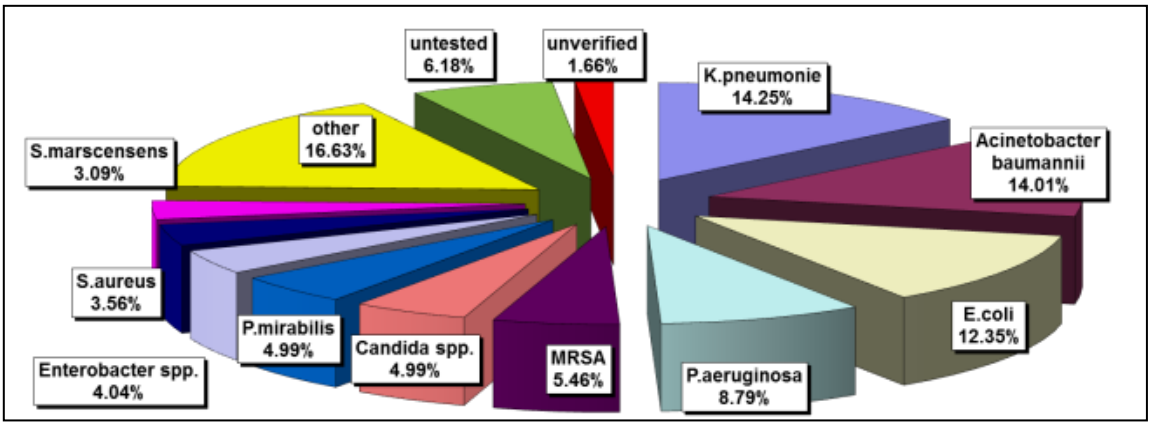


Fig. 1. Etiologic structure of nosocomial infections in St. Marina University Hospital of Varna for the year 2011

In 2011 (Fig. 1) the leading causes of nosocomial infections are: *Klebsiella pneumonie* – 14,25 %, *Acinetobacter baumannii* – 14.01 %, *Escherichia coli* – 12,35 % and *Pseudomonas aeruginosa* – 8,79 %. A decrease in the role of *K.pneumonie* in comparison to the year 2010 when it caused 20,81 % of the infections is notable. Other observation is the increase of *E.coli infections* (9,05 %). *(Bulletin 2010 St. Marina University Hospital of Varna).*

Uninvestigated cases of nosocomial infections are 6,18 %, compared to 4,52 % in 2010. Microbiologically unproved are 1,66 % vs 3,62 % in 2010.

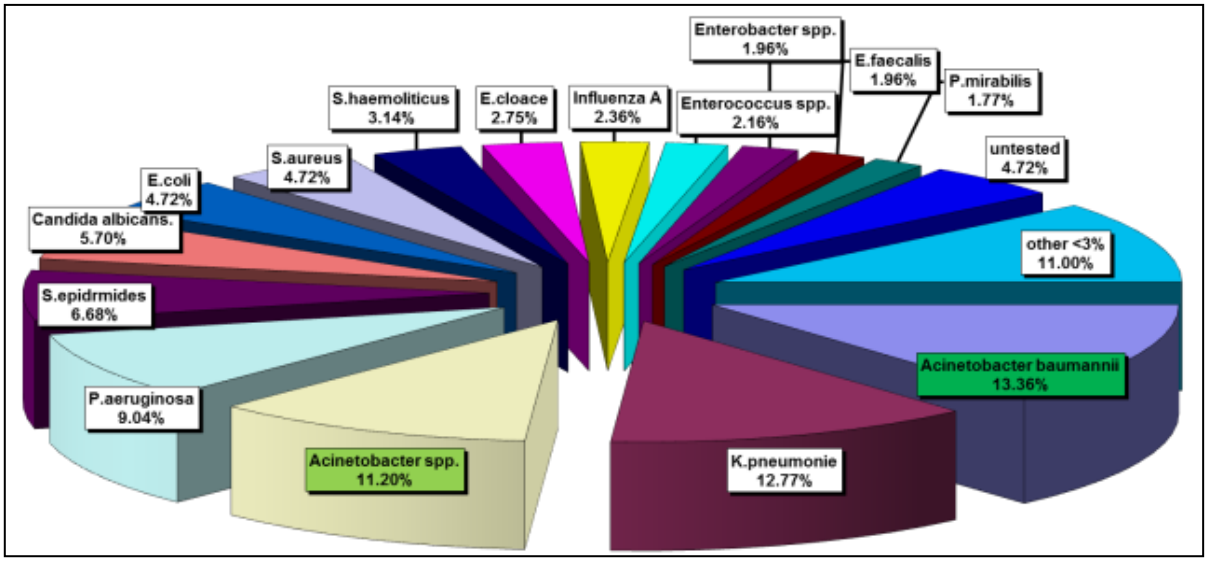


Fig. 2. Etiologic structure of nosocomial infections in St. Marina University Hospital of Varna for the year 2012

In 2012 (Fig. 2*)* the leading cause of nosocomial infections is *Acinetobacter baumannii* (13,36 %). *Acinetobacter spp* are responsible for 11,20 % of the infections and along with *Acinetobacter baumannii* they cause 25 % of the cases. They are followed by *Klebsiella pneumonie* (12,7 %), *Pseudomonas aeruginosa* (9,04 %) and *Staphylococ-cus.epidrmidis* (6,68 %), the last one frequently isolated from cardiac surgery patients. Escherichia coli – 12,35 % (2011) и – 8,79 % (2010). A decrease of E. coli caused infections (4,72 %) compared to 2011 was found.

Uninvestigated and unproved cases of nosocomial infections dropped from 8 % in 2011 to 4,72 % in 2012.

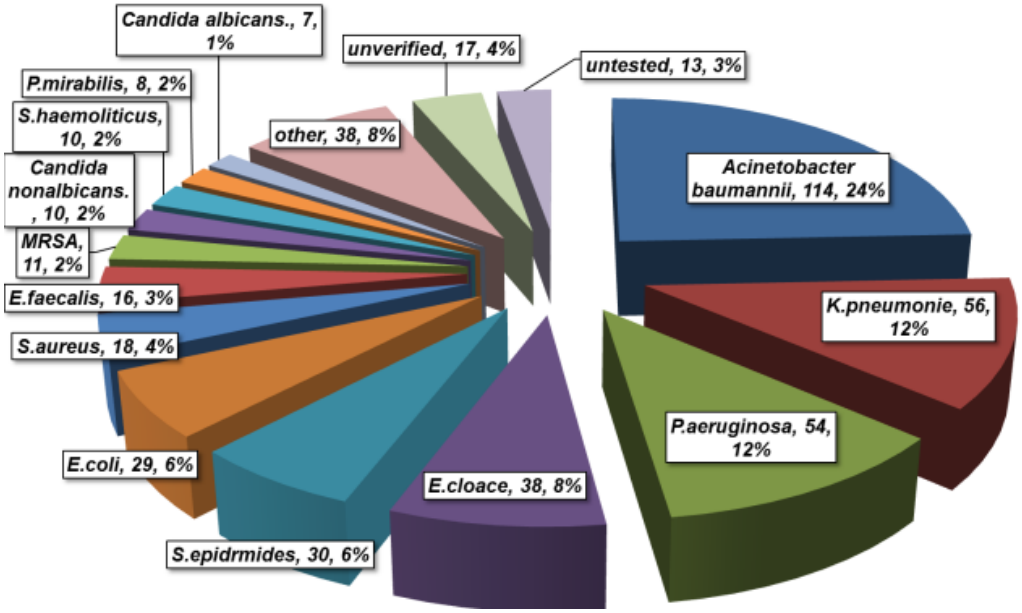


Fig. 3. Etiologic structure of nosocomial infections in St. Marina University Hospital of Varna for the year 2013

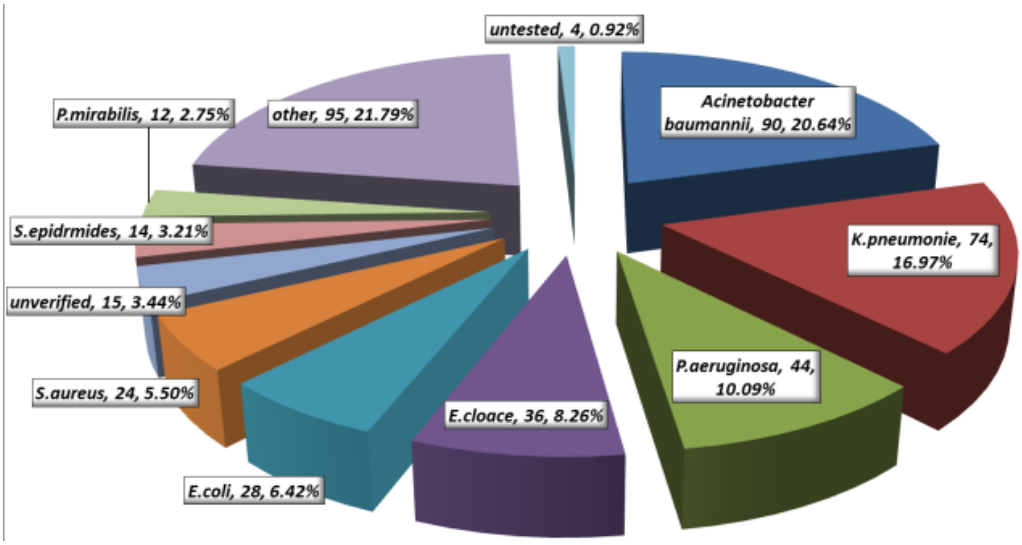


Fig. 4. Etiologic structure of nosocomial infections in St. Marina University Hospital of Varna for the year 2014

In 2014 ***(****Fig. 4.)* the most frequent bacterial agent was again *Acinetobacter baumannii* (20,64 %), followed by *Klebsiella pneumonie* (17 %), *Pseudomonas aeruginosa* (10 %), *E.cloacae* (8 %). The percentage of HAI cases due to *Staphylococcus epidermidis* dropped to 3 % of all. There is no significant differences in isolated nosocomial flora compared to 2013 – the most encountered agent is again *Acinetobacter baumannii* (24 %), followed again by *Klebsiella pneumonie* (12 %), *Pseudomonas aeruginosa* (12 %) and *Staphylococcus epidermidis* (6 %).(2013) Uninvestigated and microbiologically unproved are 3 %, compared to 4,72 % in 2013. (Fig.3)

Acinetobacter baumannii is still the leading nosocomial agent in 2015 (Fig. 5***)*** (18,81 %) but there is a slight tendency for lowering of the cases due to it compared to previous years 20 % (2014) and 24 % (2013). *Klebsiella pneumonie* comes next as a nosocomial pathogene with 12.85 % showing also decreased frequency (17 % in 2014). Slight increase in the cases due to *Pseudomonas aeruginosa* are noted (11,90 %), compared to 10 % in 2014 and 12 % in 2013. In 2015г. *Staphylococcus aureus* nosocomial infections increased twice (10,32 %), compared to 5.5 % in 2014. Uninvestigated and microbiologically unproved infections were < 2 %, compared to 3,44 % in 2014. The rest of the nosocomial pathogenes are similarly distributed throughout the period.

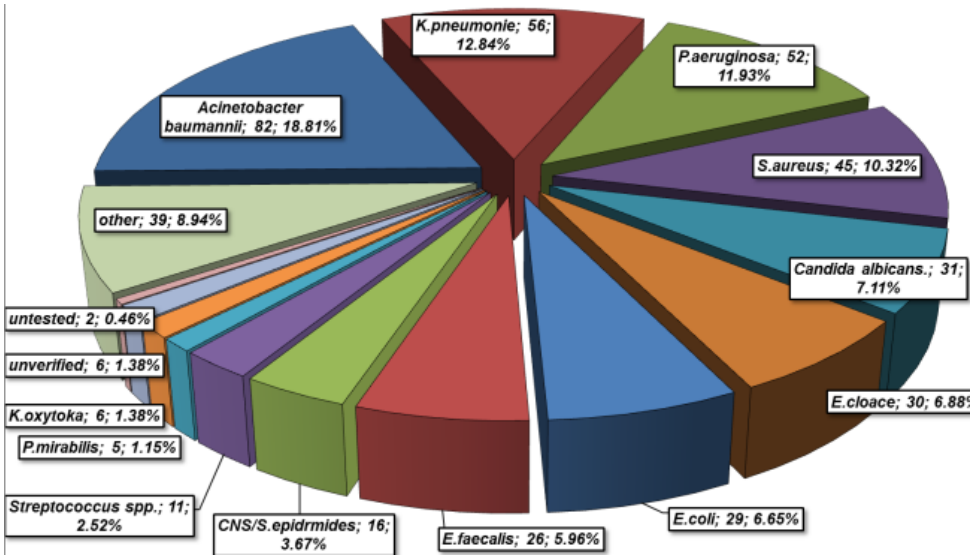


Fig. 5. Etiologic structure of nosocomial infections in St. Marina University Hospital of Varna for the year 2015

Discussion. Analysis of the etiologic structure of healthcare-associated infections (HAIs) in the hospital in the period 2011-2015 shows increasing identification of the etiologic agent, decrease of uninvestigated (from 3,44 % in 2014 to 0,46 % in 2015) and unproved cases (from 3 % in 2014 to 1,38 % in 2015). Enhanced effectiveness of microbiology laboratories as well as the systematic efforts of the HAIs surveillance unit had left to a great progress.

In 2009 I.Mitova and N.Ribarova published the results of a study about the dynamics, etiologic and clinical structure of the nosocomial infections in Bulgaria for the period 1982-2008. Forty nine percent of the registrated nosocomial infections were etiologically proved, 18,83 % have left unidentified, uninvestigated – 32,13 %. For comparison, the percentage of the identified nosocomial infections in the 80's of the 20th century was 46,7 %, the unidentified – 23,82 % and the uninvestigated ones – 29,48 %.

The current study found 22 etiologic agents of HAIs for the period 2011-2015 with marked superiority of *Klebsiella pneumonie* – 14,25 % in 2011, 12,77 % in 2012, 12 % in 2013, 16,97 % in 2014 and 12,80 % in 2015. *Acinetobacter baumannii* was identified in 14.01 % of the cases in 2011, 13,36 % in 2012, 20,64 % in 2013 and 18,81 % in 2015. *Escherichia coli* was the isolated pathogene in 12,35 % in 2011, 4,72 % in 2012, 6,42 % in 2014 and 6,65 % in 2015. *Pseudomonas aeruginosa* was isolated in 8,79 % in 2011, 0,04 % in 2012, 12 % in 2013, 10,08 % in 2014 and 11,93 % in 2015 (Fig.4,5,6,7).

Ts. Paunov and al. (2005, 2006) published the results of a comparative study of the etiologic structure of HAIs in the same hospital and the Hospital of Dobrich. The researchers found that in 2003, 19 bacterial species were responsible for the HAIs in St.Marina hospital of Varna, while 16 were the species in the Hospital of Dobrich. In 2004 they were 17 and 22, and in 2005 – 23 and 31, respectively. Researchers also found differences between the two hospitals in terms of etiologic profile of the HAIs. Still, *P. aeruginosa, S. aureus, S. marcescens, A. baumanii, K. pneumoniae* were shared part of the leading ten bacterial causes of nosocomial infections in both hospitals.

An inpatient outbreak caused by *Klebsiella pneumoniae* ESBL took place in St. Marina University Hospital that began in the Pediatric Intensive Care Unit with further propagation to the Infectious department.(6,8) This episode is a reflection of *Klebsiella pneumoniae* capacity for aggressive distribution in the last decades. According to L.Mihaylova et al. (2012) the leading nosocomial agent in another university hospital – Dr Georgi Stranski hospital of Pleven is *E. coli* – 19.3 %, followed by *Staphylococcus aureus* and *S. epidermidis* - 23.2 % for both.

Systematic analysis of the circulating bacterial pathogenes in inpatient settings is one of the daily tasks of the commission for antibacterial therapy politics of the hospital, which purpose is to restrain antibacterial overuse, main cause of microbial resistance.

Conclusions. After 2012, the leading etiologic cause of nosocomial infections is *Acinetobacter baumanni*, that is responsible for

13,36 % of the infections in 2012, 24 % in 2013, 20,64 % in 2014 and 18,81 % in 2015.

In 2011 the most encountered pathogene was *Klebsiella pneumonie*, causing 14,25 % of the HAIs. In the next years the percentage of infections due to it slightly decreased -12,7 % in 2012, 12 % in 2013, 12.85 % in 2015. Only one deviation from that tendency was observed – *Klebsiella* caused 17 % of HAIs in 2014.

With some hesitations, the third place as a nosocomial pathogene was occupied by *Pseudomonas aeruginosa*, that started from the modest 8,79 % of the HAIs in 2011 but in the next years showed slight but constant increase as follows: 9,04 % in 2012; 12 % in 2013; 10 % in 2014; 11,90 % in 2015. However, *Staphylococcus aureus* was the pathogene showing most significant rise as percentage of the nosocomial infections due to it – from 5.5 % in 2014 to 10,32 % in 2015.

REFERENCES

1. https://bg.wikipedia.org/wiki/ %d0 %95 %d1 %82 %d0 %b8 %d0 %be %d0 %bb %d0 %be %d0 %b3 %d0 %b8 %d1 %8f
2. http://www.onlinerechnik.com/duma/ %d0 %b5 %d1 %82 %d0 %b8 %d0 %be %d0 %bb %d0 %be %d0 %b3 %d0 %b8 %d1 %8f
3. https://www.medinfo.bg/spisanie/2011/12/statii/bakterialni-prichiniteli-na-pnevmoniite-v-detska-vyzrast-1216
4. J. Mitova, N. Ribarova, Research on the Dynamics of the Etiological and Clinical Structure of Nosocomial Infections in Bulgaria in the Period 1982-2008. Nosocomial Infections, No. 1-2, 2009, 55-61
5. L. Mihaylova, S. Iliev, N. Maneva, T. Lukanov, I. Petkova, M. Marinova-Sunkova Supervision of Nosocomial Infections and Antimicrobial Therapy in High Risk Clinical Units in the University Hospital in Pleven: retrospective study for the period 2008 - 2010, Nosocomial infections, bp1-2,2012 83-89
6. L. Mihailova, S. Iliev, N. Gacheva. Frequency and Etiological Structure of Nosocomial Infections / Vbi in University Hospital "Dr. Georgi Stranski" - Pleven: Epidemiological Analysis for the Period 2003-2005 Nosocomial Infections, 1-2,2012., 101-109
7. C. Paunov, N. Vulkanova, D. Stoycheva, T. Panayotova, N. Alexandrova.. Comparative study of the species and etiological structure of nosocomial infections in UMHAT "St. Marina - Varna and the hospital - Dobrich. Nosocomial infections, nos. 2,2005, 41-44
8. C. Paunov, K. Bozhkova, M. Kyoseva.. ESBL-producing klebsiella pneumoniae-inducing bladder: results of the epidemiological study and microbiological studies. Nosocomial infections No. 2,2006,. 35-39

ВПЛИВ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПІСЛЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЙНИХ ВТРУЧАНЬ

к. мед. н., доцент кафедри ***Вакалюк І. І.***

Україна, м. Івано-Франківськ, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини стоматологічного факультету

ARTICLE INFO

Received 03 January 2018
Accepted 19 January 2018
Published 10 February 2018

KEYWORDS

stable coronary heart disease, nonalcoholic fatty liver disease, revascularization interventions, antiplatelet therapy

© 2018 The Author.

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of antiplatelet therapy in the complex treatment of the patients with stable coronary heart disease (CHD), who had been conducted interventions of myocardium revascularization on the background of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). 170 patients with stable CHD who have had an acute coronary syndrome more than 3 months ago were observed. Among them were patients without NAFLD, with non-alcoholic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis. It was revealed, that the state of platelet hemostasis in patients with stable CHD directly depended on the presence of NAFLD, that caused the formation of more severe violations of platelet aggregation activity on the background of non-alcoholic steatohepatitis. It was established, that the effectiveness of antiplatelet therapy by platelets aggregation activity parameters in patients with stable CHD depended on NAFLD severity, and subjected to heavier control in the case of non-alcoholic steatohepatitis.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає стійку позицію у структурі серцево-судинної смертності та є провідною причиною інвалідизації працездатного населення у світі та в Україні, зокрема [4]. Особливо небезпечним її проявом є гостра коронарна подія, частота якої у західному регіоні складає близько 20 % [10]. На сьогоднішній день реваскуляризація міокарда набуває все більшого поширення не тільки внаслідок стрімкого розвитку сучасної медицини, але й зростання відсотку формування коморбідної патології, що потребує застосування найбільш ефективного комплексного підходу до ведення даної категорії хворих [5]. Адже, відомо, що поєднання ІХС та захворювань печінки патогенетично обумовлюють перебіг та прогресування один одного, що, в свою чергу, суттєво збільшує відсоток кардіоваскулярної смертності [6].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) займає одну з провідних позицій серед дифузних захворювань печінки в усьому світі та виникає в 17-33 % хворих у загальній популяції [16]. НАЖХП класифікується на кілька стадій, що включають стеатоз, стеатогепатит, фіброз і цироз печінки, які відображають її поступове прогресування. Зокрема, встановлено, що НАЖХП прогресує в неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) від 13 % до 33 % випадків [3, 8]. Відомо, що НАЖХП тісно пов'язана з ожирінням, надлишковою масою тіла, інсулінорезистетністю, атерогенною дисліпідемією та цукровим діабетом 2-го типу, частота яких, на сьогоднішній день, сягає пропорцій епідемій [11, 17]. Більше того, встановлено, що у пацієнтів із НАЖХП спостерігається значно вища частота серцево-судинних захворювань, ніж у пацієнтів без НАЖХП незалежно від наявності ожиріння та традиційних факторів ризику кардіо-васкулярної патології. Зокрема, показник серцево-судинної смертності за умов наявності стеатозу збільшується в чотири рази, а у групі хворих на НАСГ значно переважає показник смертності від захворювань печінки, складаючи при цьому 36 % проти 6,8 % [10, 14].

Більше того, НАЖХП тісно асоціюється з протромботичним станом [12, 15]. Це, насамперед, пояснюється тим, що печінка відіграє безпосередню роль у гемостазі,

оскільки більшість коагуляційних факторів, антикоагулянтні білки та компоненти фібринолітичної системи синтезуються печінковими паренхіматозними клітинами [7]. З огляду на це, важлива роль у лікуванні хворих із такою поєднаною патологією належить саме антитромбоцитарній терапії. Згідно з сучасними клінічними рекомендаціями антитромбоцитарна терапія може бути призначена на невизначено тривалий термін з метою вторинної профілактики атеротромботичних ускладнень [14]. Однак, особливу увагу привертають до себе цілий ряд невирішених питань, а саме, можливість, ефективність та безпечність застосування подвійної антитромбоцитарної терапії при стабільній ІХС, поєднаній з НАЖХП.

Мета дослідження. Оцінити ефективність антитромбоцитарної терапії в комплексному лікуванні хворих на стабільну ІХС, яким були проведені втручання з реваскуляризації міокарда за умов наявності НАЖХП.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом дослідження стали 170 хворих (середній вік 53,8±4,7 років) на стабільну ІХС, котрі перенесли гострий коронарний синдром більше 3 місяців тому та, яким були проведені втручання по реваскуляризації міокарда. За даними детального клініко-діагностичного обстеження хворі були розподілені залежно від наявності та перебігу НАЖХП: I група - хворі без НАЖХП (n=90); II група - хворі з НАЖХП у стадії стеатозу (n=48); III група - хворі з НАЖХП у стадії стеатогепатиту (n=32). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Діагноз стабільної ІХС був верифікований за даними електрокардіографії, результатами коронарографії, наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда та втручань по реваскуляризації міокарда відповідно до уніфікованого клінічного протоколу "Стабільна ішемічна хвороба серця" (Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 року) [10]. Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу "Неалкогольний стеатогепатит" (Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року) [9], Адаптованої клінічної настанови "Неалкогольна жирова хвороба печінки" [1], згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [13].

Усім хворим проводили загально-клінічне обстеження (аналіз скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя, об'єктивного статусу), електрокардіографію, ехокардіографію, коронарографію, ультразвукове дослідження печінки, оцінку функціонального стану печінки та тромбоцитарної ланки гемостазу.

Тромбоцитарний гемостаз оцінювали за показниками агрегаційної активності тромбоцитів (ступінь агрегації, швидкість агрегації, час агрегації, кількість тромбоцитів, фактор Віллебрандта) за допомогою агрегометра АР 2110 «Солар» (Білорусія) з використанням аденозиндифосфату 2,5 мкмоль/л за загальновизнаною методикою [2].

Всі, залучені до дослідження, хворі отримували стандартну терапію, що включала бета-адреноблокатори, нітрати пролонгованої дії, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ чи сартани (за необхідності), статини в індивідуально підібраному дозуванні, подвійну антитромбоцитарну терапію, що передбачала прийом ацетилсаліцилової кислоти у дозі 75 мг на добу всередину та клопідогрелю у дозі 75 мг на добу всередину. Оцінку ефективності застосованої антитромбоцитарної терапії проводили через 3 місяці лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «Statistica» v. 10.0 StatSoft, USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Середні величини подані у вигляді (M±m), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього. Результати вважали статистично достовірними при значенні $p<0,05$.

Результати дослідження. Встановлено, що стан тромбоцитарного гемостазу за показниками агрегаційної активності тромбоцитів залежить від наявності та стадії перебігу НАЖХП (Таблиця 1). Зокрема, якщо у хворих I групи базальний рівень часу агрегації був нижчим на 12,3 % порівняно з контролем, то в пацієнтів на неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ) цей показник був нижчим на 25,4 % порівняно з контролем і на 14,9 % порівняно з хворими I групи ($p<0,05$) відповідно. Більше того, при неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) вихідний рівень часу агрегації був нижчим на 34,6 % порівняно з контрольною групою, на 25,4 % - порівняно з хворими I групи та на 12,3 % - порівняно з II групою ($p<0,05$) відповідно.

У свою чергу, швидкість агрегації була вищою порівняно з контролем на 12,8 % (I група), на 27,2 % (II група) та на 43,7 % (III група) відповідно ($p<0,05$). При цьому, у хворих на НАЖГ базальний рівень швидкості

агрегації на 12,8 % переважав значення цього показника у хворих I групи (p<0,05). При НАСГ швидкість агрегації була більшою на 27,4 % порівняно з хворими I групи та на 13,0 % порівняно з хворими II групи (p<0,05) відповідно. Подібні закономірності змін спостерігали за базальним рівнем ступеня агрегації. Зокрема, у хворих II групи цей показник був вищим на 28,2 % порівняно з контролем і на 13,2 % - порівняно з його величиною у хворих I групи (p<0,05). Натомість, у хворих III групи ступінь агрегації достовірно перевищував його величину як у контролі - на 43,4 %, так і у хворих I групи – на 26,7 % та II групи – на 11,9 % відповідно (p<0,05).

Таблиця 1. Динаміка показників тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на стабільну ІХС, яким проведені втручання з реваскуляризації міокарда, залежно від наявності та перебігу НАЖХП, (M±m)

Показник, одиниці виміру		Контрольна група (n=20)	I група (n=90)		II група (n=48)		III група (n=32)	
			базальний рівень	через 3 місяці	базальний рівень	через 3 місяці	базальний рівень	через 3 місяці
АДФ-індукована агрегація тромбоцитів	Час агрегації, сек	15,70 ±1,84	13,77 ±1,61 * &	15,51 ±1,78 §&	11,71 ±1,73 * ¶&	13,03 ±1,68 * §¶&	10,27 ±1,52 * ¶&	11,02 ±1,76 * ¶
	Δ			+1,74		+1,32		+0,75
	Швидкість агрегації, %/сек	14,13 ±0,30	15,94 ±0,48 * &	13,85 ±0,32 §&	17,98 ±0,56 * ¶&	15,97 ±0,34 * §¶&	20,31 ±0,64 * ¶&	18,80 ±0,47 * ¶
	Δ			-2,09		-2,01		-1,51
	Ступінь агрегації, %	21,08 ±0,68	23,86 ±0,47 * &	19,42 ±0,35 §&	27,02 ±0,62 * ¶	23,29 ±0,37 * §¶&	30,23 ±0,81 * ¶&	27,64 ±0,58 * ¶
	Δ			-4,44		-3,73		-2,59
	Кількість тромбоцитів, тис/мкл	268,25 ±10,56	302,59 ±11,31 * &	244,49 ±8,43 §&	342,82 ±10,48 * ¶&	292,43 ±9,36 * §¶&	383,67 ±11,73 * ¶&	346,89 ±10,28 * ¶
	Δ			-58,10		-50,39		-36,78
	Фактор Віллебрандта, %	189,26 ±7,19	216,51 ±8,43 * &	179,67 ±6,38 §&	241,49 ±9,56 * ¶&	207,17 ±7,39 * §¶&	270,36 ±10,48 * ¶&	247,92 ±8,87 * ¶
	Δ			-36,84		-34,32		-22,44

Примітки: * – достовірність різниці порівняно з контрольною групою (p<0,05); § – достовірність різниці через 3 місяці лікування порівняно з базальним рівнем у групі (p<0,05); ¶ – достовірність різниці порівняно з відповідним показником у хворих без НАЖХП (p<0,05); & – достовірність різниці порівняно з відповідним показником у хворих на НАСГ (p<0,05); Δ – різниця зміни показника у групі через 3 місяці лікування відносно базального рівня.

Кількість тромбоцитів наростала в міру прогресування НАЖХП, будучи при цьому найвищою у хворих на НАСГ. Зокрема, якщо у хворих I групи цей показник переважав величину контролю на 12,8 %, то в II групі – був вищим на 13,3 % порівняно з хворими I групи та на 27,8 % - порівняно з контролем (p<0,05) відповідно. Натомість, при НАСГ кількість тромбоцитів була вірогідно більшою на 26,8 % за їх величину в I групі та на 12,0 % порівняно з їх значенням у хворих II групи (p<0,05) відповідно. У свою чергу, базальний рівень фактора Віллебрандта поступово наростав у міру прогресування НАЖХП і досягнув свого найбільшого значення при НАСГ, що було вище на 42,9 % порівняно з контролем, на 24,9 % - порівняно з хворими I групи та на 11,9 % - порівняно з II групою (p<0,05) відповідно.

Оцінка ефективності антитромбоцитарної терапії через 3 місяці лікування виявила негативний вплив НАЖХП на динаміку показників агрегаційної активності тромбоцитів. Зокрема, якщо у хворих I групи час агрегації під впливом лікування збільшився на 12,6 %, досягнувши величини контролю (p<0,05), то у хворих II і III груп динаміка зміни цього показника була не такою значною. Відповідно, у хворих II групи цей показник зріс на 11,3 % порівняно з його початковим значенням, що було нижче на 15,9 % порівняно з його величиною через 3 місяці лікування у хворих I групи (p<0,05). Натомість, при НАСГ час агрегації під

впливом лікування мав лише тенденцію до зростання, будучи на 7,3 % вищим порівняно з його вихідним значенням (p>0,05), що було на 15,4 % нижче - порівняно з відповідною його величиною в II групі хворих (p<0,05).

У свою чергу, швидкість і ступінь агрегації у хворих I групи через 3 місяці застосованого лікування зменшилась на 13,1 % та 18,6 % порівняно з їх початковим рівнем, що, відповідно, дозволило їм досягти величини в контролі (p<0,05). Натомість, при НАЖГ швидкість агрегації знизилась лише на 11,2 % порівняно з її базальним рівнем, переважаючи, при цьому, відповідний показник у хворих I групи на 15,3 % (p<0,05). Ступінь агрегації, у хворих II групи під впливом лікування знизився на 13,8 % та залишився вищим порівняно з відповідною його величиною у хворих I групи на 19,9 % (p<0,05). Більше того, при НАСГ швидкість і ступінь агрегації знизились лише на 7,4 % та 8,6 % порівняно з їх вихідним значенням (p>0,05), що обумовило достовірне переважання цих показників на 35,7 % та 42,3 % порівняно з відповідним їх рівнем після лікування у хворих I групи (p<0,05), і на 17,8 % та 18,7 % - порівняно з відповідним їх рівнем після застосованої терапії у хворих II групи (p<0,05) відповідно.

Різниця зміни кількості тромбоцитів під впливом трьох-місячного лікування була найбільш суттєвою у хворих I групи, складаючи при цьому – 58,10. У свою чергу, у хворих II групи цей показник був дещо меншим і становив -50,39, що було на 13,3 % нижче порівняно з I групою хворих (p<0,05). Натомість, у III групі різниця зміни цього показника була найменшою, складаючи при цьому -36,78, що забезпечило зниження кількості тромбоцитів на 9,6 % порівняно з їх базальним рівнем (p>0,05).

Фактор Віллебрандта під впливом застосованої антитромбоцитарної терапії у хворих I групи знизився на 17,0 % порівняно з його вихідним значенням (p<0,05). У хворих II групи динаміка зміни цього показника була менш суттєвою, що обумовило його зменшення на 14,2 % порівняно з його початковим значенням, що було на 15,3 % вище порівняно з відповідним показником після лікування в I групі хворих (p<0,05). Натомість, у хворих III групи через 3 місяці лікування фактор Віллебрандта мав лише тенденцію до зниження та досягнув величини, що була нижчою на 8,3 % порівняно з його вихідним значенням (p>0,05).

Таким чином, описана динаміка змін агрегаційної активності тромбоцитів під впливом лікування встановила достатню ефективність антитромбоцитарної терапії у хворих на стабільну ІХС після реваскуляризаційних втручань за умов відсутності НАЖХП. Однак, у хворих на стабільну ІХС на тлі НАЖХП достатнього контролю тромбоцитарної ланки гемостазу під впливом трьох-місячного лікування не було досягнуто. Це, в свою чергу, обумовлює необхідність проведення тривалої антитромбоцитарної терапії у даної категорії хворих, а також пошук можливості її посилення шляхом призначення відповідної диференційованої гепатопротекторної терапії, що в сукупності забезпечить покращення метаболізму антитромбоцитарних препаратів і сприятиме підвищенню їх лікувального ефекту.

Висновки.

1. Стан тромбоцитарного гемостазу у хворих на стабільну ІХС, яким були проведені втручання з реваскуляризації міокарда безпосередньо залежить від наявності супутньої НАЖХП, що обумовлює формування більш тяжчих порушень агрегаційної активності тромбоцитів на тлі коморбідної патології, особливо при НАСГ.

2. Ефективність впливу на тромбоцитарну ланку гемостазу за показниками агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на стабільну ІХС, яким були проведені втручання з реваскуляризації міокарда залежить від наявності та перебігу НАЖХП і піддається важчому контролю при НАСГ.

Перспективи подальшого дослідження. Подальші дослідження необхідно спряму-вати на розробку нових диференційованих підходів до довготривалої антитромбо-цитарної та гепатопротекторної терапії у хворих на стабільну ІХС на тлі НАЖХП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах "Неалкогольна жирова хвороба печінки" [Електронний ресурс] / [Н. В. Харченко, О. М. Ліщишина, Г. А. Анохіна та ін.] // 2014. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf.

2. Детекторская Л. Н. Лабораторные исследования в клинике / Л. Н. Детекторская, Р. П. Золотницкая. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.

3. Зайцева О. Е. Неалкогольный стеатогепатит. Больше чем просто стеатоз? // Therapia. – 2016. – №7. – С. 111.

4. Коваленко В. М. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький, Д. М. Мороз. – К.: 2016. – 261 с.

5. Колесникова Е. В. Современный пациент с заболеванием печени и патологией сердечно-сосудистой системы: какой выбор сделать? / Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 2 (76). – С. 82–94.

6. Михайловська Н. С. Взаємозв'язок неалкогольної жирової хвороби печінки з компонентами метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця / Н. С. Михайловська, Л. Є. Міняйленко // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Том 20, № 1 (77). – С. 79–83.

7. Морозов Ю. А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика / Ю. А. Морозов, Р. В. Медников, М. А. Чарная // Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. – 2014. – № 1. – С. 162–174.

8. Степанов Ю. М. Стеатоз печени и стеатогепатит - неизбежность смешанного генеза / Ю. М. Степанов // Гастроентерологія. – 2014. – № 4. – С. 136-142.

9. Уніфікований клінічний протокол "Неалкогольний стеатогепатит" [Електронний ресурс] / [М. К. Хобзей, Н. В. Харченко, О. М. Ліщишина та ін.] // Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukp_nsg.pdf.

10. Уніфікований клінічний протокол "Стабільна ішемічна хвороба серця" [Електронний ресурс] / [В. В. Кравченко, М. Ю. Соколов, Т. В. Талаєва та ін.] // Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 року. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf.

11. Фадєєнко Г. Д. Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих / Г. Д. Фадєєнко, В. А. Чернишов // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 2. – С. 11–20.

12. Barrera F. Prothrombotic Factors and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Additional Link to Cardiovascular Risk? / F. Barrera, J. George // Journal of Hepatology. – 2014. – Vol. 59, No. 1. – P. 16–18. DOI 10.1002/hep.26588.

13. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 64(6). – P. 1388–1402.

14. Francque S. M. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications / S. M. Francque, D. van der Graaff, W. J. Kwanten // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 65. – P. 425–443.

15. Sven M. Francque. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications / Sven M. Francque, Denise van der Graaff, Wilhelmus J. Kwanten // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 65. – P. 425-443.

16. World Gastroenterology Organization. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines // World Gastroenterology Organisation. 2012 [cited 2012 Dec 1]. Available from: http://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html.

17. World Gastroenterology Organization. Obesity: World Gastroenterology Organization Global Guideline // World Gastroenterology Organization. 2012 [cited 2012 Dec 1]. Available from: http://www.worldgastroenterology.org/obesity.html.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОТИТАХ

к. м. н. ***Калиев А. Р.,***
д. м. н. ***Кожантаева С. К.***

Казахстан, Актобе, Западно Казахстанский Государственный медицинский университет имени Марата Оспанова

ARTICLE INFO
Received 05 January 2018
Accepted 24 January 2018
Published 10 February 2018

KEYWORDS
Chronic otitis media,
sensorineural hearing loss,
cerebral vessels,
cerebral blood flow,
hypoxia

© 2018 The Author.

ABSTRACT
Chronic suppurative otitis media due to chronic intoxication and pathological changes in the middle ear in the pathological process involved and the internal ear, which is the reason for the development of sensorineural component of hearing loss. The cerebral circulation that occur with hypoxemia, violating to some extent the metabolism of the Central structures at the same time and impairs neurotrophic regulation of the inner ear. The purpose of the study the study of the nature of the changes of brain vessels in conditions of chronic inflammation in the middle ear. Long an active inflammatory process in the middle ear leads to a reduction of the diameter and density of vessels, the number of capillaries in contact with the body cells. The degree of disruption of the structure of the vessels in the brain from patients with chronic suppurative otitis media is closely linked with the duration of the inflammatory process.

Введение. Нарушение мозгового кровообращения, протекающий с гипоксемией, нарушая в той или иной степени метаболизм центральных структур, ухудшает одновременно и нейротрофическую регуляцию внутреннего уха [1,2]. Однако имеются сведения, указывающие на отсутствие корреляции между патологическими изменениями внутреннего уха и головного мозга при некоторых формах его сосудистой патологии [3].

При хронических средних отитах возникает гипоксия внутреннего уха, которая приводит к снижению слуха по звуковоспринимающему типу [4,5].

Цель нашего исследования изучение характера изменений сосудов головного мозга в условиях хронического воспалительного процесса в среднем ухе.

Материал и методы исследования. Для решения этой цели был изучен головной мозг 24 людей, погибших скоропостижно от причин, не связанных с повреждением черепа, страдавших хроническим гнойным средним отитом. Возраст исследуемых колебался от 45 до 51 года. Объектом изучения явилась кора поперечных височных извилин. Из указанных областей вырезались кусочки, фиксировали в 10 % растворе формалина или жидкости Карнуа и заливали в парафин или желатину. Гистологические срезы окрашивали крезилвиолетом по Ниссля [6]. Кровеносные сосуды инъецировали тушь-желатиновой массой и солями нитрата серебра, а размеры пирамидных клеток определяли по Б. Н. Клосовскому-Н. С. Сазоновой-Л. Ф. Стебаевой с использованием сетки Автандилова [7,8]. Морфометрическое исследование проводили с помощью винтового окуляра-микрометра типа МОВ 1-15^{X}. При этом измеряли диаметр капилляров, устанавливали их численность в поле зрения микроскопа. Вес цифровой материал анализировали посредством вариационной статистики. Достоверным считали результат, если ошибка средней не превышала 5 % ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение. Сосуды микроциркуляторного русла окружают пирамидные клетки слуховой коры со всех сторон в виде корзинки, внутри который лежат клетки коры. В петлях сосудистой сети могут располагаться по 1-2-3 и более пирамидных клеток.

В контрольной группе в поперечных височных извилинах суммарный показатель поперечного сечения сосудов микроциркуляторного русла колеблется от 185 мкм^2 до 678 мкм^2. Кроме того слои коры имеют разное количество сосудов и соответственно меняется суммарный показатель поперечного сечения сосудов.

Так, в контрольной группе I слой слуховой коры имеет мелкие сосуды (5-10 мкм²). Суммарный показатель поперечного сечения сосудов равен 250 мкм². II слой имеет кровеносные сосуды преимущественно крупнее, чем в I слое (11-13 мкм²). Однако суммарный показатель поперечного сечения составляет

несколько меньше, чем в 1 слое – 280 мкм². III слой имеет кровеносные сосуды среднего калибра 70-80. Суммарный показатель поперечного сечения кровеносных сосудов значительно превосходит все слои коры и составляет 560 мкм². IV слой - кровеносные сосуды 50-55 располагаются равномерно. Суммарный показатель поперечного сечения сосудов равен 270 мкм². V слой - кровеносные сосуды разного калибра от 5- мкм² до 50 мкм². Сосудов относительно много. Суммарный показатель поперечного сечения сосудов равен 678 мкм². VI слое кровеносные сосуды – 50 мкм². Суммарный показатель поперечного сечения сосудов равен 260 мкм². VII слой – кровеносные сосуды редкие и их мало, однако поперечное сечение равен 70 мкм², а суммарный показатель поперечного сечения сосудов равен 185, так как их мало.

Иная картина сосудов наблюдается в слоях слуховой коры в условиях длительного воспалительного процесса в ухе.

I слой слуховой коры имеет мелкие сосуды (3-7 мкм²). Суммарный показатель поперечного сечения сосудов равен 180 мкм². II слой имеет кровеносные сосуды преимущественно крупнее, чем в I слое (7-9 мкм²). Однако суммарный показатель поперечного сечения составляет несколько меньше, чем в 1 слое – 210 мкм². III слой имеет кровеносные сосуды среднего калибра. Суммарный показатель поперечного сечения кровеносных сосудов значительно превосходит все слои коры и составляет 350 мкм². IV слой - кровеносные сосуды располагаются равномерно. Суммарный показатель поперечного сечения сосудов равен 140 мкм². V слой - кровеносные сосуды разного калибра от 5- мкм² до 30 мкм². Суммарный показатель поперечного сечения сосудов равен 470 мкм². VI калибр сосудов равен 30 мкм². Суммарный показатель поперечного сечения сосудов равен 150 мкм². VII слой – кровеносные сосуды имеют калибр 50 мкм², а суммарный показатель поперечного сечения сосудов равен 110 мкм².

Из таблицы 1 видно изменение поперечного сечения сосудов в условиях хронического среднего отита по сравнению с контрольной группой. Уменьшение поперечного сечения сосудов связано с сужением их. Особенно отмечается сужение капилляров более мелкого калибра. А изменение суммарного показателя поперечного сечения сосудов в сторону уменьшения при длительном активном воспалительном процессе в среднем ухе указывает на нарушение микроциркуляции капилляров, к гибели пирамидных клеток, которые окружены сосудами.

Таблица 1. Характеристика сосудисто-капиллярной сети головного мозга в условиях хронического среднего отита

Слои коры	плотность	диаметр капилляров	Количество капилляров, окружающих клетки
I	1160-1320 / 1000	2-8	7-8
II	1360-1320 / 1100	2-6	8-9
III	1560-1620 / 1600	3-9	7-8
IV	1360-1420 / 1400	3-7	4-5
V	1860-1620 / 1600	2-5	5-6
VI	960-820 / 800	2-4	3-4
VII	760-620 / 700	2-5	3-4

Следует обратить внимание на тот факт, что и удельная площадь пирамидных клеток коры поперечных височных извилин уменьшается. Наблюдается изменения внутренней структуры, выражающейся в интенсивности импрегнации и чередованием утолщений и сужений волокон. Морфологическое изучение материала с изменением и подсчетом капилляров позволило установить уменьшение их диаметра.

Описанные выше морфологические изменения со стороны мозга у лиц, находящихся в состоянии хронического гнойного среднего отита сопровождаются изменением нервных клеток и кровеносных сосудов. Нервные клетки часто набухают и частично сморщиваются. Диаметр капилляров как показали результаты статистической обработки, уменьшается. Скорее всего, это, объясняется выявленными нами утолщением стенки сосудов, падением тонуса церебральных артерий и снижением давления крови, поступающей в микроциркуляторное русло.

Таким образом, длительный активный воспалительный процесс в среднем ухе приводит к уменьшению диаметра и плотности сосудов, количества капилляров соприкасающихся с телом клетки. Степень нарушения структуры сосудов в мозге у больных перенесших хронический гнойный средний отит была связана тесно с длительностью воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. К. Кожантаева. Морфологические изменения нервных волокон при хронических гнойных средних отитах.//Материал XII Российского конгерсса оториноларингологов 12-13 ноябрь 2013, Москва.
2. С. К. Кожантаева. Морфологические изменения ретрокохлерного отдела слухового анализатора при хронических гнойных средних отитах.//Материал XII Российского конгерсса оториноларингологов 12-13 ноябрь 2013, Москва.
3. Goodhill V., Brockman R. Secretory otitis media //Ear, disease, deafness and diagnosisEd.V. Goodhill. –London. -1979. – P.307-399.
4. М. А. Ононова, М. В. Малания. О структурных изменениях интракохлеарных волокон слухового нерва и слуховой коры головного мозга при нарушении мозгового кровообращения //Вестник оториноларингологии. 1980, №2. С.46-48.
5. В. Т. Пальчун, Т. С. Полякова, Н. Л. Кунельская, С. А. Богданец. Медикаментозная коррекция кохлеовестибулярных нарушений.//Вестник оториноларингологии. 2004.№4.С.36-39.
6. Nussl Fr., Nervensystem, Encyclopadia d. Microskopischem. Technic, hrsg. V. Mollendorti. B. 1910. P.12.
7. Г. Г. Автандилов. Медицинская морфометрия. – М. -1990. – С.56.
8. Б. Н. Клоссовский., Н. С. Сазонова., Л. Ф. Стебаева. Характеристика сосудисто-капиллярной сети и соотношение клеток с капиллярами в люисовом ядре кошки в постнатальном онтогенезе //Арх. Анат. Гистоло. и эмбр. 1975, №2, т LXVIII, с.5.

ЗМІНИ У СИСТЕМІ АСИМЕТРИЧНИЙ ДІМЕТІЛАРГІНІН – ЕНДОТЕЛІАЛЬНА NO-СИНТАЗА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

[1]***Мінухіна Д. В.,***
[2]*д. мед. н.* ***Бабаджан В. Д.,***
[3]*д. мед. н., професор* ***Кравчун П. Г.***

Україна, Харків, Харківський національний медичний університет МЗ України;
[1]аспірант кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології;
[2]професор кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології;
[3] завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології

ARTICLE INFO
Received 06 January 2018
Accepted 25 January 2018
Published 10 February 2018

KEYWORDS
acute myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, asymmetric dimethylarginine, NO synthase, endothelial dysfunction, carbohydrate and lipid metabolism parameters

© 2018 The Authors.

ABSTRACT
Background. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with acute myocardial infarction (AMI) and diabetes mellitus (DM) type 2 remains an understudied area.
The aim of research is the assessment of asymmetric dimethylarginine and its links with carbohydrate and lipid metabolism parameters in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus following determination of plasma levels of asymmetric dimethylarginine and NO synthase.
Materials and methods. The study involved examination of 73 patients with AMI and DM type 2, 57 patients with AMI and without DM type 2 and 20 substantially healthy subjects. The content of ADMA was established by enzyme-immunoassay using the commercial test system of Immunodiagnostik company ADMA Xpress ELISA Kit (Austria). The content of NO synthase was established by enzyme-immunoassay using the commercial test system of Bender MedSystem (Austria). Carbohydrate and lipid parameters were determined by standard biochemical method.
Results and discussion. The study provided a possibility to determine a direct correlation between ADMA and total cholesterol ($r=0.47$, $p<0.05$); LDL cholesterol ($r=0.28$, $p<0.05$), HDL cholesterol ($r=-0.39$, $p<0.05$), triglycerids ($r=0.35$, $p<0.05$), glucose ($r=0.46$, $p<0.05$), insulin ($r=0.49$, $p<0.05$), glycosylated hemoglobin ($r=0.39$, $p<0.05$). Correlation analysis showed a reverse relationship between the level of ADMA and NO synthase ($r=-0.54$, $p<0.05$).

Вступ. Ішемічна хвороба серця, зокрема гострий інфаркт міокарда (ГІМ), займає одне з провідних місць серед причин смертності населення світу. Одним із факторів ризику розвитку ГІМ є цукровий діабет (ЦД), який погіршує перебіг ГІМ [1].

Ендотелій відіграє ключову роль у підтримці нормального тонусу коронарних артерій, плинності крові, в обмеженні судинного запалення і проліферації гладком'язових клітин. Порушення цього балансу призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції. Найважливішим ендотеліальним фактором релаксації є оксид азоту (NO) [2]. Утворення оксиду азоту відбувається в основному за допомогою ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). ADMA пригнічує NOS, а підвищені рівні ADMA пов'язані з ендотеліальної дисфункцією [3], що посилюється гіперхолестеринемією, гіперглікемією та інсулінорезистентністю [4].

Роль АДМА донині недостатньо вивчена. З одного боку інгібітори NO-синтази, такі як L-ADMA *(асиметричний диметил-L-аргінін) та* L-NMMA (N-монометил-L-аргінін) є природними сполуками, які зустрічаються в нормі в дуже низьких концентраціях. Але при деяких захворюваннях, зокрема при ЦД, вони можуть бути присутніми у великих концентраціях.

Мета дослідження — визначити особливості дисфункції ендотелію у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу на підставі визначення рівнів ADMA і NOS.

Матеріали та методи дослідження. Нами було обстежено 130 пацієнтів, серед яких 44 (42,6 %) жінки та 86 (57,4 %)

чоловіків, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (клінічна база кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України) і в кардіологічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні – «Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф».

Усіх пацієнтів було поділено на групи: основна — 73 хворих на ГІМ із супровідним ЦД 2 типу (серед них — 43 чоловік, 30 жінок, середній вік хворих 62,73±1,39 років); порівняльна — 57 хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2 типу (43 чоловіки і 14 жінок, середній вік 63,98 ±1,47 роки); контрольна група — 20 практично здорових осіб (серед них 10 чоловіків і 10 жінок, 60,85± 1,37 років).

Діагноз ГІМ було встановлено згідно з Наказом Міністерства охорони здоров' я України № 455 від 02.07.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, базуючись на клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріях» [5].

Тривалість ЦД 2 типу — від одного до 30 років. Діагноз ЦД 2 типу визначали відповідно до спільних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA — American Diabetes Association) та Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD — European Association for the Study of Diabetes).

Критеріями виключення є ревматологічні, онкологічні хвороби, дифузні захворювання сполучної тканини, захворювання гіпофіза та гіпоталамуса, захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

Асиметричний діметіларгінін (АДМА) визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Immunodiagnostik ADMA Xpress ELISA Kit (Австрія) на 1-шу добу інфаркту міокарда. Рівень NO-синтази визначався імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Bender MedSystem (Австрія) на 1-шу добу інфаркту міокарда. Біохімічне дослідження включало визначення рівня загального холестерину (ЗХС) й ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ), низької (ХЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХЛДНЩ), що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованої гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина).

Дизайн дослідження було узгоджено з комісією з етики Харківського національного медичного університету. Усі пацієнти, залучені до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь.

Статистичну комп'ютерну обробку результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Office Excel 2003 та програмного пакета "Statistica 10,0" (StatSoft Inc,США). Для порівняльного аналізу вибірок здійснювали розрахунок середньої арифметичної та статистичної похибки середнього арифметичного (M±m). Розбіжності між групами під час розподілу, близького до нормального, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p<0,05$. Різницю частот у двох незалежних вибірках аналізували за допомогою критерію Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення. Нами було доведено (табл. 1), що у хворих на ГІМ з ЦД2 типу спостерігалося вірогідне ($p<0,05$) збільшення показників ліпідного обміну через зростання рівнів загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХЛПНЩ), дуже низької щільності (ХЛПДНЩ) та тригліцеридів (ТГ), що супроводжувалося зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ) порівняно з хворими групи контролю ($p<0,05$) (табл. 1).

Порівняння показників вуглеводного обміну у хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2 типу виявило вірогідне їх збільшення завдяки підвищення вмісту глюкози, глікозільованого гемоглобіну, інсуліну порівняно з контрольною групою ($p<0,05$).

При аналізі вмісту АДМА на 1-шу добу у хворих на ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2 типу було встановлено, що рівні АДМА у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу підвищувалися на 40 % та на 5 % — без ЦД2 типу у порівнянні з групою контролю ($p<0,05$).

Рівень NOs на 1-шу добу був вірогідно нижче у хворих на ГІМ на 28 % за наявності ЦД2 типу та на 4 % — без ЦД2 типу під час зіставлення контрольною групою ($p<0,05$) (табл.2).

Таблиця 1. Визначення рівнів АДМА, NOS та показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу, M±m

Показник	Хворі на ГІМ		Контрольна група, n=20
	з ЦД 2 типу, n=73	без ЦД 2 типу, n=57	
Глюкоза, ммоль/л	12,7±0,35*	4,56±0,11*	4,38±0,07
Глікозільований гемоглобін, кмоль фруктози/г Hb	11,6±0,30*	5,80±0,13*	5,17±0,06
Інсулін, мкМЕ/мл	68,95±1,66*	20,21±0,69*	17,35±1,15
Загальний холестерин, ммоль/л	6,38±0,14*	5,05±0,10*	4,55±0,12
ХЛПНЩ, ммоль/л	4,44±0,12*	3,27±0,06*	2,51±0,17
ХЛПДНЩ, ммоль/л	1,82±0,08*	0,98±0,04*	0,85±0,06
ХЛПВЩ, ммоль/л	1,08±0,04*	1,41±0,03*	1,36±0,03
ТГ, ммоль/л	2,68±0,10*	1,97±0,08*	1,87±0,13
АДМА, мкмоль/л	1,24±0,04*	0,49±0,02*	0,47±0,05
NOs, нг/мл	3,12±0,13*	4,22±0,11*	5,21±0,19

Примітка. *- вірогідність розбіжностей порівняно з контрольною групою (p<0,05).

З метою аналізу зв'язків АДМА, NOs та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів проведено кореляційний аналіз у хворих на ГІМ із ЦД 2 типу на 1-шу добу ГІМ (табл. 2). Визначено прямі кореляційні зв'язки між АДМА та глюкозою (r=0,46;p<0,05); глікозільованим гемоглобіном (r=0,39; p<0,05), інсуліном (r=0,49; p<0,05), ЗХ (r=0,47;p<0,05), ХЛПНЩ (r=0,28;p<0,05), ХЛДНЩ (r=0,55; p<0,05), ТГ(r=0,35; p<0,05).

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного та ліпідного обмінів та АДМА та NOs у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу

АДМА, мкмоль/л		
Показник	Кореляційний зв'язок	P
Глюкоза, ммоль/л	r=0,46	p<0,05
Глікозільований гемоглобін, кмоль фруктози/г Hb	r=0,39	p<0,05
Інсулін, мкМЕ/мл	r=0,49	p<0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	r=0,47	p<0,05
ХЛПНЩ, ммоль/л	r=0,28	p<0,05
ХЛПДНЩ, ммоль/л	r=0,55	p<0,05
ХЛПВЩ, ммоль/л	r=-0,39	p<0,05
ТГ, ммоль/л	r=0,35	p<0,05
NOs, нг/мл	r=-0,54	p<0,05

Примітка: p– достовірність отриманих відмінностей (p<0,05).

Кореляційний аналіз засвідчив наявність зворотного зв'язку між рівнем NOs та АДМА (r=-0,52; p<0,05) на 1-шу добу ГІМ у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу (рис.1).

Отже, у хворих на ГІМ та ЦД2 типу спостерігається підвищення рівня АДМА та зниження NOs на 1-шу добу ГІМ, що дозволяє вважати АДМА фактором ризику, асоційованим з захворюваннями, що супроводжуються розвитком ендотеліальної дисфункції.

За наявності ЦД 2 типу зростали параметри вуглеводного обміну та атерогенних фракцій ліпідного спектру за рахунок ЗХ, ХЛНЩ, ХЛДНЩ, ТГ у хворих на ГІМ пропорційно підвищеному вмісту АДМА. Зменшення NOs у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу та без ЦД 2 типу свідчить про посилення ендотеліальної дисфункції у хворих з ішемічним пошкодженням міокарду.

Отримані результати співпадають з науковими даними [1], згідно з якими відбувається збільшення ЗХ, ХЛНЩ, ХЛДНЩ, ТГ, глікозільованого гемоглобіну, інсуліну, що супроводжується підвищенням АДМА.

У хворих на ГІМ та ЦД 2типу виявлено зворотні кореляційні зв'язки середньої сили між АДМА і NOs, що підтверджує залучення цього маркера у патогенез ендотеліальної дисфункції і дозволяю вважати його потенційним маркером тяжкого перебігу і розвитку можливих ускладнень у даної когорти хворих.

Висновки.

1. У хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу виявлено значуще підвищення рівнів асиметричного діметіларгініна (1,24±0,04 мкмоль/л) та зменшення ендотеліальної синтази оксиду азота (3,12±0,13 нг/мл) порівняно з хворими на гострий інфаркт міокарда без супутнього цукрового діабету 2 типу (0,49±0,02 мкмоль/л та 4,22±0,11 нг/мл відповідно) (p<0,05).

2. Асиметричний діметіларгінін має прямі кореляційні зв'язки з показниками ліпідного та вуглеводного обмінів, а саме холестерину та його атерогенних фракцій: загального холестерину (r=0,47), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (r=0,28), дуже низької щільності (r=0,55), тригліцеридів (r=0,35), глюкозою (r=0,46), глікозільованим гемоглобіном (r=0,39) та інсуліном (r=0,49) (p<0,05).

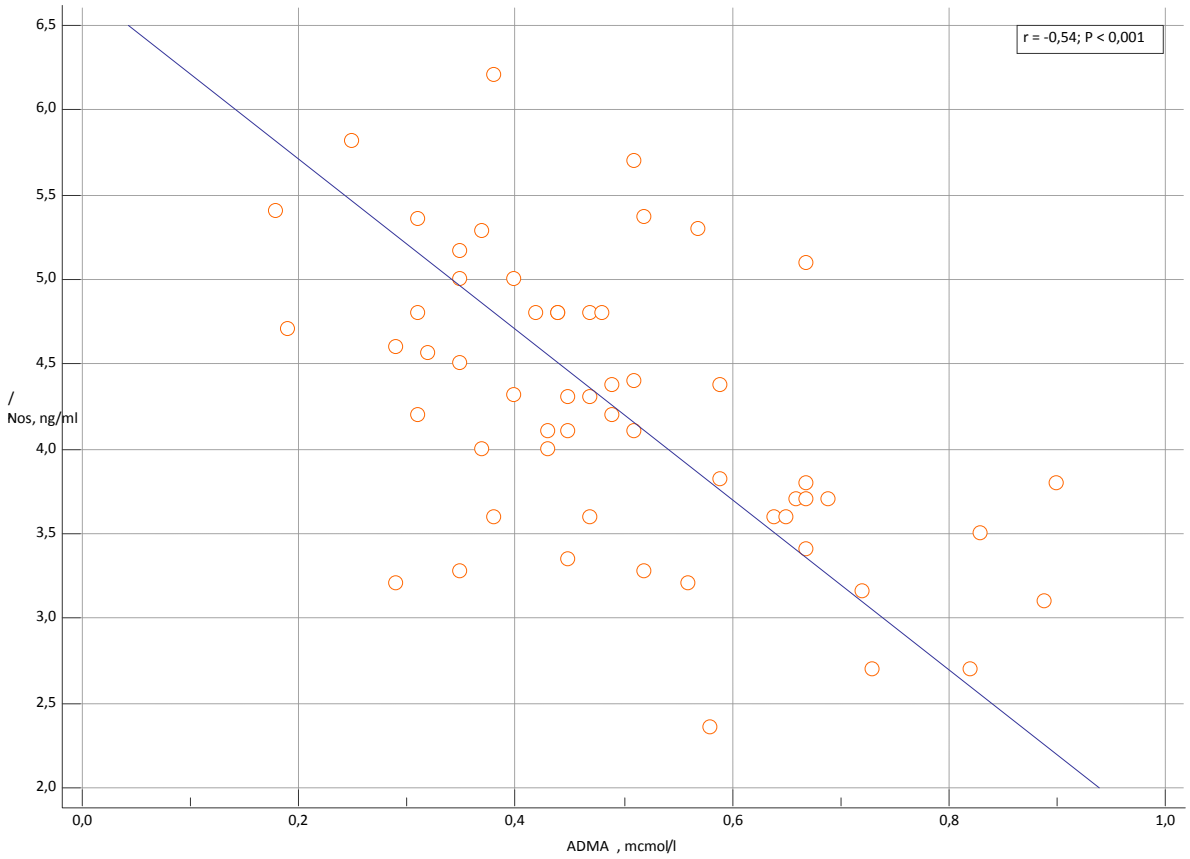


Рис. 1. Кореляційний аналіз між рівнями АДМА та NOs у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу на 1-шу добу гострого інфаркту міокарда

3. Асиметричний діметиларгінін зворотньо корелює з ендотеліальною синтазою оксиду азоту -NOs (r=-0,54) (p<0,05), що дозволяє вважати АДМА маркером ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

4. Асоціація високих рівнів асиметричного діметиларгініна з патологічною зміною параметрів вуглеводного, ліпідного обмінів, ендотеліальною дисфункцією посилює ішемію у судинній стінці, що надалі може пливати на несприятливий перебіг і прогноз гострого інфаркту міокарда у хворих з цукровим діабетом 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сахарный диабет у больных острым инфарктом миокарда: клинико-биохимические и функциональные характеристики / В. А. Шумаков, И. Э. Малиновская, Л. П. Терешкевич [и др.] // Український кардіологічний журнал. - 2013. - № 6. - С. 28-32.

2. Deanfield J. E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J. E. Deanfield, J. P. Halcox, T. J. Rabelink // Circulation. – 2007. - №115. – P.1285-1295.

3. Erdenen F. Plasma Asymmetric Dimethylarginine and Nitric Oxide Levels on Early Prognosis in Patients with Myocardial Infarction / F. Erdenen, C. Muderrisoglu // Istanbul Med J. – 2011. - №12(4). - P. 153-158.

4. Relations between plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease / J. Wang, A. S. Sim, X. L. Wang [et al.] // Atherosclerosis. – 2006. - №184. – P. 383-388.

5. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 р. - К., 2014.

РОЛЬ ІНГІБІТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМІНОГЕНА 1 ТИПУ У РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

[1]***Мінухіна Д. В.,***
[2]*д. мед. н.* ***Бабаджан В. Д.,***
[3]*д. мед. н. професор* ***Кравчун П. Г.,***
[4]*д. мед. н.* ***Мінухін В. В.,***
[5]*к. мед. н* ***Гаврилюк В. А.***

Україна, Харків;
[1]*Харківський національний медичний університет МЗ України,*
аспірант кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології;
[2]*Харківський національний медичний університет МЗ України,*
професор кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології;
[3]*Харківський національний медичний університет МЗ України,*
завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології;
[4]*Харківський національний медичний університет МЗ України,*
професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології;
[5]*лікар-терапевт КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні №27, МЗ України*

ARTICLE INFO
Received 08 January 2018
Accepted 26 January 2018
Published 10 February 2018

KEYWORDS
acute myocardial infarction,
type 2 diabetes mellitus,
plasminogen activator ingibitor type 1,
NO synthase,
endothelial dysfunction,
carbohydrate and lipid metabolism parameters,
coagulation parameters

© 2018 The Authors.

ABSTRACT
Background. The role of plasminogen activator ingibitor type 1 (PAI-1) in patients with acute myocardial infarction (AMI) and diabetes mellitus (DM) type 2 remains an understudied area.
The aim of research is the assessment of plasminogen activator ingibitor type 1 and its links with carbohydrate, lipid metabolism parameters, coagulative system parameters in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus following determination of plasma levels of plasminogen activator ingibitor type 1 and endothelial synthase (NOS).
Materials and methods. The study involved examination of 73 patients with AMI and DM type 2, 57 patients with AMI and without DM type 2 and 20 substantially healthy subjects. The content of PAI-1 was established by enzyme-immunoassay using the commercial test system of Technoclone PAI-1 ELISA Kit (Austria). The content of NO synthase was established by enzyme-immunoassay using the commercial test system of Bender MedSystem (Austria). Carbohydrate and lipid parameters were determined by standard biochemical method.
Results and discussion. The study provided a possibility to determine a direct correlation between PAI-1 and total cholesterol ($r=0.72$, $p<0.05$); LDL cholesterol ($r=0.49$, $p<0.05$), HDL cholesterol ($r=-0.57$, $p<0.05$), triglycerids ($r=0.39$, $p<0.05$), glucose ($r=0.73$, $p<0.05$), insulin ($r=0.83$, $p<0.05$), glycosylated hemoglobin ($r=0.65$, $p<0.05$), fibrinogen ($r=0.35$, $p<0.05$), prothrombin by Quique ($r=0.84$, $p<0.05$). Correlation analysis showed a reverse relationship between the level of PAI-1 and NO synthase ($r=-0.79$, $p<0.05$), a direct relationship between the level of PAI-1and C-reactive protein ($r=0.93$, $p<0.05$)

Вступ. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, опублікованими в 2013 р, серцево-судинні захворювання є головною причиною інвалідизації населення в усьому світі [1]. В даний час близько 422 млн. осіб страждають на цукровий діабет, до 2040 року ця цифра зросте до 642 млн. [2].

Співіснування серцево-судинних захворювань і метаболічних розладів, зокрема з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу), є однією з коморбідних патологій, що найбільш часто зустрічається, та є основною причиною смерті на більш ранній стадії захворювання [3,4]. Порушення гемостазу, поряд з метаболічними розладами, займають ключові

позиції у формуванні серцево-судинної патології при ЦД 2 типу. Найбільш об'єктивно ілюструють даний зв'язок результати аналізу структури смертності: тромбоз є причиною смерті 80 % хворих на ЦД 2 типу, 75 % яких припадає на коронарну локалізацію, 25 % - на цереброваскулярні і периферичні тромбози [4].

Інгібітор активатора плазміногену 1 типу (ІАП-1) є членом суперродини інгібіторів серинових протеази і основного інгібітора фібринолізу в системі активатора плазміногену [5,6]. Висока концентрація ІАП-1 відіграє ключову роль в патогенезі артеріального і венозного тромбоза і, отже, сприяє виникненню тромботичних подій [7,8].

Крім того, більш високий рівень ІАП-1 супроводжується з резистентністю до інсуліну, діабетом, гіперліпідемією і передчасним старінням [9,10].

У пацієнтів з ЦД 2 типу спостерігається підвищення вмісту прозапальних агентів (С-реактивний білок, ФНП-альфа, інтерлейкін-6), що є предикторами серцево-судинного ризику [11,12].

В останні роки в літературі обговорюється новий механізм, що дозволяє пояснити безліч аспектів зміни властивостей ендотелію при ЦД 2 типу розвитком ендотеліальної дисфункції [13,14].

Високий ризик судинних катастроф є спонукальним мотивом вивчення патогенетичних механізмів тромбоутворення при СД 2 типу. Тим часом, зміни гемостазу пов'язані зі змінами метаболізму виявлення характеру цих взаємин представляє безперечний практичний інтерес.

Щоб виявити клінічну цінність ІАП-1 в якості потенційного біомаркеру при ЦД 2 типу, були проаналізовані рівні ІАП-1 в сироватці крові у пацієнтів з ГІМ і цукровим діабетом 2 типу і без такого.

Мета дослідження — визначити особливості дисфункції ендотелію у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу на підставі визначення рівнів ІАП-1і NOS.

Матеріали та методи дослідження. Нами було обстежено 130 пацієнтів, серед яких 44 (42,6 %) жінки та 86 (57,4 %) чоловіків, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (клінічна база кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України) і в кардіологічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні – «Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф».

Усіх пацієнтів було поділено на групи: основна — 73 хворих на ГІМ із супровідним ЦД 2 типу (серед них — 43 чоловік, 30 жінок, середній вік хворих 62,73±1,39 років); порівняльна — 57 хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2 типу (43 чоловіки і 14 жінок, середній вік 63,98 ±1,47 роки); контрольна група — 20 практично здорових осіб (серед них 10 чоловіків і 10 жінок, 60,85± 1,37 років).

Діагноз ГІМ було встановлено згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, базуючись на клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріях» [15].

Тривалість ЦД 2 типу у хворих з ГІМ — від одного до 30 років. Діагноз ЦД 2 типу визначали відповідно до спільних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA — American Diabetes Association) та Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD — European Association for the Study of Diabetes).

Критеріями виключення є ревматологічні, онкологічні хвороби, дифузні захворювання сполучної тканини, захворювання гіпофіза та гіпоталамуса, захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

Інгібітор активатора плазміногену 1 типу (ІАП-1) визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Technoclone PAI-1 ELISA Kit (Австрія) на 1-у добу інфаркту міокарда. Рівень NO-синтази визначався імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Bender MedSystem (Австрія) на 1-шу добу інфаркту міокарда. Біохімічне дослідження включало визначення рівня загального холестерину (ЗХС) й ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ), низької (ХЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХЛДНЩ), що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованої гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина). Визначення

рівня глікозильованого гемоглобіну проводилося методом високошвидкісної хроматографії з використанням автоматичного аналізатора Adams A1c за загальноприйнятою методикою. Визначення рівня інсуліну крові проводилося з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми DRG Instruments GmbH (Німеччина).

Дизайн дослідження було узгоджено з комісією з етики Харківського національного медичного університету. Усі пацієнти, залучені до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичну комп'ютерну обробку результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Office Excel 2003 та програмного пакета "Statistica 10,0" (StatSoft Inc,США). Для порівняльного аналізу вибірок здійснювали розрахунок середньої арифметичної та статистичної похибки середнього арифметичного (M±m). Розбіжності між групами під час розподілу, близького до нормального, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p<0,05$. Різницю частот у двох незалежних вибірках аналізували за допомогою критерію Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення. У групі дослідження хворих на ГІМ з ЦД 2 типу спостерігалось підвищення середнього рівня ІАП-1 у порівнянні з групою хворих на ГІМ без ЦД 2 типу (68,85 [72,23; 12,19] и 53,1 [69,47; 21,61] нг/мл відповідно, $p<0,05$) та групою контролю (17,51 [27,05; 12,81] нг/мл, $p<0,05$) (рис.1).

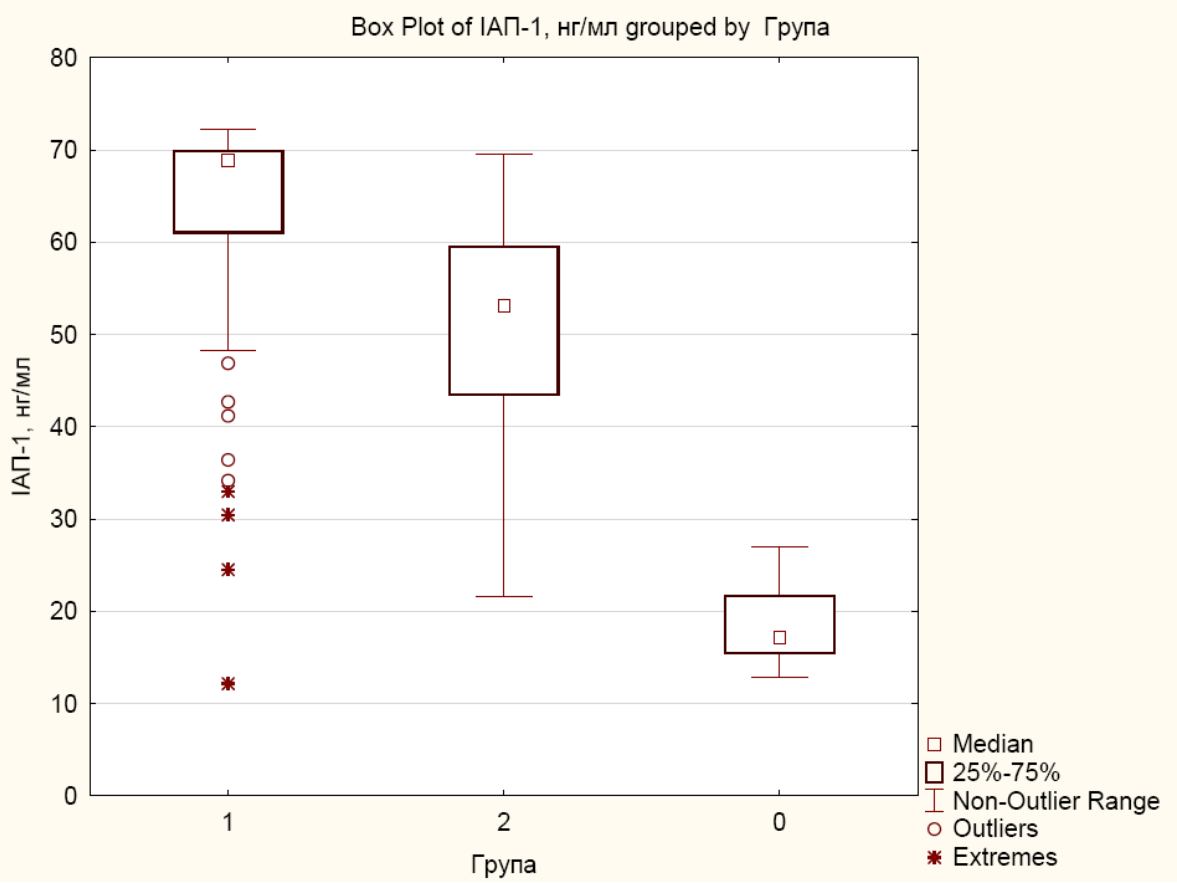


Рис. 1. Рівні ІАП-1 у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу у порівнянні з хворими без ЦД 2 типу та групою контролю

Нами було доведено, що у хворих на ГІМ з ЦД2 типу спостерігалося вірогідне ($p<0,05$) збільшення показників ліпідного обміну через зростання рівнів загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХЛПНЩ), дуже низької щільності (ХЛПДНЩ) та тригліцеридів (ТГ), що супроводжувалося зниженням холесте-рину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ) порівняно з хворими групи контролю ($p<0,05$). Також відбувалося вірогідне зростання показників вуглеводного обміну через збільшення глюкози натщесерце, глікозільованого гемоглобіну та інсуліну порівняно з контрольною групою ($p<0,05$) (табл. 1).

Щодо показників гемостазу, а саме фібриногену та протромбіну за Квіком, показників ендотеліальної дисфункції, а саме ІАП-1 та NOS, та прозапального фактора, С-реактивного білка, відбувалося достовірне підвищення цих показників у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу порівняно з контрольною групою (p<0,05).

Таблиця 1. Визначення рівнів ІАП, NOS та показників вуглеводного, ліпідного обмінів, системи гемостазу у хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу та без цукрового діабету 2 типу, M±m

Показник	Хворі на ГІМ		Контрольна група, n=20
	з ЦД 2 типу, n=73	без ЦД 2 типу, n=57	
Фібріноген, г/л	4,81 ±0,06*	4,61± 0,10**	2,31± 0,02
Протромбін за Квіком, %	91,32 ±0,87*	70,79± 2,23**	106,5± 0,62
ОХС, ммоль/л	6,38 ±0,14*	5,05± 0,10**	4,55 ±0,12
ХЛНЩ, ммоль/л	4,44± 0,12*	3,27± 0,06**	2,51± 0,17
ХЛДНЩ, ммоль/л	1,82 0,08*	0,98± 0,04**	0,85± 0,06
ХЛВЩ, ммоль/л	1,08± 0,04*	1,41± 0,03**	1,36± 0,03
ТГ, ммоль/л	2,68 ±0,10*	1,97± 0,08**	1,81± 0,13
Глюкоза, ммоль/л	12,7±0,35*	4,56±0,11**	4,38±0,07
Глікозільований гемоглобін,мкмоль фруктози/г Hb	11,6±0,30*	5,80±0,13**	5,17±0,06
Інсулін, мкМЕ/мл	68,95±1,66*	20,21±0,69**	17,35±1,15
СРБ, мг/л	45,7 ±0,89*	41,33± 0,77**	1,01± 0,01
ІАП, нг/мл	63,15 ±1,48*	51,03 ±1,72**	18,64± 1,05
NOS, нг/мл	3,12 ±0,13*	4,22± 0,11**	5,21± 0,19

Примітка. *- вірогідність розбіжностей порівняно з контрольною групою (p<0,05); **- вірогідність розбіжностей порівняно з групою ГІМ з ЦД 2 типу.

Порівняння показників вуглеводного, ліпідного обміну, системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу виявило вірогідне їх збільшення завдяки підвищення вмісту глюкози, глікозільованого гемоглобіну, інсуліну, атерогенних фракцій ліпідів, рівнів ІАП-1 та СРБ та зниженню ХЛВЩ та NOS порівняно з групою без ЦД 2 типу (p<0,05).

При аналізі вмісту ІАП-1 на 1-шу добу у хворих на ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2 типу було встановлено, що рівні ІАП-1 у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу підвищувалися на 70,5 % та на 36,5 % — без ЦД2 типу у порівнянні з групою контролю (p<0,05). При порівнянні між групами хворих ГІМ за наявності та відсутності ЦД 2 типу значення ІАП-1 відрізнялися на 19,2 % (p<0,05).

Рівень NOs на 1-шу добу був вірогідно нижче у хворих на ГІМ на 28 % за наявності ЦД2 типу та на 4 % — без ЦД2 типу під час зіставлення контрольною групою (p<0,05). У гупі хворих на ГІМ без ЦД 2 типу рівні NOs були на 26 % вище, ніж у групі з ЦД 2 типу (p<0,05).

З метою аналізу зв'язків ІАП-1, NOs та показниками вуглеводного, ліпідного обмінів та системи гемостазу проведено кореляційний аналіз у хворих на ГІМ із ЦД 2 типу на 1-шу добу ГІМ (табл.2). Визначено прямі кореляційні зв'язки між ІАП-1 та глюкозою (r=0,46;p<0,05); глікозільованим гемоглобіном (r=0,39; p<0,05), інсуліном (r=0,49; p<0,05), ЗХ (r=0,47;p<0,05), ХЛПНЩ (r=0,28;p<0,05), ХЛДНЩ (r=0,55; p<0,05), ТГ(r=0,35; p<0,05).

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, системи гемостазу, ендотеліальної дисфункції та ІАП у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу

ІАП, нг/мл		
Показник	Кореляційний зв'язок	P
Фібріноген, г/л	r=0,35	p<0,05
Протромбін за Квіком, %	r=0,84	p<0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	r=0,72	p<0,05
ХЛНЩ, ммоль/л	r=0,49	p<0,05
ХЛДНЩ, ммоль/л	r=0,61	p<0,05
ХЛВЩ, ммоль/л	r=-0,57	p<0,05
ТГ, ммоль/л	r=0,39	p<0,05
Глюкоза, ммоль/л	r=0,73	p<0,05
Глікозільований гемоглобін, кмоль фруктози/г Hb	r=0,65	p<0,05
Інсулін, мкМЕ/мл	r=0,83	p<0,05
СРБ, мг/л	r=0,93	p<0,05
NOS, нг/мл	r=-0,79	p<0,05

Кореляційний аналіз засвідчив наявність зворотного зв'язку між рівнем NOs та ІАП (r=-0,79; p<0,05) на 1-шу добу ГІМ у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу (рис.2).

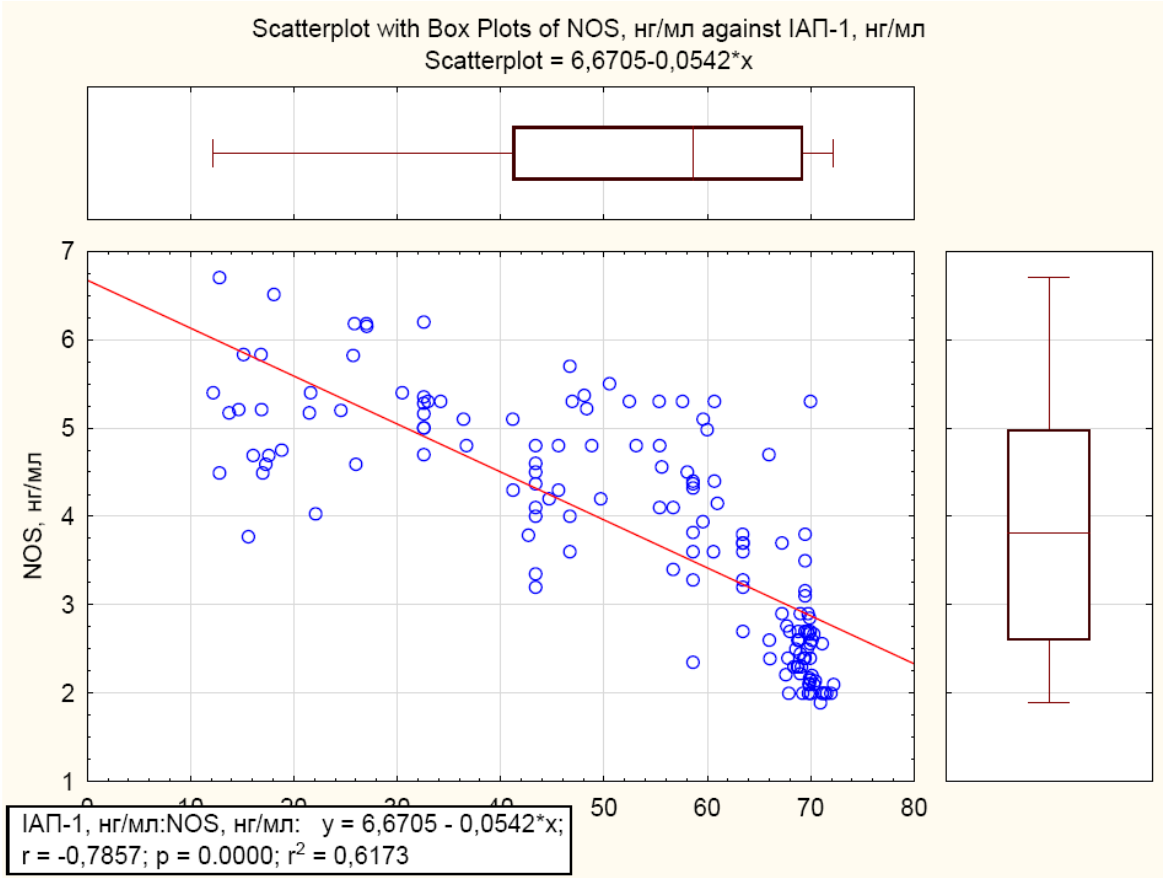


Рис. 2. Кореляційний аналіз між рівнями ІАП та NOs у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу на 1-шу добу гострого інфаркту міокарда

Отже, у хворих на ГІМ та ЦД2 типу спостерігається підвищення рівня ІАП-1 та зниження NOs на 1-шу добу ГІМ, що дозволяє вважати ІАП фактором ризику, асоційованим з захворюваннями, що супроводжуються розвитком ендотеліальної дисфункції.

За наявності ЦД 2 типу зростали параметри вуглеводного обміну та атерогенних фракцій ліпідного спектру за рахунок ЗХ, ХЛНЩ, ХЛДНЩ, ТГ у хворих на ГІМ пропорційно підвищеному вмісту ІАП-1. Збільшення показників гемостазу за рахунок підвищення фібриногену та протромбіну за Квіком та показників запалення, а саме СРБ, пропорційно підвищувались при наявності супутнього цукрового діабету 2 типу, що підтверджує його невід'ємний вплив та посилення ендотеліальної дисфункції, запалення та, як наслідок, дестабілізації атеросклеротичної бляшки та тромбоутворення.

Зменшення NOs у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу та без ЦД 2 типу свідчить про посилення ендотеліальної дисфункції у хворих з ішемічним пошкодженням міокарду.

У хворих на ГІМ та ЦД 2типу виявлено зворотні кореляційні зв'язки сильної та сильного ступеня між ІАП-1 та NOs, що підтверджує залучення цього маркера у патогенез ендотеліальної дисфункції і дозволяє вважати його потенційним маркером тяжкого перебігу і розвитку можливих тромботичних ускладнень у даної когорти хворих.

Висновки.

1. У хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу виявлено значуще підвищення рівнів інгібітора активатора плазміногена 1 типу (63,15±1,48 нг/мл) та зменшення ендотеліальної синтази оксиду азоту NOs (3,12±0,13 нг/мл) порівняно з хворими на гострий інфаркт міокарда без супутнього цукрового діабету 2 типу (51,03±1,72 нг/мл та 4,22±0,11 нг/мл відповідно) та контрольною групою (18,64±1,05нг/мл та 5,21±0,19 нг/мл відповідно) ($p<0,05$).

2. Рівні інгібітора активатора плазміногена 1 типу має прямі кореляційні зв'язки з показниками ліпідного та вуглеводного обмінів, а саме холестерину та його атерогенних фракцій: загального холестерину ($r=0,72$), холестерину ліпопротеїдів низької щільності ($r=0,49$), дуже

низької щільності (r=0,61), тригліцеридів (r=0,39), глюкозою (r=0,73), глікозільованим гемоглобіном (r=0,65) та інсуліном (r=0,83) (p<0,05).

3. Показники вмісту інгібітора активатора плазміногена 1 типу зворотньо корелює з показниками ендотеліальної синтази оксиду азоту -NOs (r=-0,79) (p<0,05), що дозволяє вважати ІАП-1 маркером ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

4. Вплив цукрового діабету 2 типу на підвищення рівнів СРБ, ІАП-1 та факторами гемостазу, такими, як фібриноген та протромбін за Квіком у сироватці крові хворих на гострий інфаркт міокарда є найбільш вираженим у порівнянні з іншими показниками, що підтверджує той факт, що ЦД 2 типу є одним з найбільш ваговим фактором ризику розвитку атеротромбозу та, як наслідок, гострого інфаркту міокарда.

5. Отримані результати дозволяють припустити, що інгібітор активатора плазміногену 1 типу безпосередньо залучений в патогенез цукрового діабету 2 типу. У практично здорових осіб ризик розвитку ЦД 2 типу асоціюється з підвищенням вмісту інгібітора активатора плазміногену 1 типу, фібриногену і СРБ у сироватці крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. The World Health Report 2013: Research for universal health coverage // World Health Organization. Geneva: WHO Press, 2013. 146 p.

2. Forouhi N. G., Wareham N. J. Epidemiology of diabetes // Medicine (Abingdon).-2014.-Vol. 42(12).- P. 698-702.- doi: 10.1016/j.mpmed.2014.09.007.

3. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Thromb Res. 2014;134:931–938.3 Сахарный диабет у больных острым инфарктом миокарда: клинико-биохимические и функциональные характеристики / В. А. Шумаков, И. Э. Малиновская, Л. П. Терешкевич [и др.] // Український кардіологічний журнал. - 2013. - № 6. - С. 28-32.

4. Bloomgarden ZT. Cardiovascular Disease in Diabetes. Diabetes Care 2010; 33: 49–54.

5. Cesari M, Pahor M, Incalzi RA. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. Cardiovasc Ther. 2010;28:e72–e91.

6. Loskutoff DJ, Sawdey M, Mimuro J. Type 1 plasminogen activator inhibitor. Prog Hemost Thromb. 1989;9:87–115.

7. Sobel BE. Increased plasminogen activator inhibitor-1 and vasculopathy. A reconcilable paradox. Circulation. 1999;99:2496–2498.

8. Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. Circulation. 1996;94:2057–2063.

9. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. J Thromb Haemost. 2003;1:1575–1579.

10. Yamamoto K, Takeshita K, Kojima T, Takamatsu J, Saito H. Aging and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly. Cardiovasc Res. 2005;66:276–285.

11. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med. 2004; 350: 1387–97.

12. Paniugova EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL, Karpov IuA. Atherosclerotic lesion of the vessels in patients withstable coronary artery disease: relations with concentration of C-reactive protein. Kardiologiia 2009;49(4):40–5.

13. Bloomgarden ZT. Cardiovascular Disease in Diabetes. Diabetes Care 2010; 33: 49–54.

14. Grant PG. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. J Intern Med 2007; 262:157–72.

15. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 р. - К., 2014.

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

д. мед. н. ***Потяженко М. М.,***
к. мед. н. ***Китура О. Е.,***
к. мед. н. ***Невойт А. В.,***
к. мед. н. ***Соколюк Н. Л.,***
к. мед. н. ***Настрога Т. В.***

Украина, г.Полтава, Высшее государственное учебное заведение «Украинская медицинская стоматологическая академия»

ARTICLE INFO
Received 10 January 2018
Accepted 26 January 2018
Published 10 February 2018

KEYWORDS
chronic pancreatitis,
pain syndrome,
anxiety level

© 2018 The Authors.

ABSTRACT
The long course of chronic pancreatitis causes a variety of changes in the psycho-emotional sphere of patients. The purpose of the work: to assess the level of anxiety in patients with chronic pancreatitis, depending on the severity of the pain syndrome under the breath of treatment. The study included 68 patients. At the beginning and after three weeks of treatment, the level of anxiety disorders was studied (with the help of a questionnaire by Ch.D.Spilberger-Yu.L.Khanin). As a result of the study, it was found that patients with chronic pancreatitis have a high level of reactive anxiety and close to a high level of personal anxiety. Reduced severity of clinical symptoms on the background of treatment led to a decrease in reactive anxiety in all clinical groups, the level of personal anxiety has not significantly changed.

Введение. Проблема хронического панкреатита (ХП) продолжает оставаться актуальной не только в Украине, но и во всем мире. Это обусловлено ростом заболеваемости, прогрессирующим течением заболевания, которое приводит к ухудшению качества жизни и инвалидизации. Большинство проведенных исследований посвящено анализу клинического течения патологии и данным лабораторно-инструментального обследования [1, 10]. В то же время недостаточное внимание уделяется не менее значимым для больных факторам, которые отражают их физическую и социальную активность, уровень психологического комфорта, степень психологической защиты [9].

Давно известно, что у пациентов с патологией пищеварительной системы часто встречаются тревожно-депрессивные расстройства. Это связано с дисбалансом вегетативной нервной системы, в частности с активацией симпатического ее отдела, что приводит к моторным, нейрогумолярным расстройствам гастроинтестинальной системы. В тоже время, стресс усиливает восприятие симптомов заболевания, приводит к снижению порога восприятия.

По некоторым данным, депрессивные и тревожные расстройства у больных ХП встречаются более чем в половине случаев и являются провоцирующим фактором заболевания. При этом тревогу можно рассматривать как один из основных психологических механизмов хронизации панкреатита. Заболевание как стрессовая ситуация в жизни пациента активирует систему высших регуляторных механизмов, которые проявляются в условиях болезни и лечения, в характерных способах восприятия переживаний и оценок с одной стороны, а с другой - в особенностях приспособительной поведения [3, 4, 13]. Основой психологического воздействия болезни является соматический дистресс, угрожающие жизни осложнения заболевания и инвалидизация. Соматический стресс при ХП обуславливается наличием болевого синдрома, диспептического сипмптомо-комплекса, ограничительными мерами (строгая диета, отказ от употребления алкоголя). Современные исследования показывают, что хронический психосоциальный стресс запускает освобождение провоспалительных цитокинов, которые, воздействуя на мозг, вызывают симптомы болезненного поведения - повышенную тревогу, снижение активности,

сонливость, снижение концентрации внимания и интереса к текущим событиям, что может свидетельствовать о депресивном синдроме [12, 14, 17]. Обострение болезни и риск возникновения тяжелых осложнений формируют многоуровневый пласт внутренних психологичных переживаний экзистенциального характера, происходит изменение стабильного уклада жизни и проявляются дисгармоничны аспекты личностного функционирования. [8].

Как известно, эмоциональное состояние пациентов важно не только как компонент психического здоровья, но и как фон восприятия реальности и поддержания значимой активности и формирования терапевтической сотрудничества [2, 4, 7]. В настоящее время существует достаточно небольшое количество работ, которые показывают взаимосвязь психологических проявлений с особенностями течения ХП [7, 14]. Поэтому, изучение психологических особенностей пациентов ХП остается актуальным.

Цель работы. Оценить уровень тревожности у больных ХП в зависимости от выраженности болевого синдрома под влиянием лечения.

Объект и методы исследования. В исследование было включено 68 больных ХП, из них 36 женщин и 32 мужчин. Средний возраст составил 56,9 ± 7,4 года, длительность заболевания - 9,5 ± 4,9 года.

Диагноз ХП установлен согласно приказа МЗ Украины от 10.09.2014 № 638 "Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при хроническом панкреатите». Все пациенты получали стандартную терапию: ингибиторы протонной помпы (пантопразол 40 мг два раза в сутки), спазмолитики (мебеверин 200 мг два раза в сутки), ферментные препараты (панкреатин 40000 ЕД три раза в сутки во время еды). В начале и через три недели лечения изучалась интенсивность болевого синдрома и уровень тревожных расстройств.

Интенсивность болевого синдрома оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Изучение уровня тревожных расстройств проводилось с помощью опросника Ч. Д. Спилбергера-Ю. Л. Ханина.

Шкала ВАШ представляет собой обычную 10 сантиметровую линейку на одной стороне которой нанесена миллиметровая шкала, а на другой - цветная полоса: у отметки «0» - интенсивно красная, желтая около 50 и до отметки 100 баллов становится зеленой. На рисунке пациент произвольно, после короткого инструктажа, размещает перпендикулярно линию в той точке, соответствующей интенсивности его боли, то есть выбирает «оценку» своего самочувствия. Это место совпадает с тем или иным числовым значением на линейке. Именно это число и является значением ВАШ [11, 16]. На основании распределения баллов определяется интенсивность болевого синдрома: нет боли (0-4 мм), слабая боль (5-44 мм), умеренная боль (45-74 мм), сильная боль (75-100 мм).

Опросник Ч. Д. Спилбергера-Ю. Л. Ханина состоит из 2-х частей: пункты 1-20 оценивающих реактивную (ситуационную) тревожность (РТ), пункты 21-40 отдельно определяют личностную тревожность (ЛТ) - характеристику личности. Подсчитывается общее количество баллов отдельно по каждой части. Общее количество баллов отдельно делится на 20. По некоторым утверждениям баллы начисляются в обратном порядке. Это пункты 1, 2, 5, 8, 10, 11. 15, 16, 19, 20, 21, 26, 27, 30, 36, 39. Итоговый показатель рассматривается как уровень развития соответствующего вида тревожности. По этим показателям выделяют разные уровни выраженности тревожности: 3,5-4,0 балла - очень высокая тревожность, 3,0-3,4 балла - высокая тревожность, 2,0-2,9 балла - средняя тревожность, 1,5- 1,9 балла - низкая тревожность, 0-1,4 балла - очень низкая тревожность [5].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью дисперсионного анализа с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof и Statistica.

Результаты исследования и их обсуждение. В зависимости от интенсивности болевого синдрома больных ХП по шкале ВАШ выделено четыре клинические группы: I группа - 10 (14,7 %) пациентов, которые не отмечали боли, II группа - 12 (17,6 %) больных, которые отмечали слабую боль, III группа - 36 (52,9 %) пациентов, которые оценивали боль как умеренную, IV клиническая группа - 10 (14,7 %) пациентов, отмечали сильную боль в животе.

По данным опросника Ч. Д. Спилбергера-Ю. Л. Ханина в общей группе больных ХП отмечен высокий уровень РТ - 3,25 ± 0,67 балла и близкий к высокому уровень ЛТ - 2,95 ± 0,29 балла. Согласно литературным данным, высокий уровень ЛТ повышает вероятность появления тревожных расстройств в ситуациях, требующих оценки компетентности и могут быть восприняты как

угрожающие. Проведенные ранее исследования позволяют предположить, что по мере прогрессирования заболевания, ЛТ превращается в непосредственной фактор усиления патологических нарушений, то есть формируется жесткий стереотип реагирования на психоэмоциональную нагрузку, что не характерно для здоровых лиц [14].

Проводя детальный анализ по клиническим группам, отмечено очень высокий уровень РТ у пациентов IV группы - 3,6 ± 0,32 балла, высокий уровень РТ в I и III группах - 3,3 ± 0,3 балла и 3,4 ± 0, 3 балла соответственно, во II группе - средний уровень РТ - 2,7 ± 0,28 балла. Это можно объяснить тем, что у пациентов III и IV групп более выраженный болевой синдром, а в первой группе - диарейный синдром. В I и IV группах наблюдался высокий уровень ЛТ - 3,0 ± 0,27 балла и 3,3 ± 0,24 балла, у пациентов II и III групп отмечено средний уровень ЛТ- 2,6 ± 0,29 балла и 2, 9 ± 0,25 балла. Как свидетельствуют литературные данные, личностная тревожность является тем фактором, который облегчает возникновение реакции тревоги, и поэтому они тесно взаимосвязаны между собой.

Уменьшение выраженности клинической симптоматики на фоне проводимого лечения привело к снижению уровня РТ в общей группе больных ХП до 1,58 ± 0,48 баллов (p <0,05), уровень ЛТ достоверно не изменился и составил 2,9 ± 0,32 балла.

Также на фоне проводимого лечения наблюдалось снижение уровня реактивной тревожности во всех клинических группах: в первой группе до 1,75 ± 0,28 баллов (p <0,01), во II группе - до 1,5 ± 0,22 баллов (p <0,01), в IV группе - до 1,6 ± 0,34 баллов (p <0,01). В III клинической группе (с умеренно выраженным болевым и диарейных синдромами) наблюдалась наиболее выраженная динамика и уровень РТ составил 1,45 ± 0,40 баллов (p<0,001). Динамических изменений уровня ЛТ на фоне лечения во всех клинических группах не отмечено.

Выводы.

1. У пациентов с хроническим панкреатитом наблюдаются существенные изменения в психоэмоциональном статусе в виде повышения уровня личностной и реактивной тревожности.
2. У пациентов с выраженным болевым и диарейных синдромами наблюдается очень высокий уровень реактивной тревожности.
3. На фоне лечения хронического панкреатита в течение трех недель отмечено снижение уровня реактивной тревожности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baranskaya EK. Bol' v zhivote: klinicheskij podhod k bol'nomu i algoritm lecheniya. Farmateka: ezhegodnyj sbornik izbrannyh nauchno-medicinskih statej. 2006:143-153.
2. Danilov DS. Komplaens v medicine i metody ego optimizacii (klinicheskie, psihologicheskie i psihoterapevticheskie aspekty). Psihiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina. 2008; 01:13-20.
3. Zhdan VN, Babanina MYu, Gurina LI, Kitura EM, SHilkina LN, Ivanickij IV. Primenenie antidepressantov v kompleksnoj terapii zabolevanij zheludochno-kishechnogo trakta. Krims'kij terapevtichnij zhurnal. 2010.2(2):226–230.
4. Zhdan VM, Kaidashev IP, Nevoit HV. Psykhosomatychni rozlady v praktytsi likaria-internista. Poltava;2011. 344 s.
5. Dermanova IB, redaktor. Issledovanie trevozhnosti (CH. D. Spilberger, adaptaciya YU. L. Hanin). Diagnostika ehmocional'no-nravstvennogo razvitiya. SPb.; 2002. 174 s.
6. Har'kina DN, Mordasova VI, SHiryaev OYU. Trevozhno-depressivnye rasstrojstva u bol'nyh hronicheskim pankreatitom. ZHurn. teoretich. i praktich. med. 2005. 3(1):108–109.
7. Kitura OYe, Potiazhenko MM, Nevoit HV, Sokoliuk NL, Velychko YeO. Otsinka yakosti zhyttia ta psykhoemotsiinoho statusu khvorykh na khronichnyi pankreatyt.Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny. 2017. 2(30):57-59.
8. Kutova NV. Porivnialnyi analiz depresyvnykh ta tryvozhnykh staniv u patsiientiv z khronichnym pankreatytom miliarnoi ta alkoholnoi etiolohii. Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii. 2015. 23(2):56-60.
9. Listishenkova YuV. Kliniko-prognosticheskie aspekty kachestva zhizni i priverzhennosti k lecheniyu u bol'nyh hronicheskim biliarnozavisimym pankreatitom [disertaciya]. Saratov: Sarat. gosud. med. un-t; 2010. 135 s.
10. Maev IV, Kucheryavyj YuA.Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu hronicheskogo pankreatita. Kachestvo zhizni. Medicina. 2004. 2(5):65-69.

11. Perminov AB. Ispol'zovanie vizual'no-analogovoj shkaly dlya ocenki tyazhesti sostoyaniya pacientov s ostrym gnojnym rinosinusitom. Medicinskij zhurnal: ezhekvartal'nyj recenziruemyj nauchno-prakticheskij zhurnal. 2015.3:99-102.
12. Rebrov BO, Kasy`necz` SS, Komarova OB. Novi mozhly`vosti likuvannya xvory`x na revmatoyidny`j artry`t u poyednanni z try`vozhno-depresy`vny`my` rozladamy`. L`vivs`ky`j klinichny`j visny`k. 2014. 1-2:8-13.
13. Rusyn VI, Sirchak YeS, Kurchak NIu, Moskal OM, Futko KhV. Dynamika pokaznykiv yakosti zhyttia ta psykhosomatychnykh zmin khvorykh na khronichnyi pankreatyt pislia kholetsystektomii na foni patohenetychno obgruntovanoi kompleksnoi terapii. Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu, seriia «Medytsyna». 2014.1 (49):36-40.
14. Sarvir IN. Sravnitel'nye dannye ehksperimental'no-psihologicheskogo issledovaniya lichnosti bol'nyh gipertonicheskoj bolezn'yu i ishemicheskoj bolezn'yu serdca s anksioznymi sostoyaniyami. Medicinskie issledovaniya. 2001. 1 (1):41-43.
15. Scott DL., Smith C, Kingsley G. [et al.] What are the consequences of early rheumatoid arthritis for the individual? / Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2005. 19: 117–136.
16. Scott J., Huskisson EC. Graphic represrntation of pain. Pain 1976. 2 (2):175-186.
17. Zeltyin AE, Veltischev DYu, Fofanova YuS. Revmatoidnyiy artrit i depressiya: patogeneticheskaya rol stressovyih faktorov (obzor literaturyi). Psihicheskie rasstroystva v obschey meditsine. 2010. 1:13–22.

РАЗВИТИЕ ИНТЕГРИРОВАННОЙ СОЦИАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ПОМОЩИ И УКРЕПЛЕНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

д. м. н. ***Хайдарова Т. С.,***
д. м. н. ***Капанова Г. Ж.,***
к. м. н. ***Байгонова К. С.,***
к. м. н. ***Баймаганбетова К. С.,***
Рахимбаева Е. Ж.,
Аширбекова Д.

Республика Казахстан, г. Алматы, Казахский Национальный Университет им аль-Фараби

ARTICLE INFO
Received 11 January 2018
Accepted 28 January 2018
Published 10 February 2018

KEYWORDS
mental health services,
deinstitutionalization of psychiatric service,
the social and psychological integrated help

© 2018 The Authors.

ABSTRACT
In article questions of reforming of service of mental health in the Republic of Kazakhstan are taken up. The relevance of a problem is connected with the fact that in the country the deinstitutionalization of mental health services connected with reduction of stationary mental health services and a simultaneous trasformation and transfer of a part of mental health services on extra hospital level, i.e. on the out-patient and polyclinic organizations is carried out to activity of general practitioners. A research objective is the analysis of the undertaken reforms in mental health care of the population in RK for development of recommendations about increase in knowledge of experts of primary health care and experts of a psychiatric profile in achievement of the most optimum results. In work analytical methods of other researches, the analysis of experience of other countries which have undergone deinstitutionalization of mental health services, SWOT analysis strong and weaknesses of reforming of service of mental health in RK are used. The received results testify to need of strengthening of primary health care for a funding plan and staffing, training of doctors in bases of prevention of mental disorders, bases of mental health, retraining of psychologists and social workers on mental health, training of experts of a psychiatric profile in the organization of the integrated socially oriented mental health services.

Аннотация. В статье освещены вопросы реформирования службы психического здоровья в Республике Казахстан. Актуальность проблемы связана с тем, что в стране проводится деинституционализация психиатрической помощи, связанная с сокращением стационарной психиатрической помощи, и одновременная трасформация и передача части психиатрической помощи на внебольничный уровень, т.е. на амбулаторно-поликлинические организации в деятельность врачей общей практики. Целью исследования является анализ проводимых реформ в охране психического здоровья населения в РК для разработки рекомендаций по повышению информированности специалистов ПМСП и специалистов психиатрического профиля в достижении наиболее оптимальных результатов. В работе использованы аналитические методы других исследований, анализ опыта других стран, прошедших деинституционализацию психиатрической помощи, Swot анализ сильных и слабых сторон реформирования службы психического здоровья в РК. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости усиления ПМСП в плане финансирования и кадрового обеспечения, обучения врачей ПМСП по основам профилактики психических расстройств, основам психического здоровья, переподготовка психологов и социальных работников по психическому здоровью, обучение специалистов психиатрического профиля по организации интегрированной социально-ориентированной психиатрической помощи.

Ключевые слова: психиатрическая помощь, деинституционализация психиатрической службы, социально-психо-логическая интегрированная помощь.

Актуальность. Психическое здоровье является неотъемлемой частью и важнейшим

компонентом здоровья. В Уставе ВОЗ говорится: "Здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов". Важным следствием этого определения является то, что психическое здоровье — это не только отсутствие психических расстройств и форм инвалидности. ВОЗ поддерживает правительства в их стремлениях укрепить психическое здоровье [1]. В 2013 году Всемирная ассамблея здравоохранения утвердила Комплексный план действий в области психического здоровья на период 2013-2020 годов. План отражает решимость всех государств-членов ВОЗ принять конкретные меры, направленные на укрепление психического здоровья, и содействовать достижению глобальных целей. В настоящее время в соответствии с Государственной программой развития здравоохранения «Денсаулык» (2016-2019 гг) в РК проводятся коренные изменения психиатрической службе [2]. С советских времен психиатрическая помощь в РК предлагается только в специализированных закрытых психиатрических учреждениях. Реформа психиатрической помощи и интеграции всех специализированных служб здравоохранения вокруг потребностей пациента началась в данном году, в связи с этим происходит сокращение стационарной помощи и одновременно намечено приближение психиатрических услуг к населению на амбулаторно-поликлиническом уровне. Термин «деинституционализация» в психи-атрии - это процесс реформирования психиатрической службы, начавшийся в ряде западных стран в 50-х годах XX века, заключается в широкомасштабном сокращении числа психиатрических коек и психиатрических больниц с параллельным развитием различных форм внебольничной помощи психически больным, выписываемым из психиатрических стационаров [3]. Это должно снизить у пациентов стремление к преимущественно стационарному лечению (госпитализму), снизить ущемление их прав и отрыв от общества. Проводимые реформы в виде деинституционализации службы психического здоровья намечены на очень сжатые сроки, при этом не имеется достаточной научной литературы по проводимым реформам в РК. В связи с вышеизложенным, проведение анализа реформ психиатрической службы в РК является актуальной проблемой.

Цель. Провести анализ проводимых реформ в охране психического здоровья населения в РК для разработки рекомендаций по повышению информированности специалистов ПМСП и специалистов психиатрического профиля в достижении наиболее оптимальных результатов.

Материал и методы. Поиск научной литературы, анализ реформирования психиатрической помощи в странах ОЭСР. Анализ имеющейся законодательно нормативной системы в РК по модернизации и реформированию здравоохранения в РК, статистический анализ обеспеченности кадрами психиатрического профиля, Swot – анализ возможностей и угроз по деинституционализации службы психического здоровья.

Результаты исследования. На долю психических расстройств в мире приходятся около 12 % глобального бремени болезней в мире, имеются прогнозы, что к 2020 г. на их долю будут приходиться около 15 % лет жизни, утраченных вследствие инвалидности (по расчетам с помощью индекса DALY) [4-5]. Установлено, что максимальное бремя психических расстройств приходится нести людям молодого возраста, т.е. наиболее продуктивной группе населения. Проведенный анализ данных свидетельствует, что психические расстройства это не только социальная и медицинская проблема, но это также большая экономическая проблема, так в США ежегодные прямые издержки на лечение составляют примерно 148 млрд. долл. США, или 2,5 % валового национального продукта. Косвенные издержки, связанные с психическими расстройствами, превышают прямые в 2–6 раз в странах с развитой рыночной экономикой [6-8]. Поэтому, в развитых странах реформирование психиатрической помощи (деинституционализация) прошло в 50-80-х г. XX века. ВОЗ определила 10 рекомендаций по вопросам развития службы психического здоровья, одна из которых - это проведение лечения на уровне учреждений первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), т.е. в общей лечебной сети [5-6].

Положительные стороны деинституционализации службы психичесокго здоровья. Как известно, в Государственной программе развития здравоохранения РК «Денсаулық» на 2016–2019 годы намечена интеграция специализированной медицинской помощи в систему первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) населению. Перераспределение видов и объемов оказываемой

медицинской помощи со специализированно го на уровень ПМСП Открыты 42 кабинета психического здоровья, достигнут 60 %-ный охват организаций ПМСП психологами (1047 психологов).

В настоящее время в соответствии с ГПРЗ «Денсаулык» (2016-2019 гг) в РК разработана Дорожная карта проведения деинституционализации психиатрической помощи. Реформа психиатрической помощи и интеграции всех служб здравоохранения вокруг потребностей пациента началась в данном году, происходит сокращение стационарной помощи и приближение психиатрических услуг к населению, теперь помощь врача психиатра с 2019 года будет оказываться в кабинетах ментального здоровья и в поликлиниках по участку. В медицинских организациях специализированной психиатрической службы будет проводиться слияние участковых служб психиатрии и наркологии с января 2018 г. Основная цель «дорожной карты» – формирование эффективной службы охраны психического здоровья, ориентированной на пациента.

В рамках интеграции службы с амбулаторно-поликлиническими организациями планируется создание первичных центров психического здоровья (ПЦПЗ) на базе городских территориальных поликлиник. Таким образом, планируется приближение доступности амбулаторной психиатрической и наркологической помощи населению РК.

Анализ угроз для проведения деинституционализации службы психического здоровья. Кроме положительных моментов в реформировании, необходимо отметить и проблемные вопросы, которые могут вызвать негативное восприятие проводимых реформ в службе психического здоровья. Например, такие как сохраняющееся низкое финансирование всей отрасли здравоохранения, в данном году и в ближайшие годы ПМСП не стала сильной и нет достаточной обеспеченности кадрами ВОП, имеющиеся участковые врачи работают с повышенной нагрузкой (вместо 1500 населения обслуживают более 2500 населения). ПМСП не стала приоритетной и по финансированию, низкая мотивация кадров ПМСП и другие проблемы. Для повышения эффективности деятельности социальных работников и психологов должна быть разработана нормативно-методическая документация, и индикаторы оценки их деятельности. Выше указанные проблемы также характерны и для специализированной психиатрической службы - страдает финансирование психиатрической науки и практики, слабая оснащенность психиатрических учреждений, слабо развитая научная сеть, предвзято настороженное отношение населения к психиатрической службе, не доказательные ограничения для населения по психическому здоровью при трудоустройстве, низкая обеспеченность врачебными кадрами, дефицит и психиатров и психотерапевтов. В настоящее время в Казахстане работают 15 психиатрических больниц и 21 психоневрологический диспансер, в которых около 10 тысяч коек, один пациент в среднем лечится 55-58 дней, в стране не хватает специалистов, которые могли бы помочь людям с психическими расстройствами. Показатель обеспеченности врачами-психиатрами составляет 0,6 на 10 тысяч населения, что значительно ниже, чем установлено нормами ВОЗ [10]. С 2010 по 2016 год выявляемость заболеваний в наркологических организациях снизилась в 2,2 раза, в психиатрических организациях за тот же период – вдвое [10]. Кроме того, деятельность психиатрических организаций направлена в основном на купирование острых состояний, а не на ресоциализацию пациента, а в наркологической службе – в основном на детоксикацию, а не на включение больного в социальный реабилитационный процесс.

Заключение. Необходимо совершенствование подготовки и переподготовки, повышения квалификации медицинских кадров по вопросам профилактики и лечения психических расстройств среди населения, необходимо обучение врачей общей практики, так как часть функций врачей психиатров и психотерапевтов перейдут к ВОП, необходимо обучение психологов и социальных работников, а также врачей психиатрического профиля.

Таким образом, социоцентрическая ориентация реформирования системы психиатрической помощи населению на уровне ПМСП обеспечит доступность, расширение медико-психологической, психотерапевтической помощи населению, развитию системы медицинского обслуживания по вопросам психического здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения (2001b) Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2001 год. Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда. Женева, Всемирная организация здравоохранения. Имеется на веб-сайте по адресу: http://www.who.int/whr/en (предыдущие доклады).
2. Государственная Программа развития здравоохранения РК «Денсаулык»на 2016-2019 гг.
3. Гуляев С. Н., Молчанов С. Н. Возможности деинституционализации и реформирования больничного сектора в области психического здоровья в РК. – Павлодар, -2016-94с.
4. Александровский Ю. А. - Психиатрия. Национальное руководство. М., ГЭОТАР Медиа – 2011, С. 64-123.
5. Advocacy for mental health. Geneva, World Health Organization, 2003 (Mental Health Policy and Service Guidance Package).
6. The mental health context. Geneva, World Health Organization, 2003 (Mental Health Policy and Service Guidance Package).
7. Sharfstein SS (1996) The political and social context of modern community psychiatry. In: Breakey WR, ed. Integrated mental health services. New York: Oxford University Press Inc.
8. Sriram TG et al. (1990) Training primary care medical officers in mental health care: an evaluation using a multiple choice questionnaire. Acta Psychiatrica Scandinavica, 81:414-7.
9. Торесини Л. Деинституционализация психиатрической помощи в Европе / Предисловие С. Ф. Глузмана // НейроNews: Психоневрология и нейропсихиатрия.
10. Аналитический материал расширенной коллегии МЗ РК, 3 марта 2017 г

СТРУКТУРНІ МАРКЕРИ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВІРУСНИМ ГЕАПТИТОМ

[1]*д. мед. н., професор* ***Цимбалюк В. І.,***
[2]*к. мед. н., старший науковий співробітник* ***Торяник І. І.,***
[2]*к. мед. н., старший науковий співробітник* ***Попова Н. Г.***

Україна,
[1]*м. Київ, Національна академія медичних наук, Президент Національної академії медичних наук України*
[2]*м. Харків, Державна установа «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України», провідний науковий співробітник лабораторії вірусних інфекцій*

ARTICLE INFO
Received 13 January 2018
Accepted 31 January 2018
Published 10 February 2018

KEYWORDS
hepatic encephalopathy,
viral hepatitis,
structural markers,
patients

© 2018 The Authors.

ABSTRACT
Recently, cases of clinically burdened variants of viral hepatitis have become widespread**.** The acute outbreak of disease, caused by the powerful influence of factors such as physical and chemical nature (pharmaceuticals) and biological origin (intoxication), severe flow, a wide range of complications (including neurological ones), and often to the tragic final. This causes an undoubted relevance to the problem of investigating this phenomenon. Taking into account the latter, a certain meaning is acquired by concentrating on a detailed study of the structural component of the clinical symptom complex of viral hepatitis, thoroughly investigating its nature and preventing or eliminating the development of complications as a whole. It is in this context the authors of publication consider the possibility of creating an objective conditions (using the resources of morphological methods of investigation) for an in-depth study of the pathogenesis of hepatic encephalopathies. The paper describes the most appropriate methodological approaches to the study of organic brain damage in hepatic encephalopathies, as well as the results of the conducted studies. The authors draw attention to the relationship between complicated, chronic forms of viral hepatitis and the development of encephalopathy.

Вступ. За висновками провідних європейських експертних кіл [10, p. 1-19; 12, p. 227-240] сучасна диференційна діагностика ускладнень вірусних гепатитів (ВГ) становить доволі цікаву, проте, непросту клінічну задачу [8, с. 4-8]. Прерогативи останньої зосереджені і полягають не лише на/у широкому спектрі симптомокомплексів, що супроводжують окремі етапи маніфестацій сучасних гепатитів, але й поліморфності наслідків /ускладнень цього тяжкого страждання людини, необхідності їхньої глибокої та всебічної клініко-морфологічної, фізикальної інтерпретацій [6, с. 94-95; 11, p. 3-8]. На сьогодні одним із актуальних, з огляду на перспективи майбутніх досліджень, наслідків ВГ вважають печінкову енцефалопатію (ПЕ). ПЕ- незапальне захворювання головного (ГМ), яке супроводжується характерним симптомокомплексом та за характером ознак нерідко може бути помилково кваліфікованим як енцефаліт. ПЕ виникають у разі гострих та хронічних бактеріальних, вірусних, паразитарних інтоксикацій, загальних (обтяжених) інфекційних процесів ослабленого організму. Їх розглядають як наслідки гіпоксій, травм, радіаційних уражень певного ступеня, авітамінозів [7, с. 21-27, с. 68-75; с. 180]. Одним із таких широковідомих прикладів цих поліетіологічних захворювань центральної нервової системи (ЦНС) є енцефалопатія Верніке, що розвивається на тлі портального (алкогольного і не лише) гепатиту та супроводжується тяжкими формами авітамінозів (В-1). Однак найбільшого розголосу на тепер отримали саме ПЕ інфекційного ґенезу (корева, грипозна, малярійна, - за умов розвитку коматозного стану, нарешті, - у разі ускладнень ВГ). Їхня клінічна небезпека обумовлена, насамперед, не характером/ спрямованістю патогенетичного сценарію хвороби, а здебільшого, етіологічним змістом передумов виникнення нозології, поліком-понентністю важелів впливу, складність пріоритетів вибору найбільш дійових терапевтичних алгоритмів, якістю подальшого життя, у тому числі, з огляду на пролонгацію працездатності чи активної соціальної імплантації. Зважаючи на все викладене вище та безперечну актуальність подальшого вивчення структурних маркерів ПЕ у хворих з обтяженими формами ВГ, було заплановане представлене дослідження.

Метою роботи було виявити структурні маркери печінкової енцефалопатії у пацієнтів зі встановленим клінічно та підтвердженим серологічно вірусним гепатитом.

Матеріал та методи дослідження. Методологічний алгоритм та логістика науково-дослідної роботи вибудовувались у чіткій відповідності до ідеї започаткованого проекту, його головної мети, нагальних завдань, окреслених предмету та об'єкту наукової розробки. За цим відстежувалась необхідність застосування системного, комплесного підходу з урахуванням індивідуальної специфіки перебігу досліджуваної нозології ВГ, її етіопатогенетичної спрямованості, факторів впливу мікроекологічного оточення, ризику розвитку ускладнень (ПЕ), можливої детекції коморбідних захворювань, виявлення супутньої маркерної патології [6, с. 94-95; 11, p. 4-8; 12, p. 228-242]. З урахуванням прикладного напрямку роботи увагу акцентували на перспективах оптимізації існуючих терапевтичних стратегій щодо ПЕ за умов ВГ, прогнозу перебігу та загрози виникнення ризиків ускладнень чи хронізації патологічного процесу. Матеріалом дослідження стали зразки біологічного матеріалу від респондентів/пацієнтів обоє статі віком від 18 до 67 років з обтяженими варіантами вірусного гепатиту (ВГ), який супроводжувався розвитком трьох клінічних форм хвороби: фульмінантної (токсична дистрофія печінки), холангіолітичного/ холестатичного гепатиту, стеатозу та характеризувався відповідними трьома типами маніфестацій з виразним структурно-функціональним поліморфізмом проявів, властивих для цитопатогенетичного впливу збудника. У таких пацієнтів за життя діагностували характерну для ПЕ неврологічну симптоматику. У окремих із них заключним діагнозом значився «набряк мозку». Останні факти надавали можливість запідозрити наявність у ГМ респондентів морфологічних маркерів ПЕ.

Макромікроскопічні особливості ГМ досліджували за допомогою анатомічного окуляра з мікрометром (х 20; х 48). У відповідності до цього характеризували стан та співвідносність, коркової/мозкової речовин, оболонок, судин. Звертали увагу на наявність аномалій розвитку, появу деструктивно-дегенеративних, дистрофічних, запально-інфільтративних, некротичних змін, клітини Альцгеймера другого типу, проліферативних реакцій, десквматозних явищ, тромбозу, стазів. Обов'язковим чином піддавали аналізу вогнищеві реакції (ексудацію, набряк, крововиливи), репаративно-регенераційні розлади у мікроциркуляції та еритроцитарній ланці гемопоезу, міграцію клітин. Отримані у контрольній групі (КГ) обстежених результати порівнювали із тими, що мали за умов інтактного контролю (ІК).

Постмортально досліджували шматочки (розміром 0,5 куб. см) ГМ його кори, мозкової речовини, судин, взяті від респондентів з детектованим ВГ. Матеріал, відібраний за умов секційної зали прозектури, обережно видаляли, відокремлювали [1, с. 219- 221]. За цим його ретельно промивали у проточній воді, нетривало просушували на відкритому повітрі лабораторного приміщення, піддавали фіксації. Остання тривала не менше 24 годин у 12 %- му розчині формаліну на фосфатному чи сульфатному буферах (pH=7,0-7,2), при t^0 =18-20^0 C^o у скло-керамічному посуді (ексикатор, V= 500 - 1500 cm³, фірми Sigma) із щільно притертими нарізними краями. Далі зневоднювали методом проведення матеріалу через систему розчинів етилових спиртів від 30^0 до абсолютного спирту включно, заливали у смоли (парафін/ целоїдин за потребами дослідження). З парафінових / целоїдинових блоків виготовляли серії гістологічних зрізів товщиною 10-15 мкм. З метою детального вивчення будови окремих мікроструктур ГМ препарати різали за допомогою мікротому (МК-25, Санкт-Петербург, Російська Федерація) в одній із трьох взаємно перпендикулярних площин (фронтальній, горизонтальній, сагітальній). Отримані зрізи забарвлювали у залежності від задач пошуку, його стратегії, з урахуванням типу тканини (гематоксиліном та еозином, азуром та еозином, імпрегнацією). Всі процедурні моменти, що стосувались гістологічних досліджень, не виходили за рамки традиційного методологічного алгоритму, відпрацьованої логістики, виконувались поетапно.

Для мікроскопічного аналізу матеріалу застосовували світлооптичну систему мікроскопу Біолам П2-1, ЛОМО (Росія) та Lieca (Німеччина) (х 100; х 200; х 300; х 400; х 600; х 1350). Дослідженню піддавали ГМ, його оболонки, магістральні судини, мікросудинне русло, окремі клітинні популяції (клітини Альцгеймера другого типу). Співставлення контрольних зразків із клінічними проводили у суто порівняльному аспекті. Мікроскопічному вивченню підлягали ділянки з вогнищами запалення, крововиливів, некрозів, деструктивно-дегенеративних змін, регенерації, зміни у хроматофільності [2, с. 38-48; 7, с. 21-28, с. 45-49, с. 176-177]. Конкретизації належали зміни у судинному руслі (стази, тромбози, діапедез еритроцитів, агрегатні властивості) [5, с. 34-35].

Аналіз анамнестичних даних (curriculum vitae, anamnesis morbi, vitae, epidemicae) за життя пацієнтів проводився лікарями профільного клінічного інфекційного стаціонару, що акредитований на прийом, консультаційну допомогу та лікувальну практику у межах східно - українського регіону. Результати інструментальних, серологічних, вірусологічних досліджень, що було залучено з метою комплексної оцінки status preasens objectivus, виконували у межах та ресурсами відповідних лабораторій стаціонару.

Результати та їх обговорення. З метою об'єктивізації запланованої роботи секційний матеріал підлягав ретельному відбору (дослідженню піддавали зразки біологічного матеріалу від респондентів (n=23) із характерною симптоматикою. У переліку скарг (за даними історій хвороб) превалювали доволі тривалі деліріозні стани, головний біль, анорексія, нудота, роздратованість, гіперрефлексія з появою тремору, безсоння, раптовий, гострий початок. До об'єму вибірки вносили інформацію щодо тих випадків (n=5), коли спостерігались виразні неврологічна та пов'язана із нею респіраторна симптоматика: диплопія, птози, анізокорія, ригідність м'язів, корсаковский синдром, поліневрит, n= 2; розлади дихання, тахіпное, тахікардія, зниження серцевої діяльності). Спираючись на дані історій хвороб, звертали увагу на етіологічну природу гіпертоній (з урахуванням злоякісного варіанту артеріальної, що супроводжувалась гострим початком, різким підйомом артеріального тиску, появою сильного головного болю, нудоти, блювоти, оглушення, епілептичного приступу (n=1). У таких випадках за консультацією невропатологів підтверджували наявність менінгеальної симптоматики: ригідність потиличних м'язів. За показниками фізикальних методів зазначені симптоми на первинних етапах перебігали без вогнищевих ознак уражень мозку. Однак подекуди згодом діагностували геміпарези, геміанестезії, афазії, мозочкові розлади. Процеси неодмінно фінішували набряком ГМ). Починаючи морфологічний аналіз, обов'язковим чином враховували той факт, що запальні явища у разі розвитку ПЕ можуть з'явитись лише як вторинна запальна реакція у відповідь на дисциркуляторні та некротичні зміни у ЦНС (згадаємо, так звані, малярійні гранульоми Дюрка, що являють собою лише одну із стадій організації перснеподібних крововиливів та перива-скулярних некрозів). З іншого боку, оптимізації диференційної діагностики структурно-функціональних змін у ГМ за умов розвитку ПЕ із морфологічними ушкодженнями при енцефалітах сприяло розуміння характерної типологічності патогістолоічних процесів при енцефалітах. Зауважували на затяжних формах нейроінфекцій, коли ексудативна фаза процесу, периваскулярні інфільтрати здатні до зворотного розвитку. Отже, зважаючи на наведене вище, патогістологічний аналіз морфологічних маркерів ПЕ проводили ретельно у порівняльному аспекті із ІК.

Структуру головного мозку у групі респондентів, інтактних (ІК) до ВГ, вивчали з метою відхилення гіпотез щодо морфологічних маркерів печінкової енцефалопатії (ПЕ) та відповідно глибини змін, які потенційно можливі у разі розвитку останньої. Дослідження мало сенс та підтвердило попередні перепустки щодо структурно-функціональної норми, що знаходилась у межах відповідних статево-вікових показників (респонденти у віці від 18 до 67 років). За результатами аналізу наявних препаратів, було встановлено, що тканини ГМ не містили ознак порушень характерної для норми цито- та мієлоархітектоніки. Макроскопічний аналіз запевнював у наявності цілісної будови органу, без відхилень у бік аномалій розвитку/патології. Структура ГМ залишалась цілісною, без змін пошарової будови, її гістологічної послідовності та упорядкованості, тканинної та клітинної диференціації, дефектів, новоутворень, кальцифікатів, мальформацій. Наявності гострих інфарктів ГМ, абсцесів, менінгіту, енцефаліту аневризм, субарахноідальних крововиливів встановлено не було. Оболонки ГМ без наявних макромікроскопічних ушкоджень, будова та стан судинного русла знаходились у межах статево-вікової норми. Анатомічна структура бокових, третього, четвертого шлуночків, водоводу мозку, мозочок без втрати власної цілісності та дефектів. Наявності клітин Альцгеймера другого типа (глибокі шари кори, базальні ядра), цитоморфометричних змін астроцитів, вогнищ гліозу, запальних, деструктивно- дегенеративних процесів, некрозу виявлено не було.

Враховуючи наявність симптомокомплексу, властивого для печінкової енцефалопатії (ПЕ) з метою об'єктивізації результатів [10, p. 3-17], дослідженню піддавали препарати ГМ хворих на ВГ [3, с. 4-8; 4, с. 7-15, с. 22-24, с.47]. Макромікроскопічно у випадках набряку ГМ діагностували наявність ексудату, що на знімках МРТ позначався світлими ділянками тканин. Рідина видавалась яскравою, під її натиском у окремих випадках відбувалось зміщення середньої лінії та помірне стиснення бокових шлуночків ГМ. Окремі препарати містили ознаки малих петехіальних крововиливів (зона зосередження corpora mammilaria,

стовбура ГМ, його ядер). Зазначені зміни розглядали як один із варіантів хвороби Верніке, що мала перебіг на тлі ВГ В (біологічний матеріал отримали від особи, що хронічно зловживала спиртними напоями та вела асоціальний образ життя: прийом наркотиків, гомосексуалізм). Зазначені морфологічні особливості пояснювали симптоми офтальмоплегії, психічні розлади – Корсаковський психоз). У разі розвитку ПЕ у тканинах ГМ (гангліонарному шарі та шарі поліморфних клітин рухової кори, базальних ядрах) пацієнтів КГ обстеження (n= 4) поряд із наведеними вище маркерами виявили клітини Альцгеймера другого типу. Поряд із цим зміни реєстрували у астроцитах, які характеризувались збільшеними об'ємами цитоплазми (токсичний вплив аміаку у разі порушень процесів детоксикації), гідро-кариомегалією. Цей синдромокомплекс супроводжувався гіперхроматозом ядерець та появою великих вакуолею, що перетинали цитоплазму, візуально приховуючи останню. Зазначені зміни слугують беззаперечним підгрунттям для об'єктивного пояснення низки приступів втрати свідомості хворими з обтяженними формами ВГ. Саме такі доволі грубі органічні зміни у тканині ГМ ініціювали (дані історій хвороб обстежених респондентів) до розвитку сопорозного стану, коми.

Висновки. У відповідності до отриманих результатів дослідження стало зрозумілим, що патогенетичний сценарій обтяжених варіантів вірусного гепатиту (ВГ), який супроводжувався розвитком трьох клінічних форм хвороби: фульмінантної (токсична дистрофія печінки), холангіоліти-чного/ холестатичного гепатиту, стеатозу та характеризувався відповідними трьома типами маніфестацій з виразним структурно-функціональним поліморфізмом проявів, властивих для цитопатогеннетичного впливу збудника, неодмінно долучав ознаки печінкової енцефалопатії. Морфологічні особливості останньої чітко візуалізували клінічний перебіг основного захворювання, мали відповідний макромікроскопічний спектр змін та полягали у появі клітин Альцгеймера другого типу, розвитку астроцитомегалії, гіперхроматозу. Зазначені факти об'єктивно пояснювали виникнення та подальший розвиток певної неврологічної симптоматики у хворих на ВГ (сопорозний стан, кома, виразна регідність м'язів, гіперефлексія з появою тремору).

ЛІТЕРАТУРА

1. Атлас патологии Роббинса и Котрана / Э. К. Клатт; пер. с англ.; под ред. О. Д. Мишнева, А. И. Щеголева. – М.: Логосфера, 2010. – 544 с.: ил.

2. Кареткина Г. И. Вирусный гепатит А в прошлом, настоящем и будущем // Г. И. Кареткина // Инфекционные болезни. – 2014. – № 3. – С. 38–48.

3. Малый В. П. Вирусные гепатиты энтеральные: монография / В. П. Малый.- Харьков, 2014. – 237 с.

4. Энтеральные вирусные гепатиты : учеб. пособие / В. Л. Мельников, Л. Н. Афтаева, Н. Н. Митрофанова, Л. В. Мельников / Пенза : Изд-во ПГУ, 2015. – 52 с.

5. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Крикун. – 2-е изд. стереотип. – М.: Медицина, 2002. – 544 с.

6. Застосування клініко-морфологічних маркерів у диференційній діагностиці вірусних гепатитів / М. М. Попов, І. І. Торяник, С. В.Калініченко [та ін.]. // Матеріали науково-практичної конференції з участю міжна-родних спеціалістів «Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями (мікробіологія, ветеринарія, фармація)», присвяченої 130-річчю заснування ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України», Харків18-19 травня 2017 року // Національна академія медичних наук України, ІМІ НАМН, 2017.- С. 94-95.

7. Ультраструктурне основы патологии клетки / А. П. Авцын, В. А. Шахламов // АМН СССР. – М.: Медицина, 1990, 320 с., ил.

8. Учайкин В. Ф. Инфекционная гепатология: руководство для врачей / В. Ф. Учайкин.- М.: ГЭОТАР - Медиа, 2012. - 640 с.

9. Цинзерлинг А. В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. – СПб: Сотис, 1993, 363 с.

10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guadelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // J. Hepatol. –2012. –Vol. 57. – P. 1–19.

11. Structural and functional changes in liver's tissue and their influince on the clinical chapter of viral hepatitis B. / I. I. Torianyk, S. V. Kalinichenko, N. G. Popova [et.al]. // J. Scientific discussion. – 2017. – Vol. 1, №11. – P. 3-9.

12. Hepatitis A virus: Host interactions, molecular epidemiology and evolution / Vaughan Giberto, Maria Livia, Rossi Gon-calves, Joseph C. Forbi [et al.]. // Infect. Genet. Evol. – 2014. – Vol. 21. – P. 227–243.

МОРФОЛОГІЯ МОЗОЧКА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 26-27 ТИЖНІВ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

доктор медичних наук, професор кафедри анатомії людини ***Школьніков В. С.,***
асистент кафедри анатомії людини ***Залевський Л. Л.,***
лікар педіатр ***Залевська І. В.***

Україна, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ARTICLE INFO
Received 15 January 2018
Accepted 31 January 2018
Published 10 February 2018

KEYWORDS
brain worm,
cerebellum hemispheres,
morphometric parameters,
radial glia,
intrauteral development

ABSTRACT
The article presents an anatomic histological research into human fetus cerebellum at the 26-27th weeks of intrauteral development, that enabled to define macrometric parameters. The macrometric parameters of cerebellum openings are defined. The computer histometry enabled to define the peculiarities of the structural organization of the brain worm and cerebellum hemispheres, as well the morphology of the radial glia typical for the gestation period in question.

© 2018 The Authors.

Дане дослідження виконане в рамках науково-дослідної роботи за темою «Встановлення морфологічних змін утворів центральної нервової системи людини протягом пренатального періоду онтогенезу (макроскопічне, гістологічне, морфометричне, імуногістохімічне дослідження)», № держ. реєстрації 0118U001043.

Вступ. Частота поширеності вроджених вад центральної нервової системи (ЦНС) змінюється залежно від етнічного характеру популяції, критеріїв діагностики та тривалості медичного спостереження [7].

ЦНС є основним місцем вроджених аномалій. Дефекти нервової трубки, такі як аненцефалія, енцефалоцеле та щілина хребта (spina bifida), є найбільш розповсюдженими серед вроджених вад ЦНС. Ці аномалії виникають з третього тижня вагітності, коли відбувається формування нервової трубки та завершуються до 25-27 доби [10].

Відомо, що відхилення у розвитку ЦНС є результатом впливу екологічних та генетичних факторів, але механізми виникнення ембріональних аномалій розвитку ЦНС людини досі не встановленні [5].

Основними завданнями науковців, які займаються проблемою вроджених вад ЦНС є зменшення частоти інвалідності дітей з пре- та перинатальними порушеннями ЦНС шляхом ранньої діагностики, а також застосування високоінформативних програм нейровізуалізації ЦНС плода. Від глибини та характеру пошкодження структур ЦНС залежить подальша тактика ведення вагітності та пологів. Сучасні методи нейровізуалізації ЦНС плода як правило дають змогу лише встановити дефект, не уточнюючи його характер [2].

Після удосконалення мікроскопічних оптичних приладів та імуногістохімічних методів дослідження виникають актуальні питання з приводу дослідження внутрішньоутробного розвитку плодів людини, а також інтерпретації отриманих даних. За останні роки збільшилась кількість наукових статей, присвячених розвитку ЦНС та шляхам міграції нейральних стовбурових клітин (НСК), встановленню топографії та структури нейронних комплексів мозочка у пренатальному періоді онтогенезу людини [2].

Дані про цитоархітектоніку мозку не дозволяють авторам достатньо пояснити особливості його функціонування, як цілісної системи [6].

Для більш детального дослідження механізмів ембріогенезу та розуміння виникнення механізмів патогенезу вроджених вад розвитку ЦНС виникає необхідність у визначені морфометричних (гістометричних) параметрів відділів головного мозку у різні терміни гестації.

Метою дослідження є встановлення структури макрометричних параметрів черв'яка та півкуль мозочка, а також морфометричних параметрів і цитоархітектоніки мозочка плодів людини 26-27 тиж. внутрішньоутробного розвитку.

Матеріали і методи. Проведено анатомо-гістологічне, імуногістохімічне та морфометричне дослідження черв'яка та півкуль мозочка 14 плодів людини

гестаційним терміном (ГТ) – 26-27 тиж., які були отримані у результаті пізнього аборту в обласному патологоанатомічному бюро м. Вінниці. Вроджені аномалії ЦНС були відсутні. Тім'яно-куприкова довжина (ТКД) склала – 251,0±9,9 мм, маса – 1150,0±59,8 г. Отриманий матеріал фіксувався у розчині 10 % нейтрального формальдегіду, після чого мозочок заливали у парафінові та целоїдинові блоки. Після виготовлення серійних зрізів мозочку товщиною 10-12 мкм препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином, толуїдиновим синім та за Ван-Гізон. Під час імуногістохімічного дослідження були використані діагностичні моноклональні антитіла фірми "DacoCytomation": Кі-67, віментин та синаптофізин. Кі-67 – застосували для оцінювання проліферативної активності НСК, віментин – для дослідження морфології радіальної глії (РГ) та синаптофізин – для оцінювання мієлінізації волокон провідних шляхів.

Встановлення макрометричних параметрів півкуль та черв'яка мозочка здійснювалося за власною методикою [4].

Для проведення морфометричного дослідження використовували мікроскоп SIGETA та МБС-10. Фотофіксація та морфометрія отриманих зрізів виконувалася за допомогою камери ETREK Ucmos та комп'ютерної програми ToupViem (комп'ютерна гістометрія).

Статистична обробка цифрових даних була виконана за допомогою стандартного програмного пакета "Statistica 6.0" фірми Statsoft (ліцензійний №BXXR901E246122FA).

Матеріали дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації прийнятої 59 Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації у 2008 році.

Результати та їх обговорення. У процесі дослідження нами були отримані наступні макрометричні параметри півкуль та черв'яка мозочка: поперечний розмір мозочка – 30,0±1,4 мм; лівої півкулі: поздовжній розмір – 16,0±0,7 мм, висота – 13,0±0,5 мм; поперечний розмір – 11,0±0,4 мм; правої півкулі: поздовжній розмір – 15,0±0,5 мм; висота – 12,0±0,3 мм; поперечний розмір – 11,0±0,3 мм. Поперечний розмір черв'яка – 8,0±0,1 мм; поздовжній розмір черв'яка – 12,0±0,3 мм; висота черв'яка – 14,0±0,3 мм; маса мозочка – 3,0±0,1 г. Враховуючи макроскопічні параметри мозочка спостерігається асиметрія півкуль мозочка. Причина даної асиметрії півкуль мозочка до кінця не вивчена. Деякі автори описують, що асиметрія мозочка може супроводжуватися асиметрією головного мозку [14].

Візуалізувалися поперечні борозни, які проходили через півкулі і черв'як, при цьому утворюючи листки мозочка. Також, спостерігалась глибока горизонтальна борозна, вона починається у місці розташування середньої ніжки мозочка (див. рис. 1). Встановлені чіткі межі черв'яка і півкуль мозочка. Козлова О.И (2015) при УЗД вказує на те, що макрометричні параметри черв'як мозочка можна визначити з 18-20 тиж. вагітності [3]. За даними Fei Liu (2011), на основі МРТ-дослідження, первинна борозна візуалізується на 14 тиж. вагітності, а вторинну борозну чітко можливо розрізнити з 16 тиж [8].



Рис. 1. Загальний вигляд мозочка плода людини 26-27 тижнів внутрішньоутробного розвитку (верхня поверхня), 1-горизонтальна борозна. Фото EOS 1000 D

Yamaguchi K. (1997) вказує, що у період з 22 тиж. внутрішньоутробного життя були помічені первинні борозни на бічній поверхні півкуль мозочка, а з 28-29 тиж. вже помітні борозни по всій поверхні, які формують листки мозочка [13].

Як відомо мозочок формується за рахунок розростання дорсолатеральної стінки нервової трубки в ділянці заднього мозку [11]. Rakic P. (2004) описує, що у перші тижні розвитку ембріона міграція нейробластів матричної зони призводить до закладки ядер і клітин Пуркін'є. У 9-11 тиж. стовбурові клітини відокремлюються від епендимного шару і мігрують (первинна міграція) на поверхню зачатку мозочка. Там вони утворюють зовнішній гермінативний шар, до 21 тиж. його товщина складає 6-9 клітинних шарів [11].

Нами встановлено, що гістоцито-архітектоніка півкуль мозочка у даному гестаційному терміні чітко візуалізується. Присутні три шари: вентрикулярна зона, проміжна зона, кіркова зона, яка у свою чергу поділяється на внутрішній зернистий, молекулярний та зовнішній зернистий шари (рис. 2). На горизонтальному зрізі зубчасте ядро має форму тонкої хвилястої стрічки, яка

своєю опуклою частиною обернена латерально і дорзально. У присередньому напрямку контури зубчастого ядра не замкнені, таким чином формуються ворота зубчастого ядра.

Деякі автори описують шари мозочка враховуючи дані Rakic P. (2004), який охарактеризував шари мозочка у період з 7 по 40 тиж. гестації. До 10 тиж. проліферація клітин була обмежена вентрикулярною зоною. Зовнішній зернистий шар з'являється, як окремий шар, у 10-11 тиж., а клітини Пуркін'є з'являються до 13 тижня, у 20-21 тиж. перетинають проміжний шар (майбутній молекулярний шар). Поява 5 шару визначається з 32 тиж. Під час дослідження гістоцито-архітектоніки півкуль і черв'яка мозочка, у даному гестаційному терміні, чітко візуалізуються такі шари: вентрикулярний шар, проміжна зона і кора мозочка [11]. Але, авторами невстановлені морфометричні параметри.

Загальна товщина усіх шарів у правій та лівій півкулях мозочка варіює. Різницю товщини шарів мозочка багато авторів пов'язують з варіацією шарів головного мозку. Загальна товщина усіх шарів правої півкулі мозочка склала – 5775,6±283,0 мкм, загальна товщина сірого шару правої півкулі мозочка – 228,9±10,8 мкм, зовнішній зернистий – 56,1±2,4 мкм, молекулярний – 50,8±2,4 мкм, внутрішній зернистий – 122,0±4,6 мкм, проміжна зона – 5517,7±264,9 мкм, вентрикулярна зона – 29,0±1,1 мкм. Таким чином, вентрикулярна зона мала найменшу товщину, а проміжна зона - найбільшу товщину. На нашу думку, це пов'язано з розташуванням ядер мозочка.

Під час вимірювання товщини усіх шарів лівої півкулі мозочка склала – 5229,2±240,5 мкм, загальна товщина сірого шару лівої півкулі мозочка – 227,6±9,1 мкм, зовнішній зернистий – 55,7±2,7 мкм, молекулярний – 50,3±2,3 мкм, внутрішній зернистий – 121,6±4,6 мкм, проміжна зона – 4972,6±203,8 мкм, вентрикулярна зона – 29,0±1,0 мкм. Найбільша товщина спостерігається у проміжній зоні, тоді як вентрикулярна зона має найменшу товщину.

Нами була встановлена загальна площа правого зубчастого ядра, яка склала – 4,1±0,2 мм^2, загальна площа лівого зубчастого ядра – 4,0±0,2 мм^2. Загальна площа кіркоподібного ядра: з правого боку – 3,7±0,1 мм^2, з лівого – 3,6±0,1 мм^2. Загальна площа кулястого ядра: з правого боку – 0,51±0,02 мм^2, з лівого – 0,50±0,02 мм^2. Загальна площа ядра вершини: з правого боку – 0,10±0,01 мм^2, з лівого – 0,10±0,01 мм^2.

Fei Liu (2011) вказує, що з 16 тижня вагітності спостерігаються не чіткі межі зубчастого ядра, яке мало форму напівпрямої стрічки. З 18 тиж. візуалізуються чіткі межі зубчастого ядра [8]. За нашими даними форма зубчастого ядра у плодів 26-27 тиж. наближається до форми дорослої людини.

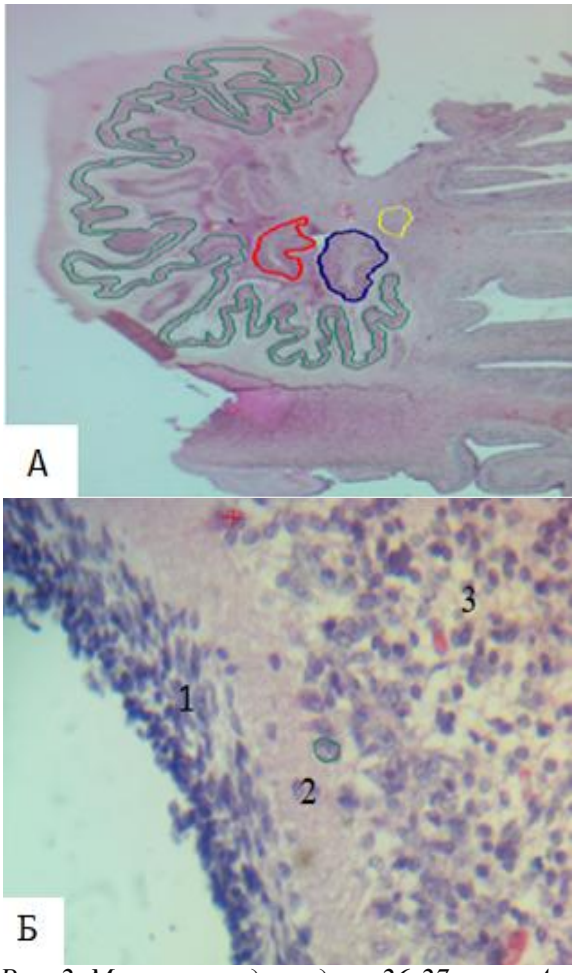


Рис. 2. Мозочок плоду людини 26-27 тиж. А – ядра правої півкулі мозочка: зубчасте ядро (зелений колір), кіркоподібне ядро (червоний колір), кулясте ядро (синій колір), ядро вершини (жовтий колір). Гематоксилін-еозин; ×6. Б - права півкуля: 1-зовнішня зерниста зона, 2-молекулярна зона, 3-внутрішня зерниста зона, Гематоксилін-еозин; ×400

У вентрикулярній зоні усіх структур обох півкуль щільність НСК становила – 21,3±3,0 клітин на 0,01 мм^2. У зовнішньому зернистому шарі (нейронів та гліоцитів) – 16,0±2,0 клітин на 0,01 мм^2. У проміжній зоні – 6,0±1,0 клітин на 0,01 мм^2. У внутрішньому зернистому шарі – 13,0±2,0 клітин на 0,01 мм^2. Найменша щільність клітин візуалізувалася у молекулярній зоні – 3,0±0,1 клітин на 0,01 мм^2, тоді як у вентрикулярній зоні навпаки найбільша щільність НСК – 21,3±3,0 клітин на 0,01 мм^2.

Виявлено що більш інтенсивна проліферація НСК спостерігалася у

вентрикулярній зоні мозочка, а менш інтенсивна - у проміжній зоні (рис. 3). За даними Acton A. (2012) більш інтенсивна проліферація - у вентрикулярній зоні і зовнішньому зернистому шарі у віці 17-18 тиж. внутрішньоутробного розвитку плода [7].

Ми встановили, що волокна РГ беруть початок від вентрикулярної зони, пронизують усі зони мозочка у радіальному напрямку та закінчуються у зовнішньому зернистому шарі (див. рис. 3). Експресія віментину у волокнах РГ спостерігалася відносно помірною у зовнішній зернистий та проміжній зонах, а відносно сильною у вентрикулярній та внутрішній зернистій зонах. Середня довжина волокон радіальної глії склала: коротких – 150,5±7,4 мкм, довгих – 224,3±9,4мкм.

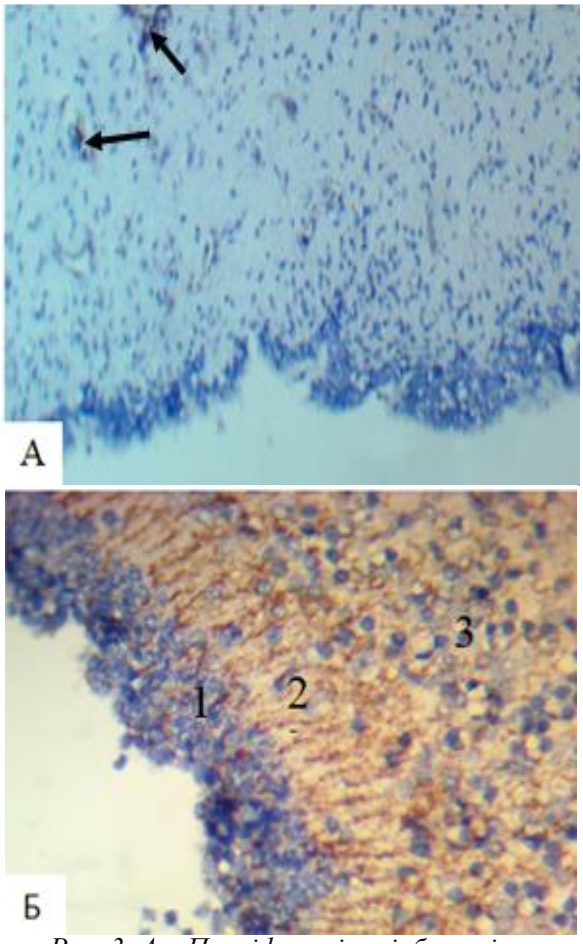


Рис. 3. А – Проліферація гліобластів у півкулях мозочка (вказана стрілочками) Кі-67; ×100. Б — півкуля мозочка. 1-зовнішня зерниста зона, 2-молекулярна зона, 3-внутрішній зернистий шар. Віментин; ×400

Експресію синаптофізину ми спостерігали в усіх шарах мозочка у даному віці (рис. 4). Milosevic A. (1998) вказує на те, що експресія синаптофізину починається у всіх зонах мозочка з 13 тиж. внутрішньоутробного розвитку [9]. Наші дані співпадають з даними Milosevic A. (2001).

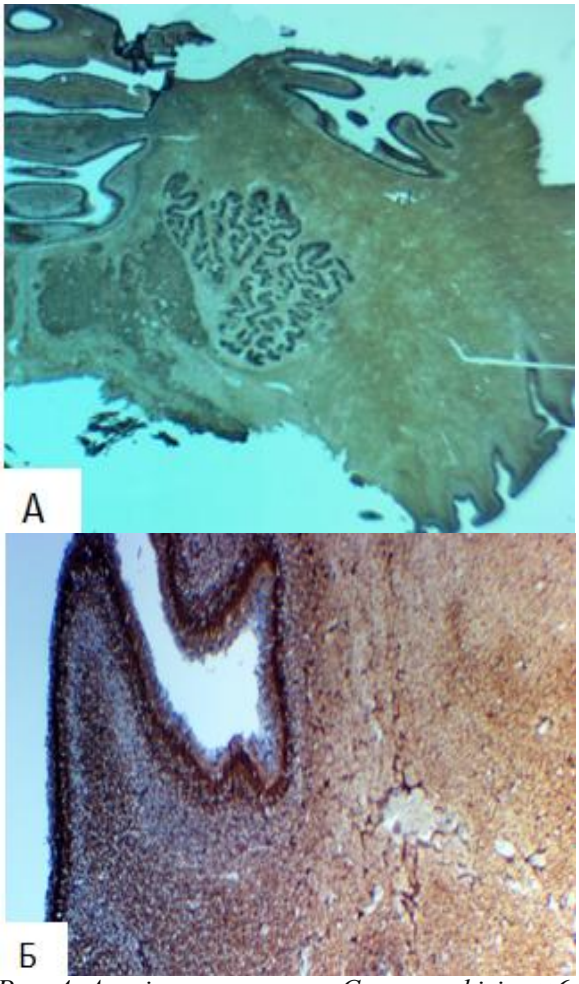


Рис. 4. А - півкуля мозочка. Синаптофізін; ×6. Б - півкуля мозочка. Синаптофізін; ×100

Таким чином, нами були встановлені макрометричні параметри півкуль мозочка, а також особливості цитоархітектоніки та морфометричних параметрів структур півкуль мозочка плодів людини 26-27 тиж. внутрішньоутробного розвитку.

Висновки.

1. У даному гестаційному терміні сформовані поперечні борозни на верхній і нижній поверхнях півкуль і черв'яка мозочка, утворюючи листки мозочка. Зубчасте ядро має загальну площу – 4,0±0,2 мм^2, кіркоподібне ядро – 3,7±0,1 мм^2, кулясте ядро – 0,51±0,02 мм^2 та ядро вершини – 0,10±0,01 мм^2.

2. У півкулях мозочка чітко розрізняються три шари: вентрикулярний шар, проміжна зона і кірковий шар. Найбільша щільність НСК спостерігалася у вентрикулярній зоні – 21,3±3,0 клітин на 0,01мм^2. Найменша щільність клітин у молекулярній зоні – 3,0±0,1 клітин на 0,01мм^2. Найбільшу товщину мала проміжна зона мозочка –

5517,7±264,9 мкм, найменшу товщину - вентрикулярна зона, яка склала – 29,0±1,0 мкм.

3. Найбільша проліферація клітин відбувається у вентрикулярній зоні мозочка та найменш інтенсивна - у проміжній зоні. Експресія синаптофізину виявлена в усіх шарах мозочка.

4. Волокна радіальної глії простягаються від вентрикулярної зони і закінчуються у зовнішньому зернистому шарі. Відносно помірна експресія віментину у волокнах радільної глії спостерігалася у проміжній зоні та відносно сильна у вентрикулярній та субвентрикулярній зонах. Середня довжина волокон радіальної глії склала: коротких – 150,5±7,4 мкм, довгих – 224,3±9,4 мкм.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження передбачають встановлення закономірностей у формуванні цитоархітектоніки мозочка людини у пренатальному періоді із застосуванням імуногістохімічних маркерів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кирик О. В. Виментин в клетках эпендимы и субвентрикулярной пролиферативной зоны конечного мозга / О. В. Кирик, Д. Э. Коржевский //Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2012. – №4. – С. 210 – 214.

2. Кирилова Л. Г. Пренатальна діагностика вроджених вад розвитку та гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС плода на сучасному етапі / Л. Г. Кирилова // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 5 (43). – С. 98 – 102.

3. Козлова О. И. Комплексная ультразвуковая оценка мозжечка у плода во втором триместре беременности / О. И Козлова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – №2. – С. 123–127.

4. Пат. u2016 07526 Україна, МПК A61B 5/107. Спосіб визначення макрометричних параметрів структур мозочка / В. С. Школьніков, Л. Л. Залевський, П. О. Стельмащук, В. О. Тихолаз - заявл. 25.11.2016; опубл. 27.04.2015, Бюл. № 8.

5. Школьніков В. С. Особливості структурної організації сегментів спинного мозку плодів людини з аненцефалією 17–18 тижнів внутрішньоутробного розвитку / В. С. Школьніков, С. В. Вернигородський // Патологія. – 2017. – Т. 14, № 1(39). – С. 100-106.

6. Школьніков В. С. Структурна організація мозочка плодів людини 11-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку / В. С. Школьніков, Л. Л. Залевський // Світ медицини та біології. – 2017. – № 1(59) – С. 151-156.

7. Chromosome Disorders Advances in Research and Treatment: Editions Scholarly. / A. Acton // 2012. Edition – P. 65.

8. Development of the human fetal cerebellum in the second trimester: a post mortem magnetic resonance imaging evaluation / Fei Liu, Zhonghe Zhang, Xiangtao Lin, Gaojun Teng, [et al.] // Anat. – 2011 – Nov. 219(5). P. – 582–588.

9. Milosevic A. Developmental changes in human cerebellum: Expression of intracellular calcium receptors, calcium-binding proteins, and phosphorylated and nonphosphorylated neurofilament protein. / A. Milosevic, N. Zecevic // Version of Record online: – 1998 Vol. 10.1002. – P. 442–4606.

10. Morris J. K. Prevalence of neural tube defect pregnancies in England and Wales from 1964 to 2004 / J. K. Morris, N. J. Wald // J. of Medical Screening. – 2007. – № 2. –P. 55-59.

11. Rakic P. Histogenesis of cortical layers in human cerebellum, particularly the lamina dissecans / P. Rakic, L. Sidman // Version of Record online – 2004. – Vol. 10.1002. P. – 473 – 500.

12. Sonographic evaluation of normal anatomy of fetal central nervous system in mid-trimester / M.H. Karrar Alsharif, Ab.Y. Elamin, Deya Eldin A. Mohamed [et al.] // Forensic medicine and anatomy research. – 2015. Vol. 3, № 1. – P. 32-38.

13. Yamaguchi K. Three-dimensional structure of the human cerebellar dentate nucleus: a computerized reconstruction study. / K. Yamaguchi. N. Goto // Anatomi Embryol – 1997. – Vol. 196 (4). P. – 343.

14. Wang D. Cerebellar asymmetry and its relation to cerebral asymmetry estimated by intrinsic functional connectivity. / D. Wang, R. L. Buckner, H. Liu //Jurnal Neurophysiol. – 2013. – Vol. 109(1). P. 46–57.

ГЕНЕТИЧНА СТРАТИФІКАЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ В ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ОСНОВІ ОЦІНКИ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ-КАНДИДАТІВ

к. мед. н., асоційований професор ***Бондар Вадим Миколайович,***
клінічний ординатор ***Чернишова Катерина Сергіївна***

Україна, Одеса, Одеський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини

ARTICLE INFO
Received 17 January 2018
Accepted 02 February 2018
Published 10 February 2018

KEYWORDS
arterial hypertension,
gene polymorphism,
cardiovascular risk,
genetic stratification

ABSTRACT
240 patients with arterial hypertension (AH) were examined and stratificated depend from prognostic cardiovascular risk according to the traditional criteria (ESC 2013). The patients were divided into 4 groups: with low, moderate, high or very high cardiovascular risk. Then the analysis of polymorphisms of the following candidate genes (ADD1:1378, AGT:704, AGT: 521, AGTR1:1166, AGTR2: 1675,CYP11B2:-344, GNB3:825, NOS3:-786, NOS3:894) was performed by PCR and gene modification index was formed, which is based on total evaluation of pathological genotypes. Gene modification index from 0 to 20 % was considered as low genetic risk, from 21 to 40 % - moderate risk, from 41 to 70 % - high risk, from 71 to 100 % - very high risk. The statistical analysis of correlations was made between the traditional and genetic stratification scores.
Analyzing obtained data of research, it is shown that proposed genetic risk stratification score has a significantly high correlation with traditional stratification score of cardiovascular risk and can be used with prognostic purpose in patients with AH. Additionally, genetic stratification risk score can have obvious benefits for the purposes of primary prevention of arterial hypertension.

© 2018 The Authors.

Артеріальна гіпертензія є однією із найважливіших медико-соціальною проблем охорони здоров'я в усьому світі. Поширеність АГ більше 20 % і з кожним десятиліттям є тенденція до її зростання. Відомо, що у пацієнтів з АГ в 4-6 разів підвищується ризик розвитку таких ускладнень як інфаркт, інсульт, серцева недостатність, що в подальшому формує високі показники серцево-судинної смертності та інвалідизації [1].

Стратифікація ССР у пацієнтів з АГ є важливим компонентом їх тривалого лікувального та профілактичного менеджменту. Відома на даний час методика стратифікації ССР у хворих на АГ, яка базується на оцінці факторів ризику, таких як вік, стать, рівень артеріального тиску, рівень холестерину, куріння, ураження органів-мішеней і наявність супутніх захворювань, не враховує генетичні фактори, які, будучи незмінними, можуть бути визначені до розвитку АГ як захворювання і розвитку серцево-судинних ускладнень [1, 2].

До теперішнього часу використовується традиційний спосіб стратифікації ССР у пацієнтів з АГ, який запропонований Європейським товариством кардіологів та Міжнародним товариством гіпертензіологів у Рекомендаціях по лікуванню артеріальної гіпертензії 2013 року, в якому стратифікація ССР у пацієнтів з АГ проводиться на підставі оцінки систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), наявності факторів ризику, безсимптомного ураження органів-мішеней, цукрового діабету, стадії ХХН або клінічно маніфестних серцево-судинних захворювань з визначенням категорій низького, помірного, високого та надвисокого ризику. При цьому поняття низького ризику визначає вірогідність виникнення серцево-судинних ускладнень впродовж 10 років менше, ніж 10 %. Помірний ризик - вірогідність виникнення серцево-судинних ускладнень впродовж 10 років від 10 % до 20 %. Високий ризик – від 20 % до 30 % та надвисокий ризик – більше 30 % вірогідності виникнення серцево-судинних ускладнень впродовж 10 років [1].

Недоліком цього способу стратифікації ССР є те, що в більшій мірі використовуються змінні фактори ризику, серед яких найбільш суттєвого значення набуває вік. Тому, більшість молодих пацієнтів потрапляє в

категорію низького та середнього ризику і не отримує достатніх лікувальних та профілактичних заходів. Крім того, у традиційному підході до стратифікації ССР відсутнє врахування впливу генетичних факторів, що також є суттєвим недоліком, оскільки в багатьох сучасних дослідженнях доведений їх значний вплив на розвиток, перебіг та прогноз АГ.

Враховуючи, що АГ належить до полігенних спадкових захворювань, використання одиночних генетичних поліморфізмів з прогностичної метою не є перспективним. На теперішній час накопичені різноманітні дані поширеності поліморфізмів генів-кандидатів АГ в різних популяційних середовищах, проте їх використання з прогностичною метою дотепер не вирішене. За даними останніх мета-аналізів, використання поодиноких поліморфізмів з метою прогнозування АГ має суттєві недоліки та визнано неефективним. Виникло насущне завдання розглядати генні поліморфізми в їх взаємодії та взаємопосиленні. Тому перспективним є формування генетичних шкал з урахуванням множинних генних поліморфізмів, що є новим інноваційним напрямком в прогнозуванні перебігу серцево-судинних захворювань та їх ускладнень [2, 3, 4].

Накопичені дані поліморфізмів генів-кандидатів при артеріальній гіпертензії формують обґрунтовану перспективу використання генетичних шкал ризику, що дозволить використовувати як для первинної, так і для вторинної профілактики. Найчастіше в клінічній практиці використовується наступні поліморфізми генів-кандидатів: ADD1:1378, AGT:704, AGT:521, AGTR1:1166, AGTR2:1675, CYP11B2:-344, GNB3:825, NOS3:-786, NOS3:894 [3, 4,].

Ген ADD1 кодує аддуцин – гетеродімерний білок цитоскелета клітини, який регулює активність (Na+, K+)-АТФази, що бере участь в перенесенні іонів натрія і калія через мембрану епітелія нирок. Заміна нуклеотиду Гуаніну (G) в кодуючій ділянці гену ADD1 в позиції 1378 на Тимін (T) позначається як генетичний маркер G1378T (ADD1:1378). Змінений білок активує (Na+, K+)-АТФази в ниркових канальцях і тим самим сприяє затриманню натрія в організмі, що є пусковим механізмом розвитку артеріальної гіпертензії, тобто підвищеного артеріального тиску. [5].

Асоціація з розвитком гіпертонії показана для заміни тиміну (T) на цитозин (C) у позиції 704 послідовності ДНК гену AGT – дана ділянка зветься генетичним маркером T704C (AGT:704). В результаті такої заміни в білку ангіотензиногену в позиції 235 амінокислотної послідовності відбувається заміщення амінокислоти Метіоніну на Триптофан (Met235Thr), а також підвищується базальний рівень транскрипції гену. Внаслідок цього наявність генотипу CC обумовлює збільшення в плазмі концентрації ангіотензиногена на 10-20 %, порівняно з генотипом TT. Частота народження С-алеля в європейській популяції становить 41 %, він найбільш поширений в африканській популяції (87 %) [6].

Ще один поліморфізм у гені AGT, асоційований з ризиком гіпертензії – поліморфізм T174M, коли замість Треоніну в пептидному ланцюзі в позиції 174 стоїть Метіонін. Причиною заміни є точкова мутація в позиції 521 – заміна Цитозину на Тимін (AGT:521). Фактором ризику гіпертензії вважається фенотип T/T. В результаті заміни також підвищується рівень ангіотензиногена в плазмі, що призводить до розвитку АГ і гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) [6].

Ген AGTR1 знаходиться на довгому плечі 3-ї хромосоми (3q21-25). Причиною посилення експресії гена AGTR1 в результаті заміни Аденіну (A) на Цитозин (C) у позиції 1166 у регуляторній області (AGTR1:1166) є зміна характеру регуляції трансляції гена за допомогою мікроРНК miR155. МікроРНК miR155 негативно регулює експресію гена AGTR1, але зв'язуватися вона може тільки з мРНК, що синтезується з алелі А, тому при заміні А на С порушується регуляція трансляції, білка синтезується більше, підвищується чутливість рецептора до ангіотензину II. Це і є причиною асоціації алелі С з артеріальною гіпертензією. Численні дослідження показали, що частота генотипів AC і CC по маркеру A1166C гена AGTR1 достовірно вище в групах пацієнтів, що страждають гіпертонією, ніж у контрольній групі здорових людей. Ген AGTR1 і його алель 1166C є факторами, що призводять до розвитку ГЛШ [7].

Ген AGTR2 (Xq23) – ділянка в регуляторній області послідовності ДНК гена AGTR2, в якому Гуанін (G) замінюється на Аденін (A) у позиції 1675, називається генетичним маркером G1675A (AGTR2:1675). У результаті такого заміщення змінюється характер регуляції експресії гена. Алель G асоційований з активацією транскрипції і збільшенням на поверхні клітини кількості рецепторів ангіотензину II 2 –го типу. Алель А, навпаки, асоційований із зменшенням кількості AGTR2 на поверхні клітин, а також з відносною

гіперстимуляцією AGTR1 ангиотензином II. У зв'язку з цим підвищується ризик розвитку АГ, ускладнень під час вагітності та ішемічної хвороби серця [8].

Останню стадію синтезу гормону альдостерону каталізує фермент альдостеронсинтаза (CYP11B2). Найбільш повно досліджено поліморфізм, що проявляється в заміні Цитозину на Тимін в 344-му положенні нуклеотидної послідовності, в регуляторній області гена (CYP11B2:-344). Ця ділянка є сайтом зв'язування стероїдогенного фактора транскрипції SF-1, регулятора експресії гена альдостеронсинтази. Алель Т призводить до посилення продукції альдостерону, що в свою чергу пов'язано з артеріальною гіпертонією, а також з фіброзом і гіпертрофією міокарда та з ризиком гіпертензивних ускладнень вагітності. Крім того, гіперпродукція альдостерону сприяє посиленню експресії інгібітору активатора плазміногену-1, що тягне за собою розвиток ендотеліальної дисфункції, що є причиною кардіоваскулярних ускладнень [9].

Останнім часом великого значення надають вивченню нещодавно описаного C825T-поліморфізму гена ß-3 субодиниці G-протеїну (GNB3). G-протеїн – універсальний мембранний трансдуктор, що передає сигнали більш ніж від 1000 рецепторів до багатьох внутрішньоклітинних ефекторів, включаючи ферменти та іонні канали. За його участю здійснюється передача сигналів більшості нейромедіаторів і біологічних речовин, таких як інсулін, тромбоцитарний і епідермальний фактори росту. У результаті мутації в 10-м екзоні гена, яка полягає в заміні Цитозину на Тимін в позиції 825 (GNB3:825), відбувається синтез функціонально більш активного варіанту G-протеїну, що в свою чергу призводить до підвищення концентрації кальцію в цитозолі, збільшенню внутрішньоклітинної передачі сигналів, і, як наслідок, до посиленої реакції клітин на гормональне збудження. Генетично фіксована підвищена активність G-протеїну може привести до підвищення АТ, гіпертрофічним змінам серця і судин. Крім того, дослідження показують асоціацію наявності Т-алеля і підвищеного ризику розвитку ЦД 2 –го типу та ожиріння [10].

Ген eNOS локалізований в 7 –й хромосомі (7q35 – 36) і складається з 26 екзонів. У екзонах і інтронах гена eNOS виявлено кілька поліморфних ділянок, серед яких найбільш значущими є поліморфізми G894T (Glu298Asp) 7-го екзона та T(-786)C промотора гена eNOS. Останній поліморфізм полягає у заміні азотистої основи тиміну (Т) на цитозин (С) в 5'-кінці гена NOS3 призводить до значного пригнічення промоторної активності гена і відповідно до зниження синтезу ендотеліального NO (NOS3:-786). У хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) в 3 рази частіше, ніж у здорових донорів, виявляють гомозиготи з патологічним генотипом СС промотора гена NOS3, що вказує на роль поліморфізму Т (-786) С в патогенезі ОКС, особливо у чоловіків з передчасним розвитком атеросклерозу [11].

Поліморфізм G894T екзона 7 гена eNOS є структурним і полягає в заміні G/T в позиції 894 нуклеотидної послідовності гена eNOS, що призводить до заміни глутаміну аспарагіном в 298-й позиції (NOS3:894). За даними метаналізу залежності різних поліморфізмів гена eNOS з наявністю АГ та ІХС, гомозиготи ТТ асоціювалися з підвищеним ризиком розвитку цих захворювань [12].

Метою дослідження була розробка способу стратифікації серцево-судинного ризику у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на основі аналізу генетичних факторів, а саме наявності або відсутності генних поліморфізмів, з урахуванням генетичних факторів пацієнта, що дозволить з високим ступенем вірогідності персоніфіковано прогнозувати виникнення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ з урахуванням генетичних факторів.

Матеріали та методи. Було обстежено 240 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які проживають у Південному регіоні України. Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювався на підставі рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC 2013). Всім пацієнтам була проведена традиційна стратифікація серцево-судинного ризику згідно критерій ESC 2013. Обстежувана група пацієнтів (n=240) з артеріальною гіпертензією була достатньо однорідною: середній вік склав (51,7±3,9) років, співвідношення чоловіків до жінок - 112/128 відповідно, тривалість артеріальної гіпертензії - (7,3±1,4) років, середнє значення систолічного артеріального тиску (САТ) склало (156,5 ± 3,0) мм рт.ст., середнє значення діастолічного артеріального тиску (ДАТ) склало (93,8 ± 1,8) мм рт.ст., середнє значення окружності талії - (98,2±3,4) см та індексу маси тіла - (29,6±1,6) кг/м^2.

Була проведена оцінка серцево-судинного ризику за традиційною шкалою з урахуванням рівня АТ, наявності факторів ризику, супутніх клінічних станів та захворювань. Пацієнти були розподілені на

4 групи: з низьким, помірним, високим та надвисоким ССР. Після цього всім пацієнтам був проведений аналіз поліморфізмів 9 генів-кандидатів методом ПЛР: ADD1:1378, AGT:704, AGT: 521, AGTR1:1166, AGTR2:1675, CYP11B2:-344, GNB3:825, NOS3:-786, NOS3:894.

Використовували традиційну методику полімеразної ланцюгової реакції, яку виконували в ампліфікаторі в режимі реального часу «real time» з використанням флуоресцентно-помічених праймерів. Обробка клінічного матеріалу включала виділення ДНК із зразків венозної крові пацієнта. Виконували автоматично шляхом магнітної сепарації клітин у забраній венозній крові.

Після виділення ДНК із венозної крові пацієнта проводили ампліфікацію отриманого ДНК-матеріалу та одночасну детекцію продуктів ампліфікації з використанням флуоресцентно-помічених праймерів у режимі реального часу «real time» за стандартною методикою. Для кожного досліджуваного генного поліморфізму використовували специфічний праймер.

Була проведена бальна оцінка генотипу кожного гена-кандидата: «патологічний» гомозиготний поліморфізм одного гену складав 1,5 бали, гетерозиготний поліморфізм – 1 бал, «нормальний» гомозиготний поліморфізм – 0 балів (табл. 1).

В подальшому проводився розрахунок генно-модифікаційного індексу (ГМІ) за формулою:

$$ГМІ = \frac{N}{13,5} \times 100, \quad (1)$$

де: N – сума балів наявних генетичних поліморфізмів,

N= n1 + n2 + n3 + n4 + n5 + n6 + n7 + n8 + n9;

13,5 – максимальна кількість балів наявних поліморфізмів.

Далі, на основі отриманого ГМІ проводили генетичну стратифікацію ССР. При значеннях генно-модифікаційного індексу від 0 до 20 % констатували низький генетичний серцево-судинний ризик, від 21 до 40 % - помірний ризик, від 41 до 70 % - високий ризик, від 71 до 100 % - надвисокий генетичний серцево-судинний ризик.

Був виконаний статистичний аналіз кореляційних зв'язків з використанням коефіцієнту кореляції r між традиційною та генетичною стратифікацією ССР у пацієнтів з АГ.

Таблиця 1. Бальна оцінка поліморфізмів генів-кандидатів артеріальної гіпертензії

Поліморфний генетичний маркер	Генотип	Бали
ADD1:1378 (альфа-аддуктин)	G/G	0
	G/T	1
	T/T	1,5
AGT:704 (ангіотензиноген)	T/T	0
	T/C	1
	C/C	1,5
AGT:521 (ангіотензиноген)	C/C	0
	C/T	1
	T/T	1,5
AGTR1:1166 (рецептор 1-го типу до ангіотензину II)	A/A	0
	A/C	1
	C/C	1,5
AGTR2:1675 (рецептор 2-го типу до ангіотензину II)	G/G	0
	G/A	1
	A/A	1,5
CYP11B2:-344 (цитохром11b2-альдостерон-синтаза)	C/C	0
	C/T	1
	T/T	1,5
GNB3:825 (гуанін-зв'язуючий білок)	C/C	0
	C/T	1
	T/T	1,5
NOS3:-786 (синтаза оксиду азоту)	T/T	0
	T/C	1
	C/C	1,5
NOS3:894 (синтаза оксиду азоту)	G/G	0
	G/T	1
	T/T	1,5

Результати дослідження. Результати дослідження представлені в таблиці 2, де показаний взаємозв'язок традиційної та генетичної стратифікації серцево-судинного ризику у пацієнтів з артеріальної гіпертензією. Оцінюючи серцево-судинний ризик згідно традиційної шкали, група пацієнтів з низьким ризиком склала 24 особи, з помірним ризиком - 96 пацієнтів, з високим ризиком – 72 особи та з надвисоким – 48 пацієнтів. Низький генетичний ризик був визначений у 26 пацієнтів, помірний генетичний ризик – у 91 особи, високий генетичний ризик – у 79 пацієнтів та надвисокий генетичний ризик - у 44 осіб.

Оцінюючи взаємозв'язок між традиційною стратифікацією серцево-судинного ризику та генетичною були виявлені наступні закономірності. Так, у групі з низьким ризиком за традиційною стратифікацією, що склала 24 особи, у 75 % визначався аналогічний низький серцево-судинний генетичний ризик згідно розрахованого ГМІ ($r=0,72$, $p<0,01$). У групі з помірним серцево-судинним ризиком, що склала 96 пацієнтів, у 75 % спостерігався помірний генетичний серцево-судинний ризик

(r=0,71, p<0,01). У групі з високим серцево-судинним ризиком за традиційною стратифікацією, що склала 72 пацієнта, у 72 % спостерігався аналогічний високий генетичний серцево-судинний ризик (r=0,71, p<0,05). У групі з визначеним традиційно надвисоким серцево-судинним ризиком, що склала 48 пацієнтів, у 67 % відмічався надвисокий генетичний серцево-судинний ризик згідно розрахованого ГМІ (r=0,70, p<0,05).

Таблиця 2. Взаємозв'язок традиційної та генетичної стратифікації серцево-судинного ризику у пацієнтів з артеріальної гіпертензією

Генетична шкала ризику	Традиційна шкала ризику			
	Низький n=24	Помірний n=96	Високий n=72	Над-високий n=48
Низький	18 (75 %), r=0,72, p<0,01	6 (6 %), r=0,09, p>0,05	2 (3 %), r=0,07, p>0,05	0
Помірний	5 (21 %), r=0,20, p>0,05	72 (75 %), r=0,71, p<0,01	8 (11 %), r=0,10, p>0,05	6 (12 %), r=0,11, p>0,05
Високий	1 (4 %), r=0,08, p>0,05	16 (17 %), r=0,14, p>0,05	52 (72 %), r=0,71, p<0,05	10 (21 %), r=0,19, p>0,05
Над-високий	0	2 (2 %), r=0,06, p>0,05	10 (14 %), r=0,12, p>0,05	32 (67 %), r=0,70, p<0,05

Примітка: r – коефіцієнт кореляції; p – коефіцієнт достовірності.

Наводимо приклад використання генетичної стратифікації для визначення серцево-судинного ризику.

Хворий О., на момент обстеження вік склав 41 рік, вага – 90 кг, зріст – 1,70 м, ІМТ – 31 кг/м2, АТ – 166/106 мм рт.ст. Скарги на періодичні головні болі, запаморочення, серцебиття, порушення сну, болі в ділянці серця, пов'язані з підйомом АТ. Вперше діагноз АГ був встановлений у 33 роки. Спадковий анамнез обтяжений з боку матері (АГ, інсульт) та батька (ІХС). За результатами ЕКГ та ехокардіоскопії була виявлена концентрична гіпертрофія лівого шлуночка. При обстеженні очного дна – ознаки гіпертонічної ангіопатії. З додаткових факторів ризику – гіперхолестеринемія, куріння, ожиріння 1 ст., метаболічний синдром.

На підставі проведених обстежень був встановлений діагноз: Артеріальна гіпертензія 2 стадії, 2 ступеню. Гіпертензивне серце. Дуже високий серцево-судинний ризик.

У пацієнта проводили забір венозної крові, в отриманому матеріалі методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу «real time» з використанням флуоресцентно-помічених праймерів вивчаємо поліморфізми генів-кандидатів: ADD1:1378, AGT:704, AGT:521, AGTR1:1166, AGTR2:1675, CYP11B2:-344, GNB3:825, NOS3:-786, NOS3:894. Були отримані наступні генотипи з подальшою бальною оцінкою: ADD1:1378 – G/T генотип («патологічна гетерозигота») – 1 бал; AGT:704 – C/C генотип («патологічна гомозигота») – 1,5 бали; AGT:521 – C/T генотип («патологічна гетерозигота») – 1 бал; AGTR1:1166 - A/A генотип («нормальна гомозигота») – 0 балів; AGTR2:1675 - A/A генотип («патологічна гомозигота») – 1,5 бали; CYP11B2:-344 – C/T генотип («патологічна гетерозигота») – 1 бал; GNB3:825 – C/T генотип («патологічна гетерозигота») – 1 бал; NOS3:-786 – C/C генотип («патологічна гомозигота») – 1,5 бали; NOS3:894- T/T генотип («патологічна гомозигота») – 1,5 бали.

ГМІ= 10/13,5 х 100 = 74 %, що формує *надвисокий генетичний ризик* серцево-судинних ускладнень.

У наведеному клінічному прикладі показано співпадіння високого клінічного ризику серцево-судинних ускладнень з генетичним ризиком. Враховуючи обтяжений сімейний анамнез, у обстежуваного пацієнта можливо було б провести генетичний аналіз у ранньому віці з визначенням генетичного ризику, що дозволило б своєчасно провести превентивні заходи для попередження розвитку захворювання та ураження органів-мішеней. Таким чином, в проведеному нами дослідженні був виявлений значний кореляційний зв'язок між серцево-судинним ризиком, визначеним за традиційною шкалою, та ризиком, визначеним за генетичною шкалою.

Висновки. Запропонований спосіб генетичної стратифікації серцево-судинного ризику, що заснований на застосуванні генно-модифікаційного індексу шляхом оцінки питомої ваги «патологічних» генотипів генів-кандидатів, має достовірно високий кореляційний зв'язок з традиційною клінічною стратифікацією серцево-судинного ризику та може бути використаний з

прогностичною метою в пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

На відміну від клінічної стратифікації, генетична стратифікація може бути використана для прогнозування серцево-судинного ризику ще на ранньому донозологічному етапі та в цілях як первинної, так і вторинної профілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Mancia, G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti, A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi, M. et al. Journal of Hypertension: July 2013 - Volume 31 - Issue 7 - p 1281–1357.
2. Дзяк Г. В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензивной системы у больных с гипертонической болезнью / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник // Український кардіологічний журнал.— 2008.— № 2.— С. 37–43.
3. Милославский Д. К. Генетические маркеры при эссенциальной артериальной гипертензии, ассоциированной с проявлениями метаболического синдрома / Д. К. Милославский, И. А. Снегурская, О. Н. Литвинова, О. В. Мысниченко, Е. Н. Щенявская // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. - №2–3. – С.99-106.
4. Kuznetsova T. Sodium excretion as a modulator of genetic associations with cardiovascular phenotypes in the European Projecton Genes in Hypertension / T. Kuznetsova // J Hypertens, 2006. – 24(2). – P. 235-42.
5. Torielli L. Alpha-adducin mutations increase Na/K pump activity in renal cells by affecting constitutive endocytosis: implications for tubular Na reabsorption / L. Torielli//Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2008. – P. 478-487.
6. Watkins W. S. Genotype-phenotype analysis of angiotensinogen polymorphisms and essential hypertension: the importance of haplotypes / W. S. Watkins, S. C. Hunt, G. H. Williams [et al.] // J. Hypertens.—2010. — V. 28 (1). — P. 65–75.
7. Sethupathy, P. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3-prime untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes / P. Sethupathy, C. Borel, M. Gagnebin, G. R. Grant, S. Deutsch, T. S. Elton, A. G. Hatzigeorgiou, S. E. Antonarakis // Am. J. Hum. Genet. 81. – 2007. – P. 405-413.
8. Thandapilly S. J. Resveratrol prevents the development of pathological cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in the SHR without lowering blood pressure /S.J. Thandapilly, P. Wojciechowski, J. Behbahani [et al.] // Am. J. Hypertens.— 2010.— V. 23 (2).— P. 192–196.
9. Ramirez-Salazar M. Relationship of aldosterone synthase gene (C-344T) and mineralocorticoid receptor (S810L) polymorphisms with gestational hypertension Text. / M. Ramirez-Salazar [et al.] // J. Hum. Hypertens. 2011. – Vol.25. – P.320-326.
10. Kiani J. G. Association of G-protein beta-3 subunit gene (GNB3) T825 allele with Type II diabetes/ J. G. Kiani, M. Saeed, S. H. Parvez, P. M. Frossard// Neuro Endocrinol Lett. – 2005. – 26(2). – P.87-88.
11. Casas J. P. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects / J. P. Casas, L. E. Bautista, S. E. Humphries, A. D. Hingorani// Circulation. – 2004. – Vol. 109. –P. 1359–1365.
12. Niu W. Q. Endothelial nitric oxide synthase genetic variation and essential hypertension risk in Han Chinese: the Fangshan study / W. Q. Niu, Y. Qi, L. T. Zhang [et al.] // J. Hum. Hypertens.— 2009.—V. 23 (2).— P. 136–139.

INTERNATIONAL ACADEMY JOURNAL
Web of Scholar

ISSN 2518-167X

2(20), Vol.2, February 2018

MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC EDITION

Indexed by:

Passed for printing 03.02.2018. Appearance 10.02.2018.
Typeface Times New Roman.
Circulation 300 copies.
RS Global Sp. z O.O., Warsaw, Poland, 2018



WEB OF SCHOLAR

Multidisciplinary Scientific Journal

RS Global